



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE SJÖGREN,
MANIFESTACIONES CLÍNICAS,
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

DIANA RAMÍREZ BANDA

TUTOR: C.D. CARLOS VELÁZQUEZ BÁEZ

ASESORA: MTRA. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ



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.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO 1.....	7
1.- Antecedentes históricos.....	7
CAPÍTULO 2.....	10
2.- Concepto.....	10
2.1.- Clasificación.....	11
2.2.- Epidemiología.....	12
CAPÍTULO 3.....	13
3.- Etiología.....	13
3.1.- Factores genéticos.....	13
3.2.- Ambientales.....	14
3.3.- Inmunológicos	14
3.4.- Factores hormonales.....	15
3.5.- Sistema nervioso autónomo.....	16
CAPÍTULO 4.....	17
4.- Patogenia.....	17



CAPÍTULO 5.....19

5.- Manifestaciones clínicas.....19

5.1.- Nivel glandular.....20

5.1.1.- Ocular.....20

5.1.2.- Cavidad oral.....21

5.1.3.- Nariz24

5.1.4.-Faringe25

5.1.5.-Laringe26

5.1.6.-Tráquea26

5.1.7.- Esófago27

5.1.8.- Oído27

5.1.9.- Vagina.....28

5.1.10.- Piel.....29

5.2.-Nivel extraglandular.....30

5.2.1.-Afección al estado general.....30

5.2.2.-Pulmón.....31

5.2.3.-Riñón.....36

5.2.4.-Afección gastrointestinal.....37



5.2.5.- Hígado.....	38
5.2.6.-Páncreas.....	39
5.2.7.-Aparato cardiovascular.....	40
5.2.8.-Sistema nervioso	41
5.2.9.-Aparato locomotor.....	42
5.2.8.-Manifestaciones cutáneas.....	43
5.2.9.-Afección de tiroides	47
CAPÍTULO 6.....	49
6.-Diagnóstico.....	49
6.1.-Criterios de clasificación.....	49
6.2.-Exámenes complementarios.....	51
6.3.-Diagnóstico diferencial	59
CAPÍTULO 7.....	61
7.- Pronóstico.....	61
7.1.-Calidad de vida.....	61
7.2.-Mortalidad.....	61



CAPÍTULO 8

8.-Tratamiento.....	63
8.1.-Farmacológico.....	64
8.1.1.- Tratamientos sustitutos.....	65
8.1.2.- Tratamientos de retención.....	66
8.1.3.- Estimuladores de la producción de lágrimas y saliva.....	67
8.1.4.- Tratamiento de la afección extraglandular, reductores de la inflamación local.....	69
8.1.5.- Moduladores de la respuesta inmune....	71
8.2.-Medicina alternativa.....	72
8.3.-Tecnologías.....	72
CONCLUSIONES	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75



AGRADECIMIENTOS

Este trabajo representa mi esfuerzo, mi perseverancia, mi amor hacia la vida, es el cierre de un importante proyecto , una meta alcanzada que corrobora mis convicciones de que nada es cierto y todo es permitido.

Les doy las gracias a mis padres, a mi hermana y a todas las personas que confiaron en mí y que contribuyeron de manera incondicional para que este sueño se hiciera realidad.

Agradezco la tolerancia, el amor, el respeto, la amistad, la comprensión y el ánimo de todos mis amigos y profesores.

"En el dolor hay tanta sabiduría como en el placer:
ambas son las dos grandes fuerzas conservadoras de la especie".

Friedrich Wilhelm Nietzsche



INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se realizó una recopilación de información actualizada con respecto a las características generales del Síndrome de Sjögren, además de sus criterios diagnósticos actualmente utilizados y sus múltiples tratamientos, ya que este síndrome tiene una importante repercusión en la cavidad oral problema que involucra de manera relevante al cirujano dentista de práctica general.

El síndrome de Sjögren (SS) es una patología crónica autoinmune del tejido conjuntivo (TC), caracterizada por una infiltración linfo-plasmocitaria en las glándulas exocrinas, lo cual da como resultado una disminución o ausencia de secreción glandular también conocida como síndrome seco, una combinación de ojo seco y boca seca, además de sus manifestaciones extra glandulares que son las que condicionan el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.

El SS puede ser primario si es que involucra al síndrome seco y exocrinopatologías o secundario cuando aparece asociado con otras enfermedades autoinmunes crónicas, principalmente artritis reumatoide.

Se trata probablemente de la enfermedad autoinmune más frecuente, afecta principalmente a mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida, es de distribución mundial afectando prácticamente a todos los grupos raciales y étnicos; responsable de un impacto considerable en las cualidades de vida de sus portadores, con importante repercusión sobre el estado físico, psicológico y social.

El SS por la ausencia de síntomas específicos es generalmente infra diagnosticado.



CAPÍTULO 1

1.-Antecedentes Históricos.

Las enfermedades autoinmunes son antiguas, pero es difícil demostrar su antigüedad, por ello su conocimiento ha sido evidente hasta el siglo XX gracias a la tecnología. Un ejemplo de estas enfermedades es el síndrome de Sjögren.¹

En la literatura de la antigüedad grecolatina, Galeno en el siglo II a.c. y Pablo de Egina en el siglo VII a.c. citan varias veces la asociación de xeroftalmía y reuma lo que ha hecho pensar que ya se conocía la asociación sindrómica de ojo seco y artritis reumatoide.²

Siglos más tarde en 1882 el doctor T. Leber presentó tres casos de pacientes con queratitis y sequedad bucal durante un congreso en Heidelberg Alemania. Seis años después, el médico cirujano Johann Mikulicz-Radecki, presentó a la sociedad médica de Königsberg el caso de un paciente de 42 años con hinchazón bilateral crónico e indoloro de las glándulas lacrimales y salivales, posteriormente describió sus características microscópicas y por este motivo el término enfermedad de Mikulicz fue aplicado a los casos siguientes con características similares, sin embargo Mikulicz se negó a aceptarlo, ya que algunos casos presentaban sintomatologías adicionales.^{3,4}

En 1888 el Dr WB Hadden presentó a la sociedad médica de Londres a una paciente de 65 años que padecía de una sequedad bucal y lacrimal crónica que se incrementaba gradualmente, debido a estos estudios Hadden decidió nombrar como xerostomía al aspecto clínico de la hipofunción salival.⁴



En 1925 Gourgerot reconoce una condición generalizada de sequedad bucal, en los ojos, laringe, nariz y mucosas en general, que involucra hipofunción tiroidea y ovárica, en Francia este padecimiento fue conocido como síndrome de Gourgerot.⁴

En 1927 se sugirió dividir los casos de inflamación de las glándulas salivares en dos categorías:⁵

1.- Enfermedad de Mikulick a las que solo presentaban la inflamación.

2.- Síndrome de Mikulick a las que presentaban características adicionales.

En 1933 Henrik Sjögren un oftalmólogo sueco describió un síndrome compuesto por boca seca, y ojos secos, en mujeres post menopáusicas con artritis crónica.

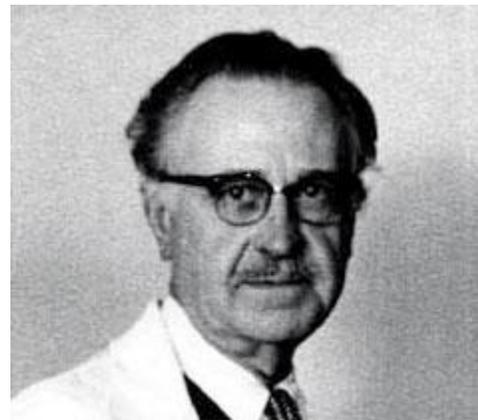


Fig. 1 Henrik Conrad Sjögren.⁴

Además introdujo el término queratoconjuntivitis sicca para distinguir el

ojo seco de este síndrome de la xeroftalmía producida por una deficiencia de vitamina A.

El término de Síndrome de Sjögren se le atribuye a él desde entonces.

En 1951, Rothman et al. publicaron que el síndrome se complica frecuentemente con linfoblastomas malignos.⁶

En 1952, Godwin describe las lesiones linfocíticas en las glándulas parótidas además propone el nombre de Lesión Linfoepitelial Benigna, enfermedad del tejido conectivo similar al SSp.⁵



En 1953 Morgan y Castleman concluyen que el síndrome de Sjögren y la enfermedad de Mikulick son la misma entidad.⁷

En los años 50's y 60's se publicaron diferentes trabajos clínicos y en la década siguiente se documentaron diferencias clínicas y de laboratorio en pacientes que eran portadores o no de artritis reumatoide.

En la década de los 70 se descubrió la frecuente asociación del SS a ciertos antígenos HLA y la coexistencia con determinados autoanticuerpos.²

En base a estas comprobaciones, Frost Larsen en 1978 propuso subdividir a este síndrome en primario y secundario.²

En los últimos años se han realizado múltiples estudios sobre los aspectos etiopatogénicos de la enfermedad, principalmente en el campo genético asociando diferentes haplotipos del Complejo mayor de histocompatibilidad y de la herencia mendeliana al SS.



CAPÍTULO 2

2.-Concepto

El síndrome de Sjögren es un desorden sistémico crónico autoinmune, que afecta a las glándulas exocrinas sobre todo lagrimales, salivales y nasales, además de atacar con predilección articulaciones y músculos entre otras manifestaciones extra glandulares. La inflamación y consecuente destrucción de los acinos glandulares se traduce clínicamente en un déficit secretorio que también puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes.

Estudios sobre la historia natural del SS coinciden en que aunque no es una enfermedad benigna se caracteriza por una evolución constante de los síntomas predominantes (síndrome seco y manifestaciones extra glandulares) sin embargo hay dos excepciones a este curso crónico; las manifestaciones vasculíticas y la alta incidencia en linfomas, ambos procesos relacionados con la alta incidencia de muertes en pacientes con SS primario.⁸

En la actualidad también se conoce como epitelitis autoinmune, síndrome seco o enfermedad de Mikulick.

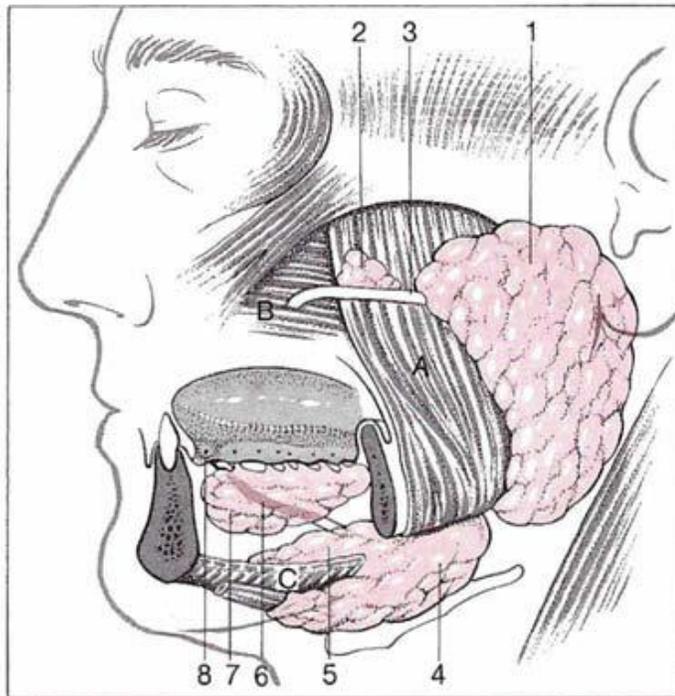


Fig. 2.-Glandulas salivales mayores: glándula parótida (1) con algunas glándulas accesorias pequeñas (2) y conducto excretor de Stenon (3); glándula submandibular (4) con prolongación anterior de la glándula (5) y conducto excretor de Wharton (6); glándula Sublingual (7) con carlinculas sublinguales (8)
A: músculo masetero;
B: músculo buccinador;
C: músculo milohioideo.⁹

2.1.-Clasificación

El SS puede clasificarse en dos según sus manifestaciones clínicas sistémicas primario y secundario; se llama SS primario cuando involucra síndrome seco (xerostomía y xeroftalmía) y exocrinopatologías asociadas a la proliferación linfocitaria glandular y SS secundario cuando además de las manifestaciones cardinales se acompaña de otro tipo de patologías autoinmunes del tejido conectivo como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, tiroiditis o crioglobulinemia.



2.2.-Epidemiología

La prevalencia del SS varía aproximadamente del 0.5% al 3% en la población mundial, predominando en un 2% en la población adulta y presentándose el otro 1% en la población pediátrica.^{7,10}

De acuerdo al sexo el síndrome de Sjögren es nueve veces más frecuente en mujeres que en hombres, se presenta en un 90% en mujeres post menopáusicas que se encuentran entre la cuarta y quinta década de la vida, aunque puede comenzar a cualquier edad.^{11,12, 13}

El SS no distingue grupos raciales ni étnicos, sin embargo considerando los factores de riesgo genéticos las razas caucásicas, los japoneses, chinos, judíos y griegos son más susceptibles a padecer SS, no así excluyendo los demás grupos étnicos.^{13, 14}

Se estima que aproximadamente el 35% de los ancianos refieren sequedad ocular o bucal, pero de ellos solo el 10% presenta de forma objetiva disminución de la sequedad ocular o salivar, cumpliendo solo del 0.04% al 2.7% con los criterios diagnósticos de SS.^{14, 15}

Según Sánchez-Guerrero et al. En México (2005) el síndrome de Sjögren tiene una prevalencia del 13.30%.¹⁶



CAPÍTULO 3

3.-Etiología

Los mecanismos inmunes mediados por células posiblemente desempeñan una función importante en la inflamación que lleva al daño tisular en el SS, sin embargo la enfermedad no puede ser explicada por un solo mecanismo desencadenante.

La etiología del SS aún es desconocida aunque recientes estudios en humanos y algunos animales sugieren que se debe a una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y eventos orgánicos que asocian a la inmunidad innata y adquirida, mecanismos hormonales y al sistema nervioso autónomo.¹⁷

La célula epitelial de las mucosas parece ser el blanco de la enfermedad.⁸

Las principales características patogénicas del SS son la infiltración glandular mediada por linfocitos T CD4 periductales en abundantes centros germinativos ectópicos y la hipestimulación por linfocitos B obstructores del epitelio ductal y plasmocitos.^{4,17,18}

3.1.-Factores genéticos

Desde el punto de vista genético el SS es una enfermedad compleja, no mendeliana y poligénica en la cual están implicados los genes del CMH, los haplotipos HLA-DRB1 0301 y DQB1 0201; destacando a los haplotipos DRw52, DR2, DR3, B8 presentes en pacientes con anticuerpos anti-Ro y anti La.^{17,19}

También se han descrito diferentes polimorfismos en genes que predisponen a padecer SS, como el que codifica por IL-10 o factor de necrosis tumoral (TNF)5.¹⁸



Además de aquellos genes del CMH mencionados, otros no pertenecientes a este sistema están relacionados también con la enfermedad; entre los que resaltan el gen para lectinas de unión a la manosa, el agonista del receptor de la interleucina-1 y el gen de la ribonucleoproteína Ro.¹⁹

Algunos autores japoneses como Hayashi et al. sugieren una herencia autosómica recesiva responsable de la diferenciación de glándulas salivales en el SS, mientras que kassan et al. Sugieren un componente autosómico dominante.^{19, 20}

3.2.-Factores ambientales

Algunos estudios asocian al SS con factores extrínsecos ambientales, generalmente virales como: Virus sialotrópicos del grupo del herpes como Epstein-bar, herpes simple 6 o citomegalovirus, virus de la hepatitis, VHC y VHB, parvovirus B19, enterovirus Coxackie y retrovirus: VIH y virus linfotrópico T humano tipo I (virus de la leucemia humana).¹⁷

También se le ha relacionado con procesos infecciosos mediados por Bacterias como *helicobacter pylori*.^{17,21}

3.3.-Factores inmunológicos

El síndrome de Sjögren representa una activación multifacética del sistema inmunológico, dependiente de la inmunidad innata y adquirida del organismo, entre las células implicadas en la etiología de la enfermedad se encuentran principalmente los linfocitos T CD4 y los linfocitos B como mediadores del proceso proliferativo-obstructivo-inflamatorio de las glándulas, ya sea por incremento de células



plasmáticas circulantes, retención de células B de memoria CD27 o selección anormal de receptores de hipermutación.^{22,23}

Otras células relacionadas son las citocinas il-1, il-6, il-10, el factor de crecimiento transformador(TGF-b), el interferon- γ , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y las acuaporinas proteínas mediadoras del transporte de agua.²⁴

3.4.-Mecanismos hormonales.

Sato et al. Sugieren en sus estudios que los andrógenos sistémicos suprimen la respuesta autoinmune presente en el SS.²⁵

El SS al tener predilección por el sexo femenino en edades menopáusicas se le ha asociado a disfunciones hormonales como deficiencia de estrógenos, andrógenos y testosterona; estas hormonas sexuales contribuyen a la protección del organismo contra anticuerpos, y sus niveles en sangre disminuyen con la edad, tanto en hombres como en mujeres aunque en mujeres es más notable su disminución ya que al presentarse la menopausia los ovarios y las glándulas suprarrenales empiezan a fallar progresivamente en sus funciones, como la secreción de hormonas.^{17,18, 26, 27}

La DHEA (dehidroepiandrosterona) es una prohormona producida en la corteza suprarrenal reguladora de los niveles de CRISP 3 una cisteína abundante en las glándulas salivales cuando disminuyen los niveles de andrógenos en la saliva (Haendler et al, 1993).²⁷



3.5.-Sistema nervioso autónomo

Los nervios simpáticos y parasimpáticos que inervan a las glándulas exocrinas se ven afectados en el SS debido a que existe una falla a nivel de los receptores muscarínicos (M3R) abundantes en las glándulas salivales y musculo lisos, la xerostomía y la xeroftalmia signos cardinales del SS se deben a los bloqueos en estos receptores colinérgicos parasimpáticos M3R responsables de la producción de saliva.^{17,18}

La descripción de auto-anticuerpos agonistas de M3R relacionados con las IGg ha generado mucho interés y controversia durante la última década, ya que el 90% de los pacientes con SS presentan receptores ANTI-M3R.^{18,28}

La neurodegeneración glandular está presente en el SS lo que puede explicar el porqué los pacientes experimentan un síndrome seco aunque más del 50% de las células epiteliales glandulares permanecen intactas.^{18, 29}



CAPÍTULO 4

4.- Patogenia

Este proceso comprende varias etapas:

1. El paso inicial se cree que corresponde a defectos intrínsecos de las células del epitelio glandular y de las células dendríticas que llevan a un proceso de apoptosis anormalo que genera productos apoptóticos y a la expresión de epítopes crípticos.
2. Luego factores ambientales como procesos virales e infecciones recurrentes estimulan a las células glandulares y dendríticas a activar el sistema de inmunidad innata por medio del HLA; este sistema usa receptores Toll para reconocer patrones moleculares que son compartidos por los microorganismos causantes de estas infecciones y por los productos apoptóticos lo que conlleva a respuesta contra antígenos propios debido a un “error inmune por mimetismo molecular”.
3. Estos cambios conducen a la liberación de citoquinas que regulan de forma positiva la migración de linfocitos y células dendríticas hacia el tejido glandular.
4. La activación de los linfocitos B y T ocurre como consecuencia de la presentación de antígenos mediante el HLA-DR y otras moléculas coestimuladoras, lo que perpetúa la respuesta inmune con linfocitos de memoria, interferón tipo I y autoanticuerpos.
5. Se cree que la destrucción glandular ocurre mediante mecanismos perforina/granzima-A y Fas/ Fas ligando²³. Esta destrucción es parcial, pero la producción local de citoquinas, autoanticuerpos y metaloproteinasas conduce a disfunción del tejido glandular residual.³⁰

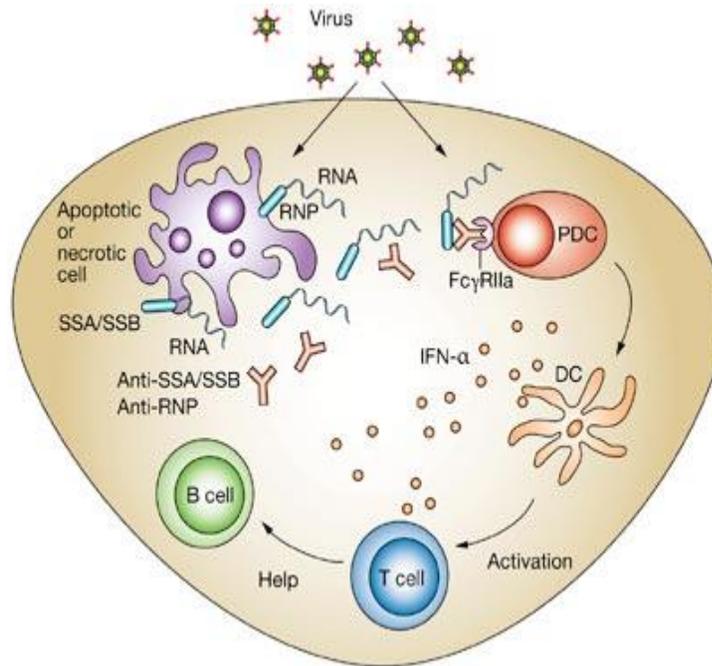


Fig. 3. Patogenia del Síndrome de Sjögren en una glándula salival menor. DC: célula dendrítica; Fc γ RIIa, Fc receptor gamma IIa; IFN- α , interferon- α ; PDC, plasmocitoide de células dendríticas; RNP: ribonucleoproteínas³¹

CAPÍTULO 5

5.- Manifestaciones Clínicas.

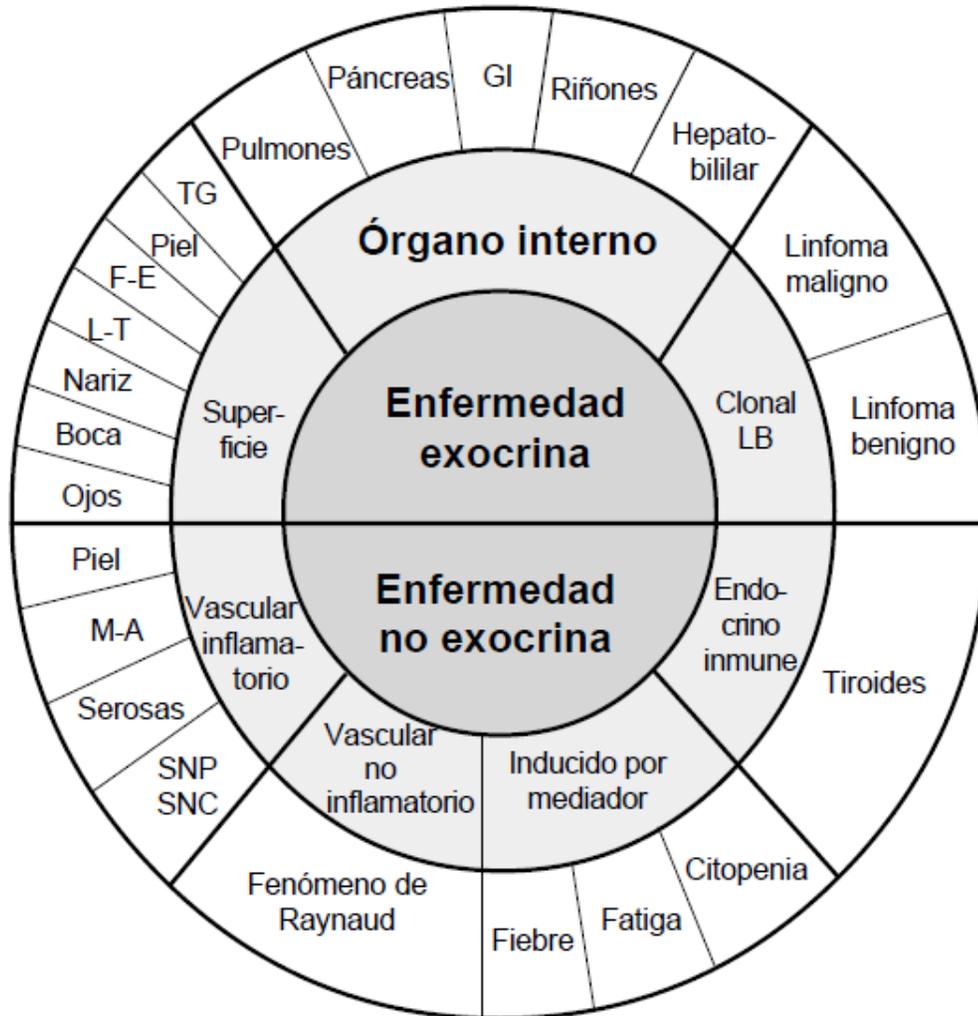


Fig.5. L-T: laringe-tráquea, F-E: faringe-esófago, T-G: tracto genital, Gl: gastrointestinal, LB: linfocito B, SNC: sistema nervioso central, SNP: sistema nervioso periférico, M-A: muscular-articular.⁴

5.1.- Nivel glandular

Las manifestaciones clínicas glandulares no se limitan solo a xerostomia o queratoconjuntivitis seca en un 90% de los casos sino que se acompañan de otras complicaciones relacionadas con la hipofunción glandular y la sequedad presente en forma de serosis cutánea, xerofaringe, sequedad laríngea, esofágica, nasal y genital.

5.1.1.-Ojos

La xeroftalmia o queratoconjuntivitis sicca (KCS) bien conocida como ojo seco es una alteración en la película lagrimal que motiva el daño en la superficie intrapalpebral ocular produciendo molestias y disconfort ocular resultado de una deficiencia en la producción acuosa, los primeros síntomas de sequedad ocular incluyen sensación de cuerpo extraño, sensación quemante, secundaria a parpadeo repetido y frotamiento de ojos por prurito, disminución del flujo lagrimal, cúmulo ocular de material mucoide durante la noche, lo cual puede producir pequeñas abrasiones corneas que conducen a la fotofobia y al dolor.³³

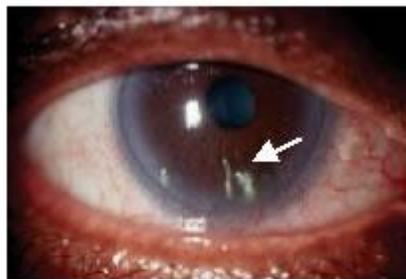


Fig. 6. Queratoconjuntivitis sicca con queratitis filamentosa³⁴



A menudo la afectación ocular se manifiesta con enrojecimiento y congestión de la conjuntiva, además de visión borrosa por discreto edema corneal.

En pacientes en estados avanzados de la enfermedad puede observarse un marcado descenso del componente acuoso y aumento de la viscosidad de las lágrimas.

La afectación ocular grave puede ocasionar úlcera corneal vascularización con opacificación o perforación y entonces producirse ceguera.³⁵

5.1.2.-Boca

Las alteraciones en cavidad oral suelen ser más graves en el SSp que en el SSs, además de ser las más molestas en el SS juvenil.^{36, 37}

La cavidad oral de los pacientes con SS presentan varias características que hay que tomar en cuenta al momento de la inspección, las más notable clínicamente es la xerostomía, término que se refiere a una disminución del flujo salival, causando una disminución en la producción de saliva y cuando esto ocurre, puede acarrear como consecuencias otros signos y síntomas que caracterizan al SS, tales como sensación ardor o quemazón bucal, alteración en el sentido del gusto por depapilación de papilas filiformes, caracterizado por la apreciación de sabores distintos y sobre todo desagradables como sabor metálico de la carne; halitosis por ausencia de arrastre de los detritus y alimentos con la saliva, dificultad en la formación del bolo alimenticio, difícil masticación por ausencia de sustancias salivares que ayudan a degradar los alimentos y por ende también se ve perjudicada la deglución ya que las mucosas que recubren el tracto digestivo se encuentran secas y dificultan el paso de los alimentos.

En la boca del enfermo de SS se observan mucosas yugales rojizas, secas, lisas y brillantes, la lengua en su porción dorsal aparece lobulada, depapilada y con surcos, algunas veces existe glositis. Los labios se ven secos y fisurados.¹⁷

Por sus características la cavidad oral de estos pacientes se úlcera fácilmente, puede presentarse inflamación periodontal (estos pacientes tienen más gingivitis y más del doble de riesgo a padecer periodontitis) candidiasis oral, principalmente en lengua y paladar y si son portadores de prótesis dentales el roce constante puede ocasionar erosiones.^{8,17}



Fig.7. Lengua con glosopirosis de paciente con SSp.³⁸

Dentalmente existe un aumento generalizado en el número de caries, en cuellos dentales y raíces, casi siempre con afectación difusa y destructiva debido a que el número de microorganismos cariogénicos como estreptococos mutans y lactobacilos están aumentados, también existen fracturas de corona clínica y erosión dental.¹⁷



Fig. 8. Periodontitis, mucosas enrojecidas y caries en cuellos dentales.³⁸

Clínicamente el daño a las glándulas menores se detecta cuando ya está un poco avanzado el proceso y es fácilmente reconocible en la mucosa del labio inferior pues al distenderla y exponerla al aire se ve seca y brillante sin la apariencia de gotas de rocío que se ven normalmente en esta zona.³⁹

También a la palpación hay cambios ya que las glándulas se perciben aumentadas de tamaño y tumefactas debido a la sialoadenitis linfocítica focal que están sufriendo, debido a la linfoproliferación propia del SS.³⁷

Las glándulas salivales mayores (parótidas, submandibulares y sublinguales) pueden encontrarse aumentadas de tamaño y dolorosas, manteniendo una consistencia firme e indurada, dolorosas a la presión manual o a veces incluso espontáneamente, el aumento de volumen puede ser intermitente o persistente, leve o muy notorio, dependiendo de la severidad del padecimiento; en un tercio de los pacientes que sufren el síndrome se presentan estas características siendo las glándulas parótidas las más comúnmente aquejadas.⁴⁰

Estas manifestaciones inflamatorias pueden provocar trismus, por presión glandular sobre el músculo masetero.

Respecto a los linfomas que se pueden manifestar se estima que el riesgo para los pacientes con SS es 44 veces mayor que el de la población en general. El linfoma que se presenta regularmente en las glándulas salivares mayores es de tipo MALT es decir; de tejido linfoide asociado a mucosas.¹⁷



Fig.9. inflamación bilateral de glándulas salivares mayores.⁴¹

5.1.3.- Nariz

Las manifestaciones nasosinusales aparecen aproximadamente en un sexto de los pacientes con SS, y los signos principales abarcan sensación de sequedad y formación de costras de moco, trayendo consigo obstrucción que puede provocar respiración bucal, agravando así los síntomas de la boca seca.¹⁷

Debido a la disminución del efecto limpieza de la cavidad nasal pueden aumentar la frecuencia y duración de las infecciones locales además de que se favorece la aparición de sinusitis.



La consecuente atrofia de la mucosa nasal puede explicar la constante epistaxis, que se presenta entre el 21 y 35% de los pacientes.⁴²

Como consecuencia de lo anterior puede presentarse la perforación del tabique nasal sobre todo en la zona anterior.

Los cartílagos del tabique nasal y el dorso nasal también pueden afectarse en la policondritis recidivante que se observa en este tipo de pacientes.

Las alteraciones en la mucosa olfatoria parecen repercutir en alteraciones sensoriales olfatorias, pero esta relación causa-efecto no se ha demostrado todavía. Al parecer la alteración de la secreción mucosa está relacionada con la afectación de las glándulas de Bowman.

5.1.4.- Faringe

La sequedad faríngea ocurre en la totalidad de los pacientes pero aunque es frecuente, la lesión tiene poca importancia clínica en la mayoría de los casos.

La sintomatología abarca prurito, sensación de cuerpo extraño faríngeo, carraspeo, tos seca y en ocasiones sangrado y dolor.⁸

A la exploración se observa sequedad, eritema y mucosidad seca en la pared posterior de la faringe, estas condiciones pueden favorecer la condición micótica en la orofaringe, la sequedad faríngea provoca también disfagia en el 35% de los pacientes. Se ha descrito su asociación con estenosis poscricóidea.¹⁷



5.1.5.- Laringe

En la laringe se observa una laringitis crónica con la consecuente atrofia.

La sequedad de la mucosa puede provocar la aparición de mucosidad sobre las cuerdas vocales.

Tanto la sequedad laríngea como la mucosidad pueden dificultar la correcta ondulación de la mucosa durante la fonación, provocando la aparición de una disfonía en la quinta parte de los pacientes.⁴²

Se han descrito la aparición de tumoraciones laríngeas recidivantes, sobre las bandas ventriculares que requieren exéresis quirúrgica.

5.1.6.-Tráquea

El síndrome seco traqueo bronquial, bronquitis sicca o xerotráquea se considera la principal afección respiratoria del paciente con SS, está caracterizada principalmente por la presencia de tos seca, se produce por una disminución o ausencia de la secreción de las glándulas mucosas en la tráquea y en los bronquios, aumento de su viscosidad y defectos en el aclaramiento mucociliar, secundaria a una infiltración linfocítica de las mismas. No existe un procedimiento diagnóstico objetivo para esta sintomatología.⁴³

El compromiso bronquial puede ir acompañado de disnea asociada a un proceso obstructivo, causa de numerosas infecciones.



5.1.7.-Esófago

La disfagia y odinofagia son síntomas frecuentes del SS y se cree que son consecuencia de la sequedad. Los síntomas más frecuentes son detención del alimento o presión sobre el pecho al pasar el alimento por el esófago.⁴³

5.1.8.-Oído

Cada una de las estructuras anatómicas del oído (interno, medio y externo) puede afectarse en este síndrome, lo que se traduce en síntomas como otalgia, vértigo e hipoacusia, en signos como sequedad en la piel del conducto auditivo, cera seca y ocupación del oído medio por mal funcionamiento de la trompa de Eustaquio.^{17,18,42}

- **Oído externo**

El conducto auditivo externo y la membrana timpánica pueden afectarse y originar una otitis externa fibrosante, algunas veces la membrana timpánica se perfora.

El cartílago auricular puede inflamarse el pacientes con SSp, su afectación puede ser uní o bilateral y acompañarse de la de los cartílagos nasales y faríngeos, manifestada como edema cervical doloroso.



- **Oído medio**

Estudios han demostrado que la sequedad de la mucosa del oído medio y de la trompa de Eustaquio es un factor predisponente para la hipoacusia de transmisión o de conducción.

A pesar de que la disfunción tubárica se describe como habitual, el diagnóstico de otitis media es poco frecuente.

- **Oído interno**

La hipoacusia que se puede observar en estos pacientes puede ser neurosensorial, de transmisión o una combinación de ambas ocasionada por el bloqueo de los capilares sanguíneos y la isquemia local en el oído medio.

La hipoacusia y los acufenos aparecen aproximadamente en el 25% de los enfermos y se presentan de forma súbita en algunos de ellos.⁴

También se puede presentar infrecuentemente una disfunción vestibular y provocar la aparición de un síndrome vertiginoso.⁴²

5.1.9.- Vagina

Los pacientes con SS suelen presentar anomalías en la superficie externa de la vagina (vulva), como sequedad, ardor y prurito, las mujeres se quejan de dispareunia.^{11,43,44}



5.1.10.- Piel

Alrededor de la mitad de las personas que tienen SS tienen la piel seca (xerosis), algunos solo experimenta picazón por piel inelástica, áspera y descamativa; pero puede variar su gravedad, otros desarrollan grietas y por ende discontinuidad epitelial grave, haciéndose más susceptibles a la infección y la ulceración.³⁰

La piel en el SS se oscurece con facilidad y es más sensible a la luz solar.

Las glándulas sebáceas constituyen la principal fuente humectante de la piel; sin embargo, las glándulas sudoríparas parecen estar implicadas debido al papel homeostático de los lactatos presentes en el sudor.

Anexos a la piel el pelo aparece quebradizo, seco y deslustrado debido a una franca disminución en la producción de sebo o a la producción anormal del mismo. Las uñas aparecen frágiles.⁴³



5.2.- Manifestaciones Extraglandulares

Las manifestaciones extraglandulares del SS oscilan entre el 30% y el 50% de los pacientes y varían en gravedad dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad.

Estas complicaciones están relacionadas con la presencia de anticuerpos, hipocomplementemia y crioglobulinemia y se dividen en dos categorías:

- 1.- Aquellas que afectan al epitelio del órgano, y son el resultado de una invasión linfocítica en el epitelio de los órganos involucrados, estas enfermedades tienen un curso benigno.
- 2.- Manifestaciones extra epiteliales, son producidas por depósitos de complejos autoinmunes resultantes de la hipereactividad de las células B. Estas están relacionadas con una mayor morbilidad y de riesgo para desarrollo de linfomas.⁴⁵

5.2.1.- Afección al estado general.

La sintomatología derivada de la afección general que presenta el paciente con SS es diversa y suele estar presente en la mayoría de ellos, siendo la fatiga, dolores a la palpación o espontáneos generalizados, el decaimiento, la debilidad que muchas veces puede ser incapacitante, la fiebre, linfadenopatias y el insomnio son las manifestaciones más frecuentes. En muchas ocasiones todos estos síntomas se relacionan con la existencia de una fibromialgia (FM) de curso suave e insidioso.^{17,35,36}



El síndrome de fatiga crónica (SFC) puede estar condicionado por el SS como elemento comórbido que cursa con afección general y que no tiene tratamiento efectivo a largo plazo.²⁰

Durante el curso del SS se hace necesario un enfoque terapéutico multidisciplinario que conlleva a la ingesta de una gran cantidad de fármacos, estudios recientes sobre las reacciones alérgicas relacionadas con el síndrome indican una predisposición a presentar reacciones alérgicas relacionadas con antibióticos y algunos AINES; en pacientes con autoanticuerpos Anti-Ro/SS-A se ha detectado una mayor cantidad de alergias tanto farmacológicas como de contacto.

Se ha descrito fiebre intermitente hasta en un 40% de los pacientes con SS, sin grandes alteraciones en las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva.⁴⁶

5.2.2.- Pulmón

En Pulmón hay abundantes glándulas exócrinas que pueden afectarse por la infiltración linfocitaria que caracteriza al síndrome de Sjögren desencadenando los diferentes procesos patológicos que se observan en el mismo. La afectación pulmonar se detecta en el 11% de los pacientes, comprometiendo la vía aérea (superior e inferior), el parénquima pulmonar, la pleura, el diafragma y la vascularización.^{17,}

La historia natural del compromiso respiratorio incluye disnea, taquipnea, tos como manifestación de xerotráquea y aclaración ciliar defectuosa, disfonía, sinusitis, dolor torácico, hiperreactividad bronquial y neumonías recurrentes, sintomatología que usualmente se establece de forma temprana en el curso de la enfermedad predominantemente en pacientes con anticuerpos anti Ro.



La neumonitis intersticial y la xerotráquea constituyen las manifestaciones pulmonares más frecuentes del SS, aunque existe riesgo a desarrollar amiloidosis, hipertensión arterial pulmonar, neumonía intersticial linfocítica, pleuritis y linfoma con mucha menor frecuencia.⁴⁷

- **Vía aérea**

En lo que respecta a las vías aéreas, tanto superiores como inferiores la afectación del epitelio glandular de la mucosa se manifiesta como sequedad nasal, faríngea, laríngea, traqueal y bronquial, clínicamente con tos, habitualmente poco productiva; sintomatología que suele confundirse con cuadros de rinitis alérgica o de bronquitis. Por lo general en esta parte del tracto respiratorio las complicaciones derivadas de las manifestaciones secas del SS se refieren a patologías de secreción glandular y obstrucción, tal es el caso de la Xerotráquea.⁴⁸

- **Parénquima pulmonar**

El infiltrado linfocítico del parénquima pulmonar cursa como una alveolitis linfocítica intersticial en la mayoría de los de los pacientes con SSp.⁴⁷

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), es relativamente frecuente pudiendo afectar al 25% de los pacientes, suele cursar de forma asintomática, dependiendo del tipo y estadio de la enfermedad pulmonar, produciendo disnea progresiva, tos seca y dolor pleurítico.

En la clasificación de la EPI se reconocen varios subtipos: neumonitis intersticial linfocítica, bronquiolitis obliterans, neumonía organizada, neumonitis no específica y pseudolinfoma.⁵⁰

El 20% de la EPI idiopática, está relacionada con la presencia de una colagenopatía, siendo el SSp el 8–10%. Estudios observacionales prospectivos indican que la aparición de la EPI en los pacientes con SSp suele ser precoz, en los primeros 4 años de la enfermedad. En comparación con los pacientes con SS secundario, en los pacientes con SSp la EPI es más frecuente, aunque suele ser de menor gravedad.¹⁷

Se ha demostrado de forma significativa que la edad, el sexo masculino y el tabaquismo, son factores de riesgo para el desarrollo de EPI en pacientes con SSp. En la evaluación de pacientes con sospecha de EPI, se debe conocer el valor de las pruebas complementarias de uso habitual.⁵⁰

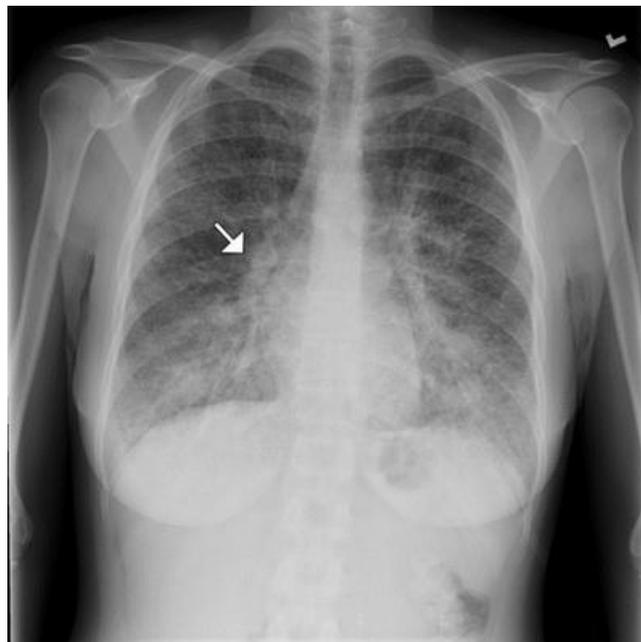


Fig. 10. Radiografía de tórax que muestra EPI.⁵¹

Las formas histológicas principales de la EPI en los pacientes con SSp son:

La neumonía intersticial linfocítica; presente en el 0.9% a 42% de pacientes con SSp la cual tiene un comportamiento progresivo su pronóstico es con una mortalidad a los 5 años del 50% de los enfermos y el 5% evoluciona a linfoma, lo cual puede evitarse muchas veces con un diagnóstico precoz con una biopsia pulmonar.^{20,51}

La neumopatía intersticial usual, su prevalencia alcanza al 6% de los casos. Cursa de forma insidiosa con tos y disnea progresiva y no suele acompañarse de síntomas sistémicos.

La neuropatía intersticial no específica, es la forma más frecuente de EPI, con una prevalencia del 60%. Presenta un buen pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 83%.⁸

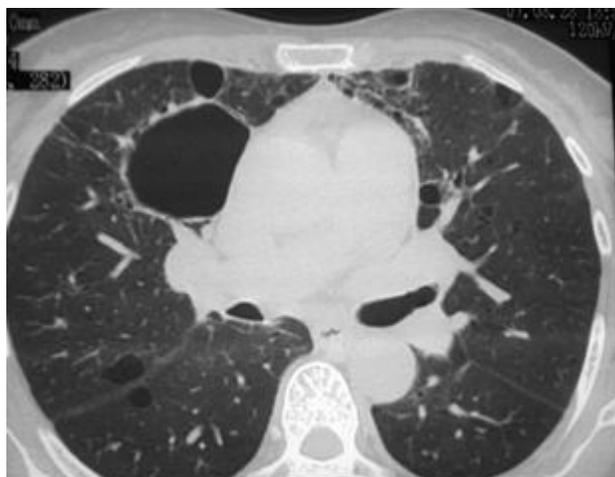


Fig. 11. TACAR. Densidad pulmonar alterada por presencia de imágenes quísticas.⁵²

La enfermedad quística pulmonar es infrecuente, en el síndrome de Sjögren parece ser generada por atrapamiento aéreo secundario al extenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico de la pared bronquiolar que ejerce un efecto de válvula impidiendo una



adecuada espiración, apoyado lo anterior por el marcado infiltrado de linfocitos CD4 en la mucosa bronquial; existe hiperfuncionalidad del tejido linfoide asociado a los bronquios; histológicamente estos quistes consisten en tejido pulmonar comprimido o una membrana fibrosa delgada tapizada por epitelio columnar o células epiteliales cuboidales y material hialino similar al amiloide.⁵⁰

La presencia de quistes pulmonares y nódulos debe hacer sospechar de linfoma no Hodgkin de células B presente en el 5-10% de los pacientes con SSP.¹⁷

La bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada puede presentarse en pocos casos de SS, relacionada con amiloidosis.

- **Pleura**

La presencia de derrame pleural es raro en los pacientes con SSp y debe hacer sospechar la existencia de linfoma. Ellman et al. describen a nivel pleural la presencia de derrames, engrosamientos y adhesiones, frecuentemente asociados a neumonías recurrentes y atelectasias. Se han descrito casos aislados en los que la afección pleural ha constituido la primera manifestación de un SSp, a pesar de que no ha sido considerada una manifestación extraglandular típica del mismo y su presencia se asocia en mayor rango hacia otra enfermedad sistémica autoinmune, especialmente LES.

- **Hipertensión Pulmonar**

La hipertensión pulmonar constituye una manifestación poco frecuente del SS, suele presentarse asociada a EPI o al fenómeno de Raynaud, aunque se han descrito casos



aislados sin que exista una enfermedad pulmonar base. En la mayoría de estos casos el curso de la enfermedad suele ser fatal ocasionando la muerte del paciente.

- **Pseudolinfoma y linfoma**

El denominado pseudolinfoma es un verdadero linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado, de células B, tipo mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). Aunque es el 1% de todos los LNH, a nivel pulmonar es el tumor más frecuente (65%)¹⁴. Con frecuencia provoca escasa sintomatología y suele ser un hallazgo radiológico casual.

5.2.3.- Riñón.

El riñón es un órgano que frecuentemente se ve comprometido en enfermedades autoinmunes, tal es el caso del síndrome de Sjögren, se estima que de un 5 hasta un 25% de los pacientes con SSp presenta alteraciones renales.¹⁷

Las manifestaciones clínicas son muy polimorfas y van desde mínimas alteraciones en el examen de orina a insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Todas las estructuras renales pueden verse involucradas, el glomérulo, el intersticio o las arterias renales así como los túbulos renales se pueden comprometer.

La afectación renal por nefritis túbulo-intersticial es una reconocida complicación del SSp. En cambio, las glomerulopatías y los episodios de fracaso renal agudo grave son excepcionales y suelen ser leves.

Los casos de nefritis túbulo-intersticial (NTI), se traducen clínicamente por hipostenuria y disfunción tubular con evidencia de infiltrados linfoplasmocitarios



con o sin acidosis (síndrome de Faconi) e hipokalemia. Esta enfermedad puede estar relacionada con cistitis intersticial, produciendo síntomas constantes e intermitentes de nicturia, dolor perineal y suprapubical.⁵³

La diabetes insípida nefrogénica, se presenta en el 4.1% de los casos.⁵⁴

La glomerulonefritis (GN) es rara y suele ocurrir en pacientes con vasculitis sistémica, crioglobulinemia o lupus eritematoso sistémico, en sus variables GN mesangial, membranosa o membranoproliferativa.^{55,56}

En casos avanzados a veces se producen cálculos renales y osteomalacia.

En el SS se puede presentar una desregulación del sistema IgA, como consecuencia del depósito de esta inmunoglobulina se presenta una consecuente obstrucción glomerular.⁵⁷

5.2.4.- Afección gastrointestinal

- **Compromiso gástrico**

La exocrinopatología autoinmune del SS se extiende al revestimiento gástrico, presentándose en forma de dolor epigástrico, náuseas, anorexia y dispepsia prolongada, consecuencias de acloridia, hipergastrinemia e hipopepsinogenemia.⁵⁸

Las lesiones más comúnmente descritas son la gastritis atrófica crónica con o sin anemia perniciosa asociada y en casos extremos linfoma gástrico.

Se han informado además casos con disminución de la producción de factor intrínseco y bajos niveles séricos de Vitamina B12, al igual que la presencia de niveles altos de anticuerpos anticélula parietal.^{11,17}



- **Intestino Delgado**

Algunos pacientes con SSp han cursado concomitantemente con síndrome de mala absorción y diarrea, incluso se ha podido comprobar el diagnóstico de enfermedad celiaca.¹⁷

5.2.5.-Hígado

El compromiso hepático en éste síndrome era considerado raro, sin embargo alrededor del 10% de los pacientes presentan una alteración a nivel de pruebas hepáticas, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar hepática (CBP) o fibrosis portal. En un 25% de pacientes con SS primario existe una leve hepatomegalia, con o sin elevación de enzimas obstructivas o autoanticuerpos antimitocondriales.^{58,59}

Los signos que indican una afección hepática pueden ser comezón, fatiga, ictericia o eritema palmar.

Los casos de SS en pacientes pediátricos se asocian a enfermedad hepática subclínica y existen reportes que asocian al SS en adultos con hepatitis granulomatosa.⁵⁹

En el caso de la asociación SS- VCH se han realizado numerosas investigaciones, pero no se ha relacionado directamente al virus con la enfermedad, sin embargo se ha demostrado que el SS se presenta con frecuencia entre las personas con hepatitis C.

5.2.6.-Páncreas

La afección pancreática puede presentarse tanto en el SSp como en el secundario, recientemente se ha asociado a la enfermedad de Sjögren con la producción de enzimas pancreáticas como la amilasa y la tripsina y con la pancreatitis tanto aguda como crónica secundaria a un proceso infiltrativo similar a lo observado en las glándulas salivares.⁶¹

La colangitis esclerosante, proceso inflamatorio y obliterante que afecta a los conductos biliares extra e intrahepáticos se relaciona íntimamente con el SS por la presencia de autoanticuerpos y la acumulación linfocítica periductal. La pancreatitis crónica y fibrosis son otras entidades asociadas.

Estos padecimientos generalmente son asintomáticos, signos y síntomas en caso de existir siempre estarán ligados al páncreas como glándula exócrina.

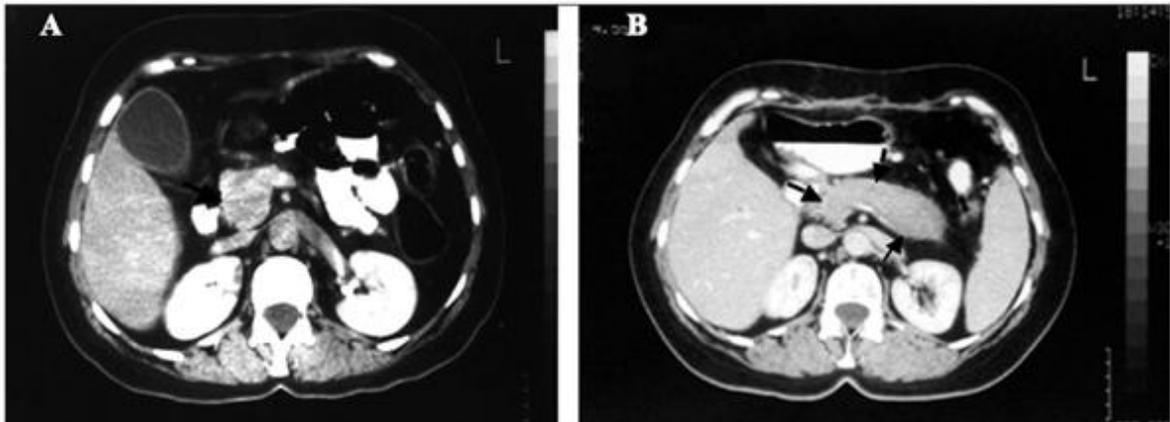


Fig. 12. Pancreatitis autoinmune. Tac: aumento difuso del páncreas.
A: aumento de la cabeza; B: aumento del cuerpo y la cola.⁶²



5.2.7.- Aparato cardiovascular

El SS se asocia raramente con afectación cardiaca, los cuatro padecimientos cardiovasculares relacionados con el SS hasta ahora reconocidos son: miocarditis, pericarditis, disfunción autonómica y los trastornos congénitos de bloqueo en la conducción aurículo-ventricular (CBB).

El depósito de los complejos autoinmunes (activadores de receptores muscarínicos o de acetilcolina) y la subsecuente reacción inflamatoria contribuyen a las manifestaciones cardiacas.

Los autoanticuerpos Anti-Ro/SS-A y Anti-La/SS son los responsables en el bloqueo aurículo ventricular congénito (BCC) ya que cruzan la barrera placentaria y reaccionan con el corazón fetal produciendo miocarditis in útero, lo cual puede ser mortal o convertirse a una fibroelastosis endocárdica con disrupción de fibras de conducción intracardiacas sobre todo AV provocando el BCC, por lo tanto los niños nacidos de mujeres con SS tienen una mayor probabilidad de tener graves defectos cardiacos.

Los casos de pericarditis son muy limitados, suelen aparecer previos al SS y por lo general cursan asintomáticos y sin repercusión hemodinámica, si llegan a presentar sintomatología está seria dolor punzante centro torácico, disnea, fiebre ocasional y malestar general, lo cual dependerá de la edad del paciente y del tiempo de progresión de la enfermedad. Puede detectarse por ecografía en el 30% de los casos.⁶³

En lo que corresponde a la miocarditis hay pocos casos asociados, el mecanismo etiopatogénico de esta miocarditis ha sido relacionada con una posible vasculitis leucocitoclástica.



Lodde et al. recientemente describió niveles más séricos lipídicos más bajos de total específicamente del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en pacientes con SS primario con respecto a los de los sujetos de control de xerostomía, confirmando con ello una asociación entre dislipidemia y la presencia de autoanticuerpos específicos del SS, lo cual representa un riesgo potencial para padecer aterosclerosis en sujetos con SS.⁶⁵

5.2.8.- Sistema nervioso.

En cuanto a la afección neurológica el SS abarca al sistema nervioso en sus dos modalidades: SNC y SNP. El sistema nervioso periférico es el que se involucra en mayor parte, casi el 22% de los pacientes presentan neuritis periférica, en cambio el SNC solo resulta dañado ocasionalmente.¹⁷

- **Sistema nervioso central (SNC).**

Han sido descritas una gran variedad de manifestaciones incluyendo hemiparesia, déficit hemisensorial, tonturas, mielopatía transversa, lesión cerebral difusa, meningitis transversa, alteraciones de la memoria y la concentración, deterioro cognitivo y déficit motor.

- **Sistema Nervioso Periférico (SNP).**

Cuando hay afectación del sistema nervioso periférico se puede producir ataxia sensitiva, polineuropatía mixta sensitivo motriz que afecta principalmente a los



miembros inferiores, neuropatía autonómica, mononeuritis múltiple y afectación de los pares craneales, siendo la más frecuente la neuralgia del trigémino.

La región proximal de las neuronas motoras y sensoriales, ubicada en la raíz dorsal de los ganglios se ve afectada dando como consecuencia una ganglionitis o una PN en pacientes con SS.

Infiltrados inflamatorios vasculares o perivasculares con o sin necrosis han sido observados en las muestras de biopsia de nervio periférico en algunos estudios, las neuronas podrían verse afectadas secundarias a un proceso inflamatorio que implica vasa nervorum.

5.2.9.- Aparato locomotor

- **Músculos**

La participación muscular en el SS tiene un amplio espectro clínico y patológico, la afección oscila entre un 0 a un 9%, abarcando múltiples miopatías inflamatorias tales como la polimiositis, la dermatomiositis y la miositis con cuerpos de inclusión (IBM). La última de ellas es la miopatía adquirida más común, se encuentra en el 3% de los pacientes, en sus distintas formas focales, granulomatosa o vasculítica.

La miositis tiene un curso silencioso con discreta elevación de las enzimas musculares (kreatín fosfoquinasa) y debilidad muscular proximal, algunas veces ocasiona incapacidad de movimiento.

Como tal, la biopsia muscular puede mostrar miositis, pero positivo de la biopsia se puede encontrar en la ausencia de síntomas clínicos en el 17-74% de los pacientes.¹⁶

- Articulaciones

Un 48% de los pacientes con SS presentan artralgias o artritis no erosiva monoarticular u oligoarticular simétrica que afecta mayoritariamente a las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y distales.¹⁷

Puede producirse una artritis, precedente a las manifestaciones secas, que se da en casi un tercio de las personas, afectando a las mismas articulaciones que la artritis reumatoide; pero la artritis provocada por el síndrome de Sjögren tiende a ser más leve y, en general, no es destructiva, sus síntomas incluyen artralgia, rigidez matinal, sinovitis intermitente y poliartritis crónica que puede conducir a artropatía de Jaccoud.

El Factor reumatoide está presente entre el 50 al70% de los casos, sin embargo los anti-péptidos citrulinados se detectan en menos del 10% de los pacientes.⁴³



Fig. 13. Radiografía de manos, mostrando artritis no erosiva.⁶⁷

5.2.10.- Manifestaciones cutáneas

La mayoría de las lesiones cutáneas son menos graves que las manifestaciones orales, oculares y musculoesqueléticas y aparecen en la mitad de los pacientes con



SS. Se asocian a la presencia de Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB, principalmente la púrpura y el eritema anular, por otra parte las mujeres con SS pueden dar a luz a bebés con lupus eritematoso neonatal.

Estas lesiones pueden ser divididas en vasculíticas y no vasculíticas.

Las vasculíticas son; púrpura hipergammaglobulinémica, vasculitis leucocitoclástica, urticaria vasculítica y fenómeno de Raynaud y las no vasculíticas son; xerosis, depósitos intraepidérmicos IgG, eritema anular, linfoma cutáneo de células B, alopecia, vitíligo, anetoderma, amiloidosis nodular, síndrome Sweet y liquen plano.³⁰

- La púrpura hipergammaglobulinémica se presenta en 15% de los pacientes con SS, se manifiesta con lesiones no palpables de coloración ocre o violácea de bordes serpiginosos y que al resolver dejan hiperpigmentación residual; puede acompañarse de neuropatía periférica y está frecuentemente asociada a la presencia de títulos altos factor reumatoide (especialmente el subtipo IgM) y crioglobulinas. La electroforesis de proteínas muestra hipergammaglobulinemia policlonal y la biopsia de piel muestra ruptura de los vasos sanguíneos y depósito de complemento.
- La vasculitis leucocitoclástica se presenta en 11% de los pacientes con SS, su principal manifestación es la púrpura palpable pero también puede presentarse como petequias o equimosis diseminadas. La morfología de las lesiones depende del tipo de vaso comprometido.



Fig. 14. Vasculitis leucocitoclástica⁶⁸

La implicación pronóstica de esta manifestación fue descrita por Loannidis y col. quien reportó dos tipos de pacientes: el tipo I en cuyos pacientes debutaban con púrpura palpable, hipocomplementemia a expensas de C4 y con el tiempo tenían mayor probabilidad de presentar compromiso del sistema nervioso central o pulmonar; en oposición en el tipo II los pacientes presentaban un curso clínico no complicado.³⁰

- La urticaria vasculítica es la forma de presentación en 21% de los pacientes con vasculitis, su principal diferencia con la urticaria convencional radica en el tiempo de duración de los habones (mayor a 24 horas), en la presencia de dolor y ardor más que prurito y de hiperpigmentación postinflamatoria. La histopatología muestra una vasculitis leucocitoclástica clásica con necrosis fibrinoide de la pared del vaso o un patrón de infiltrado linfoide, además edema de la dermis profunda.¹⁷

Otro hallazgo interesante es la presencia de depósitos intercelulares de IgG en la epidermis en 66% de los pacientes con SS primario y solo en 13% de los pacientes con SS secundario. Dos hipótesis han sido propuestas para explicar este fenómeno: la primera sugiere que la presencia de IgG intercelular sea secundaria a la presencia de complejos inmunes en esta misma localización, pero esto es improbable dada la

ausencia de signos histopatológicos de inflamación a este nivel; la segunda hipótesis sugiere que la IgG se encuentra en esta localización unida a receptores de la células de Langerhans, Velthius y col. resaltaron la asociación entre los depósitos de IgG y la presencia de Anti SS-A/SS-B circulantes.

- El fenómeno de Raynaud es frecuente en un 20% a 35% de los enfermos de SSp. Usualmente precede a las manifestaciones “sicca” por muchos años.⁴⁸

Los pacientes presentan una disminución de la circulación sanguínea en los dedos de las manos y de los pies, produciéndose dolor y cambios de coloración que en ocasiones pueden afectar a otras zonas como labios, nariz, lóbulos de las orejas, lengua y mentón, Los signos más frecuentes incluyen edema de manos y parestesias, anormalidades capilares periungueales no específicas, sin desenvolver telangiectasias o úlceras digitales.



Fig. 15. Fenómeno de Raynaud



El eritema anular ha sido informado en una proporción significativa; se presenta como una placa eritematoedematosa de borde elevado y centro pálido en la cara; los hallazgos histopatológicos incluyen edema marcado de la dermis superior e infiltrado linfocítico perivascular y entre los haces de colágeno. A diferencia de las lesiones del lupus cutáneo subagudo, en estas lesiones no se observa depósito de IgG a lo largo de la membrana basal.

- El linfoma cutáneo de células B es la complicación más temida de los pacientes con SS primario, la incidencia exacta de esta patología se desconoce pero se estima el riesgo es 44 veces mayor en estos pacientes que en la población normal. Se debe sospechar un linfoma de células B en pacientes con adenomegalias, infiltrados pulmonares nodulares, crecimiento parotídeo persistente y asimétrico, pico monoclonal u oligoclonal en la electroforesis de proteínas y negativización del factor reumatoide.⁶⁹

5.2.11.- Afección de tiroides.

La tiroiditis autoinmune ocurre en el 15% de los pacientes.

El 50% de los pacientes con SS y afectación tiroidea presentan anticuerpos antitiroideos, antitiroglobulina y peroxidasa; y función tiroidea alterada reflejada por un nivel elevado de TSH.¹⁷

El síndrome de SS es 10 veces más común en pacientes con tiroiditis autoinmune y esta es nueve veces más frecuente en pacientes con SS, esto se atribuye a que tanto



las glándulas salivales como la glándula tiroidea comparten características histológicas y antigénicas.

Entre los pacientes con SSp, la enfermedad tiroidea suele ser clínicamente silente y aparecer como hipotiroidismo subclínico.



CAPÍTULO 6

6.- Diagnóstico

El diagnóstico del SS comienza con la historia clínica y con la exploración física, pero dado que los signos y síntomas del SS imitan los de otras condiciones y enfermedades, a menudo un paciente con este síndrome puede ser pasado por alto o diagnosticarse erróneamente.

No existe hasta la fecha un criterio universal para el diagnóstico del SS, el problema sigue siendo la determinación de cuál y cuántas pruebas objetivas se encuentran alteradas en el paciente con SS.

Actualmente, no existe una sola prueba o indicador bucal, ocular o sistémico que sea suficiente para establecer el diagnóstico de SS, no obstante, el objetivo debe orientarse a describir y utilizar los términos y criterios de SS en forma universal.

En promedio un diagnóstico certero de SS positivo tarda de 7 a 10 años aproximadamente.

6.1.- Criterios de clasificación

El diagnóstico del SS en primera instancia se basaba en la presencia de dos de sus tres signos patognomónicos: queratoconjuntivitis seca, xerostomía y artritis reumatoide, a lo largo de la historia estos criterios han sido complementados y actualmente los más usados son los criterios europeo-americanos propuestos por Vitali y col en 2002 quienes basan su diagnóstico en pruebas para el diagnóstico de xeroftalmia y xerostomía, incluyen la serología y la presencia de enfermedades del



tejido conjuntivo asociadas, permitiendo establecer por la presencia de este elemento el diagnóstico definitivo del SS.⁷⁰

Criterio	Definición
I. Síntomas oculares específicos	1. ¿Presencia de reseca ocular por más de 3 meses? 2. ¿Ha sentido sensación de arenilla en el ojo? 3. ¿Ha utilizado sustituto lagrimal por más de 3 veces al día?
II. Síntomas orales	1. ¿Ha sentido la boca seca diariamente por más de tres meses? 2. ¿Ha sentido tumefacción persistente o recurrente de las glándulas salivales mayores? 3. ¿Requiere ingerir líquidos para tragar alimentos secos?
III. Signos oculares	1. Test de Schirmers, realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos) 2. Rosa de Bengala (≥ 4 de acuerdo al sistema de puntaje de Bijsterveld)
IV. Histopatología de glándulas salivales menores	Focos linfocíticos >1 en biopsia de glándulas salivales menores
V. Función salival	1. Sialometría: Flujo salival no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 minutos). 2. Sialografía parotídea 3. Gammagrafía salival
VI. Presencia de anticuerpos en suero	1. Anti SS-A 2. Anti-SS-B 3. Factor reumático

Tipo	Criterio
SS primario	1. La presencia de 4 ítems de los 6 anteriormente nombrados son indicativos de SSP, mientras el ítem IV o VI es positivo 2. La presencia de 3 de los 4 criterios objetivos (III, IV, V, VI) 3. El árbol de reclasificación representa un procedimiento alternativo válido para la clasificación, aunque esto debería ser adecuadamente usado en epidemiología clínica
SS secundario	En pacientes que presente una enfermedad de tejido conectivo asociada, la presencia de ítem I o ítem II más alguno de los ítems III, IV y VI.
Exclusiones del criterio	1. Tratamiento de radioterapia en cabeza y cuello. 2. Infección de hepatitis C 3. SIDA 4. Linfoma pre-existente 5. Sarcoidosis 6. Uso de drogas anticolinérgicas



6.2.- Exámenes complementarios.

La participación extraglandular es común en el SS y causa a menudo muy variadas manifestaciones que pueden preceder o eclipsar los signos cardinales de la enfermedad causando un retraso diagnóstico significativo, para evitar esto existen pruebas complementarias, que incluyen exámenes de laboratorio generales (biometría hemática, química sanguínea, EGO y serología) y estudios de gabinete (estudios de imagen y determinaciones de afectación glandular) , los cuales tienen un valor indudable, además son útiles para establecer diagnósticos diferenciales y/o confirmar entidades particulares anexas al síndrome, sin embargo ninguno de estos exámenes reemplazará al buen examen clínico.

6.2.1.- Pruebas de laboratorio

Los análisis sanguíneos pueden dar mucha información, revelan anemia normocítica normocrómica moderada en un cuarto de los pacientes, leucopenia en un 10% de ellos, trombocitopenia y eosinofilia en algunos. Se aprecia velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada en la mayoría de los casos (60-90%), la cual está relacionada de forma directa con una elevación importante de las proteínas circulantes, especialmente proteína C reactiva en un 5% de los pacientes, transaminasas, gamaglobulinas y fosfatasa alcalina.

La detección de anticuerpos antinucleares anti Ro/SS-A y anti La/SS-B es crucial para el diagnóstico del SS, ya que son positivos en el 90% de los pacientes.

Los anti Ro/SS-A se encuentran en el 50% de los casos de SSp y en un 40% de los de SSs.

Los anti La/SS-B se hallan en el 25% y 15% respectivamente.³²

El factor reumatoide está presente en un 70% de los pacientes.

En el 16% de los pacientes se detectan crioglobulinas y en el 12% hipocomplementemia.¹⁹

El SSs se puede asociar a otro tipo de Ac detectados en órganos específicos como anticélulas parietales, antimitocondriales, antiperoxidasa, anti-ADN nativo, anti-SM, anti-RNP y anticentrómero.

6.2.2.- Estudios de imagen

- **Sialografía**

Técnica indolora que consiste en la inyección de un medio de contraste hidrosoluble (yodo o iodolipol) a nivel del conducto excretor de las glándulas salivales mayores parótida y submaxilar, para poder realizar de esta manera un estudio radiográfico de frente y perfil, lo cual permitirá observar si los conductos y conductillos salivales están permeables o existe obstrucción por sialolitos o tumores sólidos.

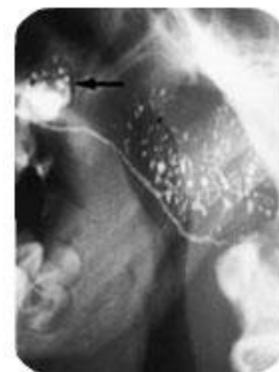


Fig.16. Sialograma de glándula parótida⁷¹

Esta técnica está en desuso, por ser cruenta, por el riesgo de ruptura del ductus y por necesitar un personal altamente experimentado.

- **Sialoscintigrafía y gammagrafía salival**

La sialoscintigrafía es una técnica diagnóstica no invasiva muy utilizada actualmente, que se hace inyectando pertecnetato de tecnecio^{99m} por vía intravenosa y determinado por gammagrafía su captación y excreción por las glándulas salivales

Una gammacámara recoge la intensidad de la captación, que está en relación con la actividad acinar salival. Para Montero et al. es la técnica de elección para determinar el estado de las glándulas salivales.⁴³

Permite la evaluación funcional de las glándulas salivales y mide la asimetría entre dos glándulas parótidas.

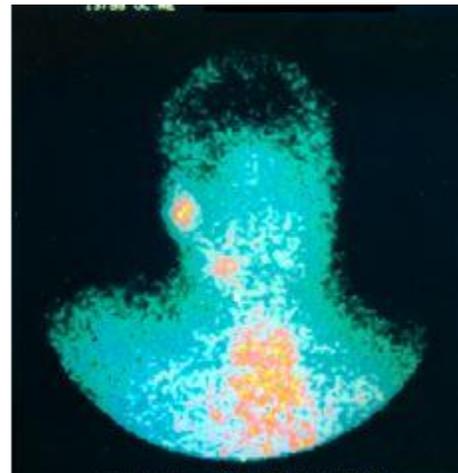


Fig. 17. Gammagrafía de parótida.⁷²

- **Ecografía parotídea**

La aplicación de la ecografía como elemento de diagnóstico para patologías de las glándulas salivales mayores no es una práctica frecuente.



Fig.18. Ecografía parotídea.⁷³

La utilización de sondas de alta frecuencia y de tamaño suficientemente pequeño, proporcionan una imagen anatómica y que muestra áreas hipocóicas y diversos grados de desestructuración que podrían corresponder con focos de infiltración linfocitaria.

En la actualidad son más utilizados la TAC y la RNM.⁸

- **RM parotídea**

Es una técnica más actual que ofrece ventajas importantes respecto a las otras pruebas diagnósticas por imagen, como un mejor contraste entre las partes blandas orofaciales, la obtención de cortes multiplanares y la no utilización de radiaciones ionizantes para mostrar las alteraciones ductales y acinares progresivas.

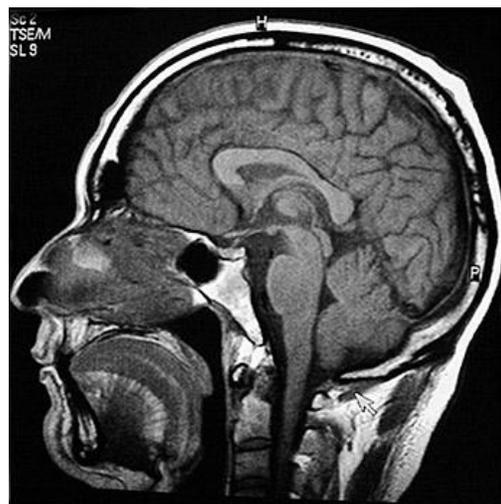


Fig. 19. Resonancia magnética⁷⁴

Una indicación precisa e importante de la RM en el síndrome de Sjögren puede ser la visualización de cambios en las imágenes glandulares salivales que se correspondan con el desarrollo de linfomas en estos pacientes en el curso de su evolución clínica.

Sus resultados están correlacionados con los de la biopsia labial, por lo que esta puede ser sustituida por la RM.⁷⁵

- **TAC (tomografía axial computarizada)**

Es una tecnología sanitaria de exploración de rayos x que produce imágenes detalladas de cortes axiales del cuerpo. En lugar de obtener una imagen como la radiografía convencional, la TAC obtiene múltiples imágenes al rotar alrededor del cuerpo. Una computadora combina todas estas imágenes en una imagen final que representa un corte del cuerpo como si fuera una rodaja.



Fig. 20. TAC que muestra tumor de bajo grado en la región parotídea.⁷⁶

Se utiliza principalmente para estudios de tórax y abdomen y en el caso del SS es adecuada para evaluar complicaciones pulmonares y obstructivas glandulares respecto a la aparición de tumores.

6.2.3.- Determinaciones de afectación glandular

- **Estudio de función lagrimal (test de schirmer)**

Es una prueba sin anestesia, que consiste en colocar una tira de papel filtro de 30mm en el saco conjuntival del párpado inferior del paciente con los ojos abiertos. El papel se deja por 5 minutos y si la lágrima ha empapado el papel menos de 5mm es indicador de una disminución en la secreción.

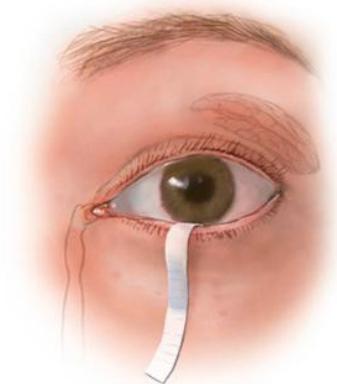


Fig.21. Prueba de Schirmer.⁷⁷

- **Tinción con rosa de bengala**

El *rosa de bengala* es un colorante vital que tiñe los filamentos mucosos y las células desvitalizadas, con alteraciones de membrana o incluso aquellas células epiteliales sanas desprovistas de la capa de mucina que las recubre. Esto último hace que el rosa de bengala evalúe la capacidad de protección que ofrece la película lagrimal a la superficie ocular. Se utiliza a una concentración del 1%. Esta prueba a quedado estandarizada por el comité del *National Eye*



Fig.22.- Rosa de bengala⁷⁸

Institute/Dry Eye Clinical Test aplicando 5 microlitros de rosa de bengala, previa instilación de anestésico tópico y examinando al paciente a través de la lámpara de hendidura con el filtro verde. Se califica la intensidad de la afectación según el grado de tinción y el número de áreas afectadas.¹⁰

- **Tiempo de ruptura de la lágrima o test de break-up-time-fluoresceína (BUT).**

La *fluoresceína* es la sal sódica de resorcinolftaleína con la fórmula química $C_{20}H_{10}N_2O_5$. Es un colorante vital que tiñe los espacios intercelulares por lo que se pueden apreciar con claridad aquellas zonas desepitelizadas. También es posible ver con más claridad el menisco lagrimal y los filamentos mucosos.

El test consiste en aplicar una gota de fluoresceína al 1% en el fondo conjuntival inferior, se mide el tiempo transcurrido desde el último parpadeo hasta que aparece

la primera mancha oscura utilizando una lámpara de hendidura con filtro azul-cobalto.¹⁷

El reconocimiento precoz de la enfermedad puede prevenir muchas complicaciones relacionadas a la hipofunción glandular, además de permitir la vigilancia en cuanto al desenvolvimiento de manifestaciones extraglandulares graves y es un indicativo apropiado para así poder dar un tratamiento a tiempo.



Fig. 23.- procedimiento para la prueba de BUT.⁷⁹

- **Sialoquímica**

El estudio de electrolitos, proteínas e inmunoglobulinas en la saliva tiene un gran valor diagnóstico, ya que los cambios en la composición de la saliva reflejan cambios en la composición plasmática, en pacientes con SS demuestra la alteración en los valores normales de Ca, Mg, K, Na y Cl; además de la IgA aumentada.



Se trata de una prueba no discriminatoria y de poco valor diagnóstico, además de que no es aplicable en el 100% de los enfermos, ya que el 29% de ellos no producen saliva.⁸

6.2.4.- Histopatología

- **Biopsia de labio**

La biopsia de glándulas salivales menores nos va a dar un diagnóstico morfológico de los procesos parenquimatosos glandulares permitiéndonos valorar histopatológicamente la estructura glandular y la infiltración inflamatoria. Es la prueba más confiable de diagnóstico oral para el SS, pero no es concluyente por inconsistencias de sensibilidad y especificidad.

La técnica es muy sencilla, se evierte un labio, generalmente el inferior por ser más fácil de exponer y se hace una incisión de 1 a 2cm entre línea media y comisura hasta el epitelio para exponer los lóbulos de las glándulas, de los cuales se extraen de 4 a 5. La herida lineal no suele precisar sutura y cicatriza con gran facilidad.^{39,40}

Histológicamente según la clasificación de Chisholm et al 1968 uno o dos focos de 50 o más células mononucleares en un corte glandular de 4mm² indica SS.⁸⁰

En el examen histopatológico se distinguen infiltrados de localización preferentemente periductal en el SSp, a diferencia del SSs en el cual se encuentran infiltrados de distribución perivascular.

Las preparaciones histológicas positivas permiten observar otras lesiones glandulares en el SS, como son áreas de atrofia acinar, destrucciones ductales, hipertrofias de epitelio ductal y de células mioepiteliales (bautizadas por Chisholm et

al 1968 como "islotos epimioepiteliales") y sustitución del parénquima y ductos por tejido conectivo fibrótico.²

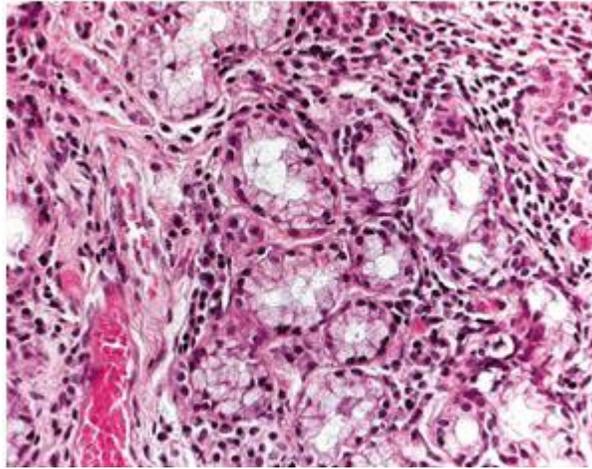


Fig. 24.- tinción H-E para biopsia de labio.⁴⁰

- **Biopsia de parótida**

La biopsia de parótida ha demostrado buenos resultados, aunque se usa poco por el temor a la lesión del nervio facial o del conducto salival, además del riesgo de producir fístulas sialocutáneas.

Es importante la realización de la biopsia incisional en caso de aumento de volumen parotídeo para descartar la presencia de linfoma.

6.3.- Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es complicado debido a la sintomatología poco específica del síndrome de Sjögren, pero es crucial diferenciarlo de otras enfermedades, el área más común de confusión es con el LES.



La sobreposición más frecuente se presenta en los pacientes con LES sin GMN pero con artritis y erupciones cutáneas; estos individuos frecuentemente expresan HLA-DR3 y anticuerpos Anti SS-A; se debe sospechar LES en pacientes con síndrome seco y artropatía tipo Jaccoud, erupciones características y proteinuria importante.

En pacientes ancianos es particularmente difícil el diagnóstico diferencial entre LES y síndrome de Sjögren ya que la primera cursa con xerostomía y xeroftalmía en este grupo etario, además de menor frecuencia de nefropatía y mayor frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial; en esta situación es importante el análisis completo de autoanticuerpos.¹⁵

La diferenciación clínica con esclerodermia sistémica y la asociación con AR es considerable; sin embargo, existen diferencias en los patrones de anticuerpos, la presentación clínica, los HLA asociados y las biopsias de tejidos que permiten diferenciarlos.⁸¹

Se deben considerar como diagnósticos diferenciales al: linfoma, sarcoidosis, infección viral (parotiditis, virus de Epstein Barr, virus Cocksackie A), infección por VIH y enfermedad injerto versus huésped.²²

Además hay una gran variedad de medicamentos (antidepresivos, anticolinérgicos, bloqueadores beta, diuréticos, antihistamínicos) que provocan síndrome sicca y pueden conducir a un diagnóstico errado.⁸¹

En caso de existir ampliación de la glándula parótida se deben descartar a la parotiditis en niños, tumor de glándula salival, sialoadenitis crónica y linfoma. Infecciones virales (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, coxsackievirus A, influenza).⁸¹



CAPÍTULO 7

7.1.- Pronóstico

El pronóstico de vida de los pacientes con SS es similar al de la población en general, ya que tiene una evolución estable, aunque con sus respectivas variaciones.

7.2.- Calidad de vida

Debido al daño glandular provocado por la epitelitis autoinmune, el Síndrome de Sjögren afecta de manera importante a la calidad de vida de los pacientes, ya que tiene un efecto negativo sobre su estado físico, social y psicológico, hasta el punto de ocasionar gran dificultad para llevar a cabo actividades tan cotidianas como hablar, comer, trabajar y, en el caso de las mujeres, dificultar las relaciones sexuales, todo esto a causa de la sequedad generalizada y a las variables complicaciones sistémicas, el tiempo es importante, ya que la evolución de la enfermedad depende del mismo y esto es indicativo de un mayor compromiso multiorgánico.

Con ambientes secos y calurosos los síntomas del SS se agravan.

La mayoría de los pacientes con SS si son diagnosticados a tiempo tratados adecuadamente pueden realizar una vida normal, laboral y social, mejorando así su calidad de vida a pesar de que nunca logran superar del todo esta patología.

7.3.- Mortalidad

La mortalidad aumenta en aquellos pacientes con factores pronósticos adversos y si hay una enfermedad autoinmune asociada.



Entre los factores clínicos predictores de mortalidad más comunes se encuentran la parotidomegalia, las vasculitis, adenopatías, esplenomegalia y sialoadenitis avanzada; sin embargo la mayor parte de las muertes asociadas a pacientes con SS se relacionan con el desarrollo de linfomas.⁶⁹



CAPÍTULO 8

8.- Tratamiento

Hasta el presente no existe un tratamiento curativo definitivo para el SS que pueda restaurar o reducir el daño epitelial glandular por lo cual su tratamiento se enfoca principalmente a las manifestaciones causadas por la sequedad de las mucosas.

Es necesario que los pacientes con SS sean vistos regularmente por un reumatólogo, un oftalmólogo y un odontólogo cada seis meses para así proporcionar un enfoque integral a la enfermedad, sabiendo de antemano que cada paciente puede presentar deterioros significativos en el curso de la misma o aparición de síntomas debidos a efectos secundarios de los medicamentos o condiciones asociadas.

Todo tratamiento en caso de este síndrome estará orientado a aliviar la sintomatología y a prevenir las complicaciones; para ello se incluyen desde tratamientos naturales o artificiales para la sustitución secretora, hasta la elaboración de tecnologías especializadas en la estimulación glandular con acción local y sistémica.^{82,83}



Educación	Prevención	Sustitución	Estimulación	Inmuno-intervención
Información acerca de la naturaleza de su enfermedad Información escrita Grupos (Clubes) de pacientes	Eliminación de factores que contribuyen en la disminución de secreciones glandulares. Higiene y profilaxis dental y corneana. Diagnóstico y tratamiento temprano de la candidosis. Diagnóstico y tratamiento de la comorbilidad (depresión, hipotiroidismo). Sospechar progreso hacia linfoma (F. de Raynaud persistente, gamopatía monoclonal)	Sustitutos lagrimales y salivares. Lubricación de piel, nariz, oídos y vagina.	Estimulación local (goma de mascar sin azúcar, electroestimulación) Estimulación sistémica - Pilocarpina - Cevimelina	AINE OH-Cloroquina Corticoides Ciclofosfamida

Fig. 25.- Opciones de tratamiento para el SS⁸

8.1.-Tratamiento farmacológico

La terapéutica farmacológica puede ser dividida en cuatro grupos de acuerdo con su principio: repositorios tópicos u orales, inmunomoduladores, inmunosupresores y tratamientos naturales. En los últimos años se ha utilizado terapia génica basada en citocinas locales, moduladoras de la inflamación a nivel de las glándulas salivales y lagrimales que prevengan su destrucción, de igual manera se ha intentado manipular genéticamente la introducción de proteínas que refuerzan la producción salivar y lagrimal en pacientes con producción glandular residual, en cambio en los que presentan pérdida total de secreción, el desarrollo de glándulas artificiales pudiera tener aplicación.



8.1.1.- Tratamientos sustitutos

Los tratamientos sustitutos de la secreción están basados en el uso de colirios lubricantes, pomadas y geles para aminorar el síndrome sicca. Los colirios hipotónicos o isotónicos a base de hialuronato de sodio, los colirios de suero autólogo con aporte de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EFG) y la fibronectina facilitan la epitelización, además la vitamina A e interleucinas y anti-proteasas como la A2 (macroglobulina) inhiben la acción de las colagenasas, así como factores neurales como la sustancia P lo que facilita la migración epitelial, disminuyendo de esta manera la metaplasia escamosa del epitelio afectado.

La dosificación de los sustitutos secretorios debe ser guiada por el déficit encontrado en el paciente y sus síntomas; una manera fácil de iniciar el tratamiento es emplear una frecuencia alta (una gota en cada ojo cada una o dos horas durante el día, y un ungüento en la noche) y disminuirla paulatinamente hasta encontrar un nivel terapéutico adecuado, sabiendo de antemano lo fluctuante del comportamiento del SS en el tiempo, lo que dificulta la estandarización del tratamiento.

Esta indicado el uso de los lubricantes enfriados a una temperatura cercana a los 4°C. Se ha encontrado que el frío mejora los síntomas y la tolerancia a la medicación al inducir crioanestesia corneal y conjuntival.

8.1.2.- Tratamientos de retención

- **Tarsorrafia**

La tarsorrafia es un tratamiento de retención para evitar la evaporación de las lágrimas de la superficie ocular, consiste en una sutura de los bordes libres de los párpados superior e inferior con el fin de acortar la hendidura palpebral.

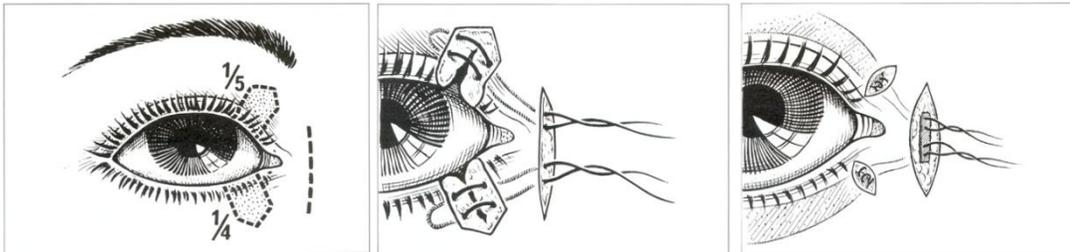


Fig. 27.- Tarsorrafia⁸⁵

- **Oclusión de los puntos lagrimales**

La oclusión de los puntos lagrimales es una manera eficiente de mejorar la lubricación, llegando incluso a permitir una disminución en la cantidad y frecuencia de los sustitutos lagrimales.¹⁷

Esta oclusión puede hacerse reversible o irreversible. Consiste en la introducción de un fragmento de un material determinado (colágeno, Catgut, silicona) en la porción vertical del conducto lagrimal con la finalidad de taponarlo. La oclusión temporal se realiza con tapones de colágeno especialmente los que se disuelven en 2 a 3 Semanas, mientras la oclusión permanente se realiza insertando tapones de silicona o electrocauterización para pacientes con complicaciones corneales asociadas, también se ha empleado el láser de argón, métodos de transposición de tejido conjuntival libre sobre el punto lagrimal, la aplicación de cianoacrilato en el conducto lagrimal y la oclusión del punto con membrana amniótica.

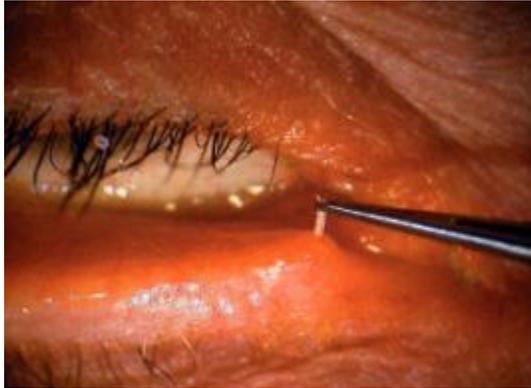


Fig. 28.- oclusión de puntos lagrimales con un inserto de colágeno⁸⁶

8.1.3.- Estimuladores de la producción de lágrimas y saliva

(secretagogos o sialagogos)

La reciente introducción de nuevos fármacos agonistas muscarínicos con actividad estimuladora de las glándulas de secreción exocrina, como la pilocarpina y la cevimelina, ha supuesto sin duda una absoluta revolución en el tratamiento de la sequedad.⁸⁴

- **Pilocarpina**

La pilocarpina es una amina terciaria, extraída de un alcaloide el pilocarpus jaborandi que se encuentra en Sudamérica. Es un potente estimulador de los receptores muscarínicos con un efecto importante sobre la secreción de las glándulas exocrinas. Estimula la producción exocrina



Fig. 29.- tabletas de pilocarpina⁸⁷

de algunas glándulas como las parótidas, salivares, lagrimales y sudoríparas. Tiene la



capacidad de estimular la función glandular remanente en pacientes con xerostomía inducida por radioterapia y SS.

La dosis usual recomendada es de 5 a 10 mg administrados por vía oral 30 a 60 minutos antes de cada comida (15 a 30 mg/día), también se presenta en forma de colirio al 0,04% que se puede instilar en el suelo de la boca varias veces al día. El inicio del efecto sialogogo es a los 30 minutos y tiene una duración promedio de 2 a 3 horas.

En México, al igual que en la gran mayoría de países del Continente Americano, hasta la fecha no existe disponibilidad de clorhidrato de pilocarpina en tabletas para el tratamiento de la xerostomía, por lo que el manejo de esta condición y sus secuelas se basa en el empleo de medidas generales tendientes a la hidratación constante de la mucosa con agua, glicerina y otras más que solamente producen alivio temporal del malestar, sin los efectos protectores que la saliva ejerce sobre los tejidos duros y blandos de la boca.

- **Cevimelina**

La cevimelina es otro agonista colinérgico sobre receptores muscarínicos M3, no comercializado en México.⁸⁴

Ha demostrado en trabajos experimentales tener una mayor especificidad y potencia comparada con la pilocarpina, además de menores efectos indeseables y un menor costo.

Se presenta en comprimidos de 30 mg y se dosifica 3 veces al día por vía oral, manteniéndola unas 6 a 12 semanas.



- **Otros**

Existen otras posibilidades como la anetoltritiona, el betanecol y la piridostagmina pero que por sus efectos secundarios no se utilizan.⁸³

8.1.4.- Tratamiento de la afección extraglandular, reductores de la inflamación local.

El uso de antiinflamatorios, corticoides y antipalúdicos se prescribirá en función de la afectación de la enfermedad, si el síndrome es primario o secundario y otros factores a considerar.⁷⁰

La administración tópica de corticoesteroides reduce el proceso inflamatorio, estabiliza la superficie ocular y mejora los signos y síntomas oculares pero su uso prolongado se asocia a efectos colaterales como desarrollo de glaucoma y cataratas.

La Ciclosporina A es un agente inmunomodulador que debe su acción antiinflamatoria a la habilidad para inhibir la inflamación mediada por células T, previniendo su activación y disminuyendo así la producción de citoquinas a nivel local.

Su aplicación tópica retrasa la destrucción de la glándula lagrimal, promueve la apoptosis de los linfocitos, suprime la apoptosis de las células acinares y de la conjuntiva y reduce la infiltración linfoplasmocitaria en el tejido glandular.

Su empleo está justificado en casos graves de afección sistémica, en la que predominan fenómenos vasculíticos y neurológicos, miopatías inflamatorias y en fases iniciales de afección renal o pulmonar.

Se recomienda su uso en concentraciones del 0.05% y 0.1%, con una frecuencia de aplicación de 2 veces/día.

De manera semejante a la Ciclosporina A, con el empleo de esteroides y andrógenos se busca disminuir la respuesta inflamatoria difusa y desorganizada asociada a la queratoconjuntivitis sicca.

Respecto a los corticoides fluorados (dexametasona, betametasona), su principal indicación es la utilización en mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B para prevenir el bloqueo congénito cardíaco.

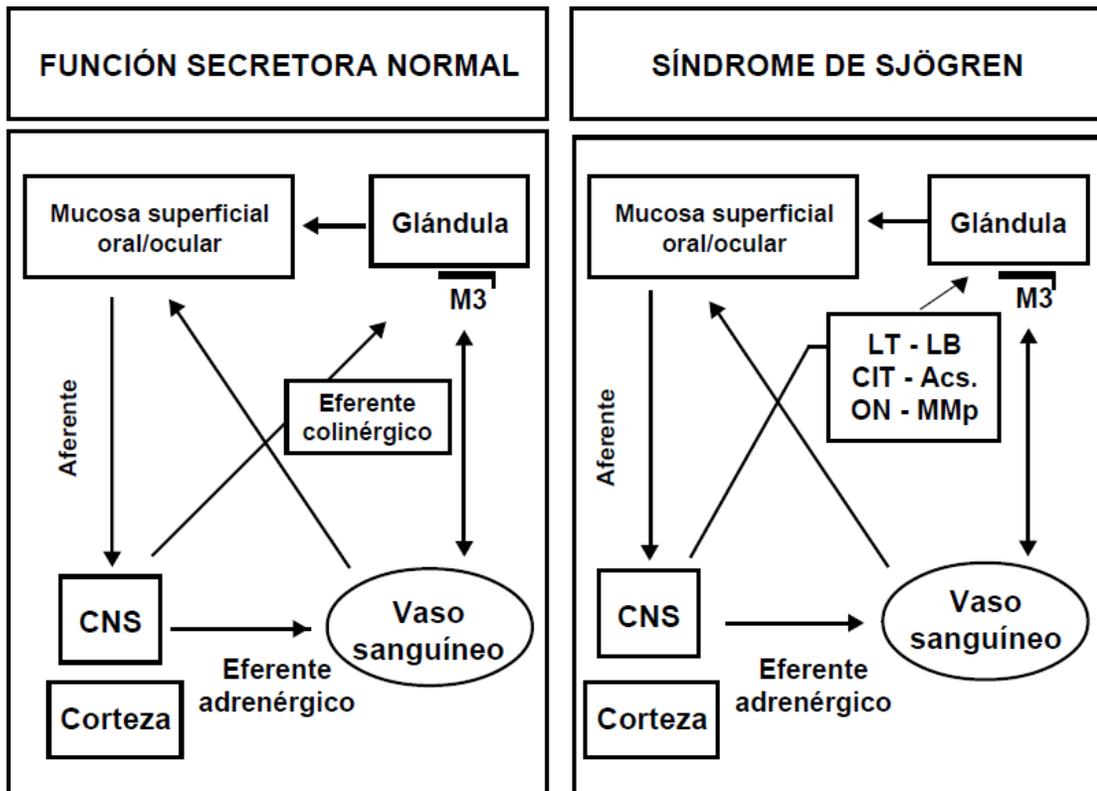


Fig. 30.-Función secretora normal y patológica (SS).⁸



8.1.5.- Moduladores de la respuesta inmune

Los agentes inmuno-moduladores que disminuyen la intensidad de la respuesta inmune reducen la linfoproliferación y la producción de auto-anticuerpos.

Los inmunomoduladores antimaláricos como la hidroxicloroquina (HCQ), la ciclofosfamida y el metrotexate se utilizan con éxito para tratamiento de atralgias, mialgias y síntomas constitucionales, además de que estudios recientes afirman que este inmunomodulador previene a largo plazo las manifestaciones extraglandulares y el desarrollo de linfoma.

Uno de los fármacos con un futuro más prometedor en el tratamiento de los pacientes con SS primario es el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab). El receptor linfocitario CD-20 es un marcador específico de las células B que se expresa en la superficie de los linfocitos pre-B y en las células B maduras y no en otras células. Es utilizado en el tratamiento de linfomas B, síndrome seco severo, disfunción de glándulas salivales, artritis, neuropatía periférica, glomerulonefritis, vasculitis, crioglobulinemia y citopenias resistentes.

Otras terapias en estudio para el tratamiento de SS son: Ocrelizumab (Ac humanizado anti CD 20): se cree que tendrá la misma eficacia que rituximab pero con menor inmunogenicidad. Además el Epratuzumab (anti CD 22), Belimubab (antagonista BAFF/BlyS), Abatacept (proteína soluble contra ligandos CD80/86) y las terapias anticitoquinas como los AC monoclonales contra IL-6, IL-10 o IFN-alfa pueden ser de utilidad.



8.2.- Medicina alternativa

Cada tipo principal de la medicina alternativa tiene su curso propio tratamiento para el síndrome de Sjögren, pero no hay un tratamiento alternativo se ha demostrado para curar el síndrome, sesiones de acupuntura, hierbas, suplementos nutricionales y la homeopatía puede ayudar a aliviar los síntomas del síndrome de Sjögren.¹³

La fitoterapia se basa en la utilización de ciertas plantas cuya función será aumentar la producción de saliva y mejorar el estado de los ojos, entre las plantas más utilizadas para dicho tratamiento está la manzanilla, el té verde, el jengibre y la manzana, además de los pepinos y las patatas.¹⁵

Pequeños estudios clínicos han demostrado que las pastillas hechas con corteza de sauce aliviar la boca seca y mejorar el habla.

Los investigadores también han tratado con éxito con los ojos secos ácido graso omega tópicos y orales grasos omega-3 en suplementos.³²

En México es común la utilización de infusiones de nopal como sustitutos del flujo salival.

También se puede utilizar la acupuntura como herramienta adicional para influir en la tensión psíquica y vegetativa de los pacientes con SS.

8.3.-Tecnologías

Se encontró que por medio de la estimulación eléctrica del nervio lingual se lograba un aumento en el flujo salivar como resultado de la estimulación de las glándulas salivales, destinado a ello se desarrollo un electroestimulador.

El electro estimulador está hecho a base de un polímero termoplástico similar a las guardas oclusales para tratar desórdenes temporomandibulares, fabricado específicamente para cada paciente por medio de una impresión dental; un dispositivo miniaturizado generador de señal junto con una fuente de energía y un circuito.⁸⁹

El electroestimulador es activado a través de un control remoto y se usa en promedio de dos a cinco veces por día, de uno a cinco minutos, principalmente antes de ingerir alimentos y cuando el paciente sienta la boca muy seca.

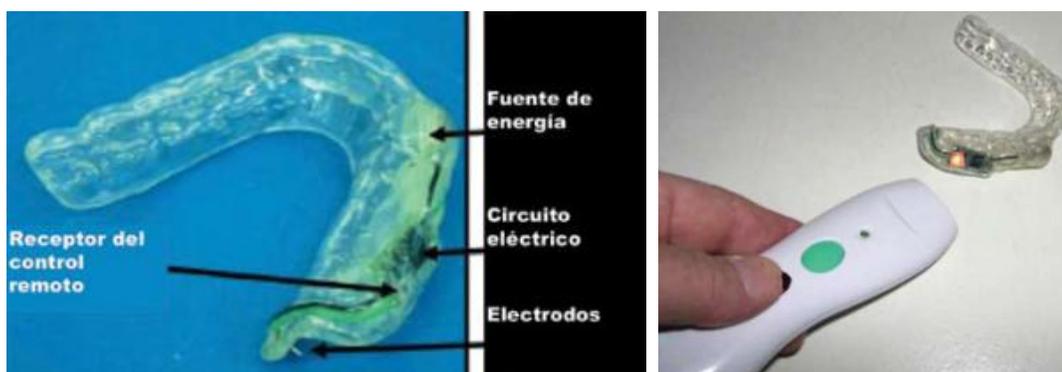


Fig. 31.- Descripción del electroestimulador y activación remota.⁸⁹

El síndrome de Sjögren al ser una enfermedad incapacitante de importancia mundial, con características degenerativas progresivas que afectan a la integridad sistémica de los pacientes requiere de un conocimiento profundo de los signos y síntomas iniciales, así como la atención temprana para poder prevenir consecuencias mortales relacionadas a sus manifestaciones extra glandulares, para ello especialistas de la salud como oftalmólogos, reumatólogos y odontólogos serán responsables de brindar una atención integral a los enfermos.



CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz de la enfermedad se puede realizar en la consulta dental, elaborando una adecuada historia clínica y una inspección detallada para no pasar por alto ninguna característica que pueda asociarse al síndrome y así poder detectar el problema de manera temprana previniendo consecuencias futuras.

Si bien en la actualidad el síndrome de Sjögren ha adquirido una considerable atención respecto a sus signos y síntomas, también es importante señalar que es necesaria la actualización de tratamientos eficaces que no solo los controlen si no que los alivien para que las personas que los padecen tengan una mejor calidad de vida y sean capaces de realizar sus actividades cotidianas sin problemas.

En México la gama de tratamientos eficaces es poca, pero se han desarrollado importantes avances respecto a las opciones naturales y tecnológicas para la xerostomía que son de gran ayuda y debemos conocer para poder orientar más ampliamente al paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Síndrome de Sjögren primario y las nuevas generaciones, Antonio Iglesias Gamarra, Revista colombiana de reumatología, Colombia, 2001.
2. *Dry eye*. Juan Murube del Castillo Madrid : Arch Soc Esp Oftalmol , 2003, Vol. 78.
3. Síndrome de Sjögren. Dental World/ odontología general 2010.
4. *Síndrome de Sjögren*. Juan-Manuel Anaya Cabrera, Manuel Ramos Casals, Mario García Carrasco. Medellín Colombia: Corporación para investigaciones biológicas, 2001.
5. *Alteraciones de glándulas salivales*. Jornet, Pia López. Ed. Murcia, 2002.
6. Ojo seco en las consultas de oftalmología, Dra. García Galí Madeline de Jesús, Dra. Cedeño López Sonia, MEDISAN 2004;8(1):8-11.
7. Desordenes Salivales: Síndrome de Sjögren, Rosa Llorca, Starmedia, España.
8. Síndrome de Sjögren, Ramos Casals Manuel, Anaya J.M, Cervera R. Coll, J, Font, J, Garcí Carrasco M., Ed. Masoon 2003.
9. www.slideshare.net /glándulas salivales embriología-anatomía y fisiología.
10. *Síndrome de Sjögren*. Héctor Corominas, Ramon Fíguls y Manuel Riera, Barcelona España : Reumatología clínica, 2008, Vol. 4.
11. *SÍNDROME DE SJÖGREN*. Gabriel Angelino, Silvana Frydenlund, Natalia Maison, Eduardo Javier Ramirez, Lorena Lis Zanone. España : Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina , 2003, Vol. 123.



12. *Síndrome de Sjögren a propósito de tres casos*. Lucía Dosal Caruso, Cecilia Coto Hermosilla, Juan José dLaón Romero, Georgina Garmendia Hernández. La Habana Cuba : Rev. Soc. Bol. Ped. , 1998, Vol. 37.
13. La Xerostomía en el síndrome de Sjögren. tratamientos paliativos. revisión bibliográfica actualizada, Od. Gabriella Malchiodialbedi B., Acta odontológica Venezolana, 2007, Vol. 45, N.2.
14. La epidemiología de la Enfermedad del ojo seco: *Informe del Subcomité de epidemiología del Taller*, Janine A. Smith, MD., 2007;5(2):93-107.
15. Xerostomía en el paciente anciano, Francesc Formiga, Jordi Mascaró, Antonio Vidaller, Ramon Pujol., Rev Mult Gerontol 2003;13(1):24-28
16. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria, Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal R, Cárdenas-Velázquez F, *et al*. Rheumatology (Oxford) 2005; 44:235-40.
17. *Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento*. Carolina Diez Morrondo, José Manuel Lerma gontald, noelia Álvarez Rivas, Antonio Antanes Sandoval, Francisco Javier de Toro Santos, José Antonio Pinto Tasende y Fausto Galdo., España, Elsevier doyma, 2010, Vol. 2.
18. *Pathogenesis of sjögren's syndrome*. Illei, Nikolay P. Nikolov and Gabor G., Maryland, USA: Curr. Opin. Rheumatol., 2009, Vol. 21. 1.
19. *Inmunogenética del síndrome de Sjögren. Énfasis en el Complejo mayor de histocompatibilidad*. Juan Manuel Anaya, Md. 2, Medellín Colombia : Reumatología, 2003, Vol. 19



20. *Clinical manifestations of Sjogren's disease.* Kassan SS, Montsopolous HM. *Arch Intern Med.* 2004;164:1275-1284.
21. Seroprevalence of Helicobacter pylori in primary Sjögren's syndrome. Theander E, Nilsson I, Manthorpe R, Jacobsson LT, Wadström T. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Nov-Dec;19(6):633-8
22. *Anticuerpos a proteínas recombinantes Ro60 Kd, Ro52 Kd y La48 Kd, en el síndrome de Sjögren Primario. Utilidad de la combinación de métodos analíticos para detectar anticuerpos anti Ro y anti La.* Sergio Aguilera C, María Julieta Gonzalez, Paola Pérez R, Darwin Castillo A, Hector Gatica R. 8, Santiago de Chile : Scielo, 2002, Vol. 30.
23. *Mechanisms of Disease: primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system.* Gunnel Nordmark, Gunnar V Alm and Lars Rönnblom. s.l. : Nature Clinical Practice Rheumatology , 2006, Vol. 2.
24. *Síndrome de Sjögren primario: expresión del factor NF-KB en Glándula salival menor.* Liliana Villalon, Marta Mamani, Felix E. Romanini, Antonio Catalan Pellet y Alejandro Berra. 009, Barcelona España : Elsevier Doyma, 2009, Vol. 10.
25. Impact of androgen therapy in Sjögren's syndrome: hormonal influence on lymphocyte populations and la expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice, Sato EH, Ariga H, Sullivan DA., Boston Massachusetts, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992 Jul;33(8):2537-45
26. *Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient?* David A Sullivan, Alain Bélanger, Jennifer M Cermak, René Bérubé, Athena S Papas, Rose M Sullivan, Hiroko Yamagami, M Reza Dana, and Fernand Labrie. s.l. : journal of reumatology, 2010. 29.



27. *Differential Androgen Regulation of the Murine Genes for Cysteine-Rich Secretory Proteins (CRISP)*. Bernard Haendler, Ursula-Friederike Habenicht, Uta Schwidetzky, Iris Schüttke, Wolf-Dieter Schleuning. Europa : 250, 2009. 2.
28. Evidence that anti-muscarinic antibodies in Sjögren's syndrome recognise both M3R and M1R. Schegg, Vanessa, Vogel, Monique, Didichenko, Svetlana, Stadler, Michael B., Beleznay, Zsuzsanna, Gadola, Stephan, Sengupta, Christine, Stadler, Beda M. and Miescher, Sylvia M. *Biologicals*, 2008, Vol.36, (4), 213-222.
29. Peripheral Neuropathy in Primary Sjögren Syndrome, *Lasse G. Gøransson, MD; Anita Herigstad, MD; Anne B. Tjensvoll, MD; Erna Harboe, MD; Svein I. Mellgren, MD, PhD; Roald Omdal, MD, Arch Neurol. 2006;63:1612-1615*
30. Síndrome de Sjögren: revisión clínica con énfasis en las manifestaciones dermatológicas. *Silvia Catalina Díaz Paúl, Carlos Jaime Velásquez Franco*,. colombia : revista colombiana de reumatología, 2008.
31. Mechanisms of Disease: primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system Gunnel Nordmark, Gunnar V Alm and Lars Rönnblom, *Nature Clinical Practice Rheumatology* (2006) 2, 262-269
32. *Manejo de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario*. Rosas Gómez de Salazar J, José Miguel Senabre Gallego y Carlos Santos Ramírez., España : Elsevier Doyma, 2010, Vol. 06.
33. Sjögren's Syndrome, Habib-ur Rehman, *Yonsei medical Journal* Vol. 44 N.6
34. La artritis reumatoide vista a través de los ojos, Dr. Miguel A. Arcacha sección para médicos. [www. Retina panamá.com](http://www.Retina.panamá.com)



35. Sjögren's Syndrome: information for patients and professionals. Merwe, Joop P. Van de, España : s.n., 2010.
36. *¿Qué es el síndrome de sjögren?*, Sociedad Española de reumatología, 2009.
37. Parotiditis Crónica Recurrente o Síndrome de Sjögren Primario Juvenil? Reporte de un caso, NEIRA CHAPARRO G., PAOLA MÉNDEZ V., CAROLINA RODRÍGUEZ R., THAIS ROJAS-MORALES, Rev Chil Pediatr., 2009; 80 (4): 361-366
38. Manifestaciones orales en las enfermedades difusas del tejido conectivo, César Ugarte E., Rev. Perú Reum. 1996; 2 (2):57-439.
39. Patología de Labio [Publicación periódica] Natale Magallanes Abad Rafael Flores Ruíz, dr. Daniel Torres Lagares, dra. Pilar Hita Iglesias, Dr. José Luis Gutierrez Pérez // Recib On Line. - 2006. - págs. 34-36.
40. *Glandulas salivales, patología, diagnóstico y tratamiento*. Livia Escovich, José Luis Novelli. Argentina : s.n., 2007.
41. C. Moreno García, M.A. Pons García, R. González García, L. Ruiz Laza, F. Monje Gil, ¿Cuál es su diagnóstico?, Rev Esp Cirug Oral y Maxilo-Facial, Vol.31 n.3 Madrid. 2009
42. *Alteraciones otorrinolaringológicas en el síndrome de sjogren*. M. Caballero Borrego, P. Navarrete Durán, M. Ramos Casals. 11, Barcelona : 7 días médicos, 2008, Vol. 8. 738.
43. Síndrome de Sjögren, José Pedro Martínez Larrarte; Yusimí Reyes Pineda, Rev cubana med, Vol.49 n.2 Ciudad de la Habana. 2010



44. *Síndrome de Sjögren asociado a alteraciones hepáticas: a propósito de dos casos en Atención Primaria.* J. A. MENGUAL PAVÍA, J. A. OLTRA MASANET. 3, Alicante : Medifam, 2003 , Vol. 13.
45. *Síndrome de Sjögren: Diagnóstico diferencial y extensión tumoral .* V Anne Miller, MD,. illinois : e-medicine, 2010.
46. *Rapid serological detection of autoantibodies associated with sjögren's syndrome.* Peter D. burbelo, Katryn Ching, Alexandra T Issa, Caroline M loftus, Yi Li, Minoru Satoh, Westley H. Reeves and Michael J. Idarola. Florida USA. : Bio Med Central, 2009, Vol. 7.
47. *Pulmonary Manifestations of primary Sjögren's Syndrome.* Isao Ito, Sonoko Nagai, Masanori Kitachi Andrew G. Nicholson, Takeshi Johkoh, Satosi Norma, Dong Soon Kim, Timohiro Handa, Takateru Izumi and Michaki Mishima. Japan : Am J Respir Crit Care Med, 2005, Vol. 171.
48. Manifestaciones sistémicas del síndrome de Sjögren, Dr. CARLOS ALBERTO CAÑAS DÁVILA, Colombia, REVISTA DE REUMATOLOGÍA On Line, 2010.
49. *Abnormal hepatic biochemistries and clinical liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome.* Aldo J. Montaña- Loza, José Carlos Crispín- Acuña, José María Remes-Troche, Misael Uribe. , México : Annals of hepatology, 2007, Vol. 6, págs. 150-155.
50. Pulmón y síndrome de Sjögren primario: ¿Afección bronquial o intersticial?, María José Soto Cardenas; Bilbao, II reunión en enfermedades sistémicas autoinmunes, 2009



51. Linfagioleiomiomatosis en mujer posmenopáusica, Cristina Soler-Ferrer; Albert Gómez-Lozano; Carles Clemente-Andrés; Eulàlia De Cendra-Morera; Montserrat Custal-Teixidor; Joan Colomer-Pairés, España, Arch Bronconeumol. 2010; 46:148-50
52. Fibrosis quística. Diagnóstico tardío en el adulto presentación de caso, Mireya Fernández Fernández, Alfredo Jané Lara, Fidel Rodríguez Cala, Hilda García Castañeda, Sergio Fernández García, Hilda Roblejo Balbuena, Rev haban cienc méd 2010 vol.9 n.2
53. *Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathological study of 26 cases.* Yang J, Li X, Huang Q. China : s.n., 1995.
54. A case of Sjogren's syndrome associated with autoimmune diabetes mellitus, M. Asim Siddiqui, Jamal Ahmad Md. Sabah Siddiqui, Abdur Rahman y Faiz Ahmed, *Encyclopedia of the Neurological Sciences, 2007, Vol.1, n.2: 117-119*
55. Síndrome de Sjögren y fracaso renal agudo tras cirugía oral, R. Toledo Rojas, I. García, A. Torres, M.A. Frutos, G. Martín-Reyes, C. Jironda, R. Franquelo, M. León, D. Hernández, Nefrología 2010;vol. 30 n.4: 467-72
56. Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: A Clinicopathologic Study, Saugar Maripuri, Joseph P. Grande, Thomas G. Osborn, Fernando C. Fervenza, Eric L. Matteson, James V. Donadio y Marie C. Hogan Clin J Am Soc Nephrol 2009, vol. 4: 1423-1431
57. Diabetes Mellitus and renal Tubular Acidosis in Primary Sjögren's Syndrome. E Benjamin Samraj Prakash, James Jerene Jayanth, M Edwin Fernando. Chennai : Japi, 2010, Vol. 58



58. Manifestaciones gastrointestinales del síndrome de Sjögren, David Eskreis, Hospital Universitario North Shore, Colegio Médico de la Universidad de Cornell, Nueva York, 2010.
59. Gutierrez, J.M. Herrerias. *Tratado de hepatología*. España : universidad de Sevilla, 2003.
60. Hepatopatía crónica en enfermedades reumatológicas, Rodrigo Vázquez Frías , revista gastrohnap, 2009 vol. 11 n. 2
61. Hemolytic uremic syndrome and pericarditis as early manifestations of primary sjögren syndrome, Hung-An Chen, Chun- Hsiung Chen, He Hsiung Cheng, Clin Rheumatol, 2009 Vol. 28: 43-46.
62. Autoimmune pancreatitis, *Erin Barth, Thomas J Savides* Expert Review of Clinical Immunology 2009, Vol. 5, No. 6: 801-811
63. Traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome—role of dyslipidaemia, Rheumatology 2006;45: 1580–1581
64. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome, László Kovács, Dóra Paprika, Róbert Takács, Attila Kardos, Tamás T. Várkonyi, Csaba Lengyel, Attila Kovács, László Rudas and Gyula Pokorny Rheumatology 2004;43:95–99
65. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome, B. M. Lodde, V. Sankar, M. R. Kok, R. A. Leakan, P. P. Tak and S. R. Pillemer ' Rheumatology, 2006, Vol. 45 n.4: 481-484.



66. *Síndrome de Sjögren Asociado a Miositis Orbitaria y Síndrome de Sweet. Reporte de Caso Clínico.* Julio Cruz C., Pamela Wurmman K., Francisca Sabugo S. , Chile : reumatología universidad de chile, 2008, Vol. 24.
67. Artritis Lupica No Erosiva (Artropatía De Jaccoud), Rafael Barousse, Departamento de Músculo esquelético Centro Diagnostico, Buenos Aires, 2010.
68. www.institutferran.org/vasculitis.htm
69. Manifestações de linfoma na síndrome de Sjögren: existe relação?, Fabrícia Dias Colombiano Limares, Rita De Cássia Soler, Ivo Bussoloti Filho, 2005, Rev Bras Otorrinolaringol. Vol.71, n.2: 342-5.
70. Manejo multidisciplinario del paciente diagnosticado con el síndrome de sjögren, H. Rivera, L Valero, L. Escalona, F Roja-Sánchez, M. P. Ríos, acta odontológica venezolana, 2009, vol. 47 n. 3
71. www.sabbagradiologos.com
72. Carcinoma de células de Merkel. Utilidad de la gammagrafía con ¹¹¹In-DTPA-pentetreotrido, M García Vicente a, A Soriano Castrejón b, J C Alonso Farto b, E Soler b, E García del Castillo, Rev Esp Med Nucl. 1999;18:287-91
73. Parotiditis, Pablo Barceló, SEGM, 2005 Vol.19:54
74. www.escuela.med.puc.cl/páginas/Cursos/Meb300/Diapo30.html
75. *MR Microscopy of the Parotid Glands in patients with Sjögren`s syndrome: Cuantitative MR Diagnostic Criteria.* Yukinori Takagi, Misa Sumi y tadateru Sumi, Yoko Ichikawa and Takashi Nakamura. Nagasaki Japan : ANJR Am J Neuroradiol , 2005, Vol. 26.



76. www.quevihoy.blogspot.com/2009
77. Sjögren Syndrome, Huan J. Chang, MD, MPH, The Journal of the American Medical Association, E.U.A.,2010—Vol 304, No. 4
78. www.lookfordiagnosis.com?term=Rosa%20Bengala&lang=2
79. www.ehealthconnection.com/regions/springfield/content/healthimages.asp?src=9888&typeid=6&lang=es
80. Diagnostic evaluation of serial sections of labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome, Giuseppe Alessandro Scardina, Giovanni Spanò, Francesco Carini, Michele Spicola, Vincenzo Valenza, Pietro Messina, Emiliano Maresi, Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Vol.1 n. 12
81. Síndrome de Sjögren: Diagnóstico diferencial y extensión tumoral, V Anne Miller, MD, e-medicine, 2010
82. *A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography.* Kenichi Obinata, DDS, PhD, Takafumi Sato, DDS PhD, Keiichi Ohmori, DDS, PhD, Masanobu Shindo, DDS, PhD, and Motoyasu Nakamura, Sapporo, Japan, 2010, Vol. 109.
83. *Diagnóstico e tratamiento da síndrome de Sjögren.* Sergio Felberg, Paulo Elias Correa Dantas. 6, Sao paulo Brazil : Arq Vras Oftalmol., 2006, Vol. 69, págs. 959-963.
84. *Tratamiento de la boca seca: puesta al día.* Francisco Javier Silvestre Donat, Lucia Miralles Jordá, Victoria Martínez Mihi. Valencia España : Oral Medicine and Pathology, 2004.



85. Cirugía del ectropión, J.P. Adenis, F. Duprat, Conferencia presentada en el Congreso anual de la Societat Catalana d'Oftalmologia, France,1990.
86. Quemaduras térmicas y químicas. evaluación pronóstica y tratamiento, Javier Felis Sánchez, oftalmología Torrecardenas, 2008.
87. www.euroetika.com/salagen.html
88. The oral side of sjögren syndrome. Diagnosis and treatment, A. Soto Rojas, A-Kraus, departamento de inmunología y reumatología, instituto nacional de ciencias medicas y nutrición, México, 2002, vol.33: 95-106
89. Electroestimulación de la saliva en la xerostomía por el Síndrome de Sjögren, Rodrigo Lara, Revista Mexicana de Odontología Clínica, 2008, vol. 2, n.10.
90. ¿Cómo diagnosticarlo hoy? El síndrome de Sjôgren, Dres. Paul Kruszka, Robert J. O'brianm, Fam Physician. 2009; Vol. 79 n. 6:465-470.