



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MECANISMO AUTOINMUNE DEL SÍNDROME DE
SJÖGREN

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

ANA ROSA VÁZQUEZ GARIBAY

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMINGUEZ SANDOVAL

Ciudad de México, Noviembre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO, POR DARMÉ ESAS OPORTUNIDADES DE CRECER, APRENDER Y SOBRE TODO POR PERMITIRME PERTENECER A ELLA DÁNDOME LA MEJOR FORMACIÓN DESDE QUE PUSE UN PIE EN SUS AULAS.

A MIS PADRES CRISTINA Y JUAN GRACIAS POR TODO SU AMOR, CARIÑO, COMPRESIÓN Y APOYO INCONDICIONAL, ESTE LOGRO ES DE LOS TRES, GRACIAS POR MOTIVARME Y ESTAR A MI LADO CADA DÍA, LOS AMO.

A MIS PROFESORES QUE ESTUVIERON DURANTE MI CARRERA POR SU TIEMPO Y DEDICACIÓN.

A MI TUTORA ESP. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL, GRACIAS POR SU TIEMPO Y DEDICACIÓN PARA PODER REALIZAR ESTE TRABAJO.

A MI HERMANO JUAN JOSÉ, GRACIAS POR TODO TU APOYO, CONFIANZA Y AYUDA DURANTE ESTA ETAPA.

A MI NOVIO, ADÁN, GRACIAS POR TODO LO QUE ME HAS BRINDADO, POR ESE AMOR Y APOYO INCONDICIONAL, ACOMPAÑÁNDOME EN LOS MOMENTOS DE ALEGRIA Y TRISTEZA, PERMANECIENDO A MI LADO Y DEMOSTRÁNDOME QUE TODA ADVERSIDAD SE RESUELVE CON VALOR, DEDICACIÓN Y AMOR.

Ana Rosa Vázquez Garibay

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO 1	
1.1 Morfofisiología de las glándulas salivales	5
1.2 Generalidades de la saliva	15
1.3 Tipos de excreción salival	16
1.4 Composición de la saliva	17
1.5 Funciones de la saliva	24
CAPITULO 2	
2.1 Inmunidad de la mucosa oral	30
2.2 Inmunidad innata y adquirida	37
2.3 Tolerancia inmunológica	40
CAPITULO 3	
3.1 Etiopatogenia del Síndrome de Sjögren	43
3.2 Mecanismo inmunológico	44
3.3 Síndrome de Sjögren (SS)	45
3.4 Tratamiento	58
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	64

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico es la defensa natural del cuerpo contra las infecciones y contra las reacciones del propio cuerpo bajo alguna alteración de su función normal, por eso es importante conocer su estructura y funcionamiento.

El sistema inmunitario posee una organización muy compleja, ésta compuesto de un conjunto de diferentes elementos que trabajan conjuntamente de manera temporal, a través de una red sofisticada y compleja de órganos, tejidos, células y moléculas solubles. Se clasifica en innato y adquirido. El sistema inmune innato brinda una temprana e inespecífica respuesta contra los microorganismos mientras que sistema inmune adquirido (humoral y celular) nos brinda una respuesta específica para diferentes moléculas, posee memoria frente a los antígenos y diversidad para reaccionar a una gran variedad de antígenos.

Los participantes celulares de ambas respuestas incluyen un arsenal de células como linfocitos T cooperadores y linfocitos B (ambas con capacidad de producir diversas funciones moleculares), así como células muy cosmopolitas como los macrófagos, neutrófilos, células cebadas, basófilos, etc.

El sistema inmune está constituido por órganos, células y sus productos. Los órganos se han definido como *primarios* (aquellos donde se producen y maduran las células del sistema inmune), en el adulto son la médula ósea y el timo. Mientras que los órganos secundarios son los órganos linfoides entre los que se encuentran el bazo, los ganglios, las placas de Peyer, las amígdalas y adenoides. En ellos se almacenan

células del sistema inmune y generalmente ocurren en respuestas inmunitarias. La línea linfoide produce en su maduración linfocitos T, linfocitos B, linfocitos asesinos naturales (NK). Por su parte la línea mieloide produce monocitos que maduran a macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, o también células dendríticas.

Sin embargo, cabe destacar que aunque la respuesta inmune es un gran beneficio para el organismo, la alteración de cualquiera de los componentes de la respuesta lleva a la aparición de enfermedades, entre las que engloban las llamadas autoinmunes, donde se observa una pérdida de tolerancia y el ataque del propio organismo a sus tejidos, con la formación de lesiones y tejidos dañados y enfermedades.

Capítulo 1

1.1. MORFOFISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

GENERALIDADES

Las glándulas salivales son las encargadas de la producción de la saliva, se dividen en 2 grupos: glándulas salivales **mayores** y **menores**. Las glándulas mayores se sitúan en la proximidad de la cavidad bucal, mientras que las glándulas menores se localizan entre los tejidos propios de la cavidad bucal, distribuidas en la mucosa. ^{1,2}

La unidad funcional de las glándulas salivales es el **acino**, que es un acumulo de células en forma de racimo con una producción salival de acuerdo al tipo de glándula que se trate. Pueden ser de tipo serosa, mucosa y seromucosa, esta última es combinación de ambas. ²

GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES

Se presentan en tres pares entre los tejidos adyacentes a la cavidad oral y son bilaterales. Estas glándulas están dispuestas en la proximidad de la cavidad bucal, siguiendo una curva concéntrica a la de la mandíbula. Se comunican y vierten su contenido salival a través de sus conductos excretores. Son glándulas mayores la glándula parótida, la glándula submandibular y la glándula sublingual (ver figura 1). ¹

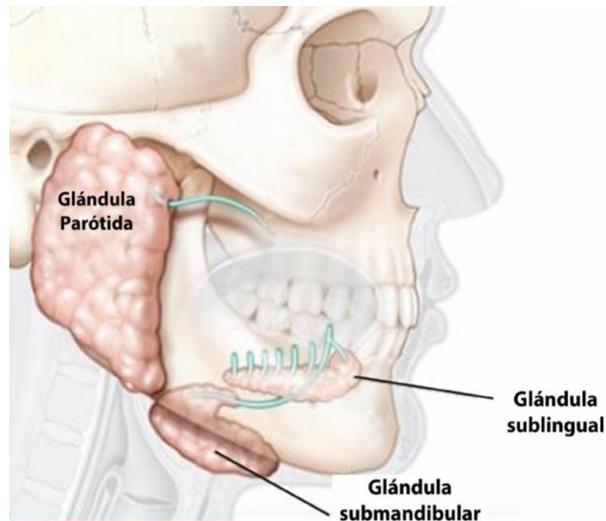


Figura 1. Vista lateral de la localización anatómica de las glándulas salivales mayores

Tomada de: <http://mexico.cnn.com/fotogalerias/2013/07/19/>
Tumores y cáncer en la glándula parótida

Glándula Parótida

Son dos, y se localizan a los lados de la cara por delante de las orejas, tienen un peso promedio de 25 a 30 gramos cada una y son el par más grande de las glándulas salivales y contribuyen con el 25% de la saliva total, su producción es serosa en su totalidad por lo que sus acinos glandulares son mayoritariamente de tipo seroso histológicamente y liberan su contenido por medio del conducto de Stenon o Stensen el cual desemboca en una pequeña papila hacia la cavidad bucal, entre el primer y segundo molar superior (Ver figura 2).⁸

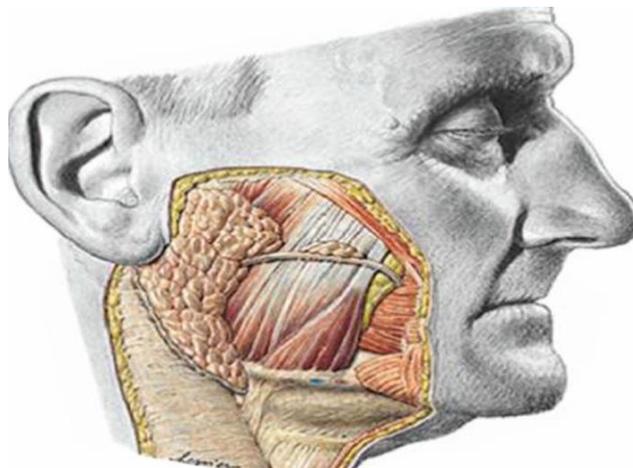


Figura 2. Se observa la ubicación anatómica de la glándula parótida y se representa el conducto de Stenon a partir del cual desemboca a la cavidad oral. Tomada de:

<http://drmimeuroanatomia.blogspot.mx/2011/07/Anatomia-cabeza-y-cuello-glandulas.html>

Forma y relaciones de la glándula parótida

La glándula parótida llena una cavidad profunda, denominada celda parotídea, y su superficie se adapta perfectamente a las paredes de ésta. La celda parotídea es irregularmente prismática triangular. Asimismo, la glándula parótida adopta esta forma y presenta las siguientes partes: una cara lateral, una cara anterior y una cara posterior; un extremo o base superior y uno inferior; un borde anterior, otro medial y otro posterior. La cara lateral, es plana o ligeramente convexa, se extiende anteriormente a la vaina del músculo esternocleidomastoideo hasta la fascia masetérica.^{9,6}

La cara anterior presenta forma de un canal vertical cóncavo anteriormente. Se relaciona de lateral a medial con el borde posterior del músculo masetero y con el borde posterior de la rama de la mandíbula. La cara posterior está orientada posterior, inferior y medialmente; se relaciona de lateral a medial,

con el borde anterior de los músculos esternocleidomastoideo, digástrico, estilohioideo y estiloso.

El extremo superior se relaciona con la articulación temporomandibular anteriormente y con el conducto auditivo externo posteriormente. El extremo inferior reposa en un tabique fibroso que separa a la glándula parótida de la glándula submaxilar.^{10,6}

El borde anterior de la glándula avanza, varía entre los individuos, sobre la cara lateral del músculo masetero. En este borde, el conducto excretor de la parótida o conducto parotídeo emerge de la glándula.²

Frecuentemente, la glándula parótida emite a lo largo del conducto parotídeo una prolongación anterior denominada prolongación masetérica. Ésta se separa a veces de la masa glandular principal y forma una glándula parótida accesoria.^{4,9}

El borde posterior se corresponde con el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo. El borde medial sigue el ligamento estilomandibular. Puede llegar más medialmente a dicho ligamento cuando existe una prolongación faríngea de la glándula parótida. Además de que su contenido es rico en amilasa, contiene proteínas ricas en prolina, leucina y menor cantidad de sialomucinas y sulfomucinas.⁸

Glándula Submandibular

Se sitúan en el ángulo de la mandíbula, pueden llegar a pesar de 8 a 15 gramos. A pesar de que su tamaño es intermedio, contribuyen con cerca del 60% de la producción salival, sus acinos son serosos y sero mucosos, por lo tanto, su secreción es de tipo mixta. Sus secreciones desembocan a la cavidad bucal a través del conducto de Wharton, en las carúnculas sublinguales a cada lado del frenillo lingual. La saliva de esta glándula es más viscosa que la parotídea y contiene glucoproteínas sulfatadas, cistatinas y otras proteínas. Se han detectado factores de crecimiento nervioso y epidérmico que favorece la cicatrización de la mucosa bucal en heridas. Esta glándula se ubica en la porción lateral de la región supra hioidea. Ocupa la depresión angulosa entre la cara medial de la mandíbula y los músculos supra hioideos y las caras laterales de la raíz de la lengua y de la faringe (ver figura 3).¹⁰

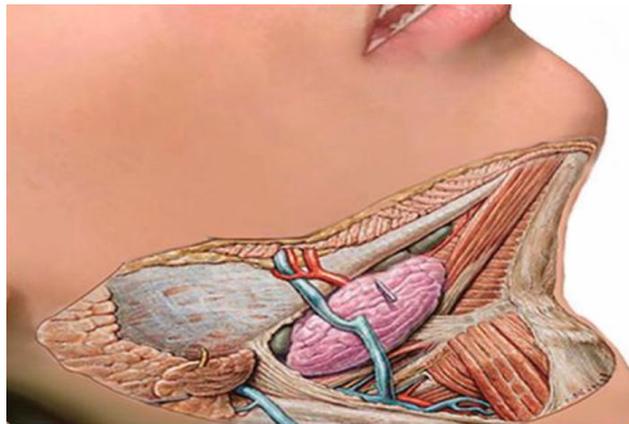


Figura 3. Se identifica la posición y localización anatómica de la glándula submandibular. Tomada de: http://www.otorrinoculiacan.com/cirugia-glandulas_salivales.html

La glándula submandibular se encuentra dentro de una excavación denominada celda submandibular, presenta tres caras, tres bordes y dos extremos. La cara supero lateral de la glándula se relaciona con la fosa submandibular de la mandíbula, y, posteriormente a ésta, con la cara medial del músculo pterigoideo medial (Ver figura 4). La cara inferolateral está

recubierta por la lámina superficial de la fascia cervical, el músculo platisma y la piel. La cara medial o profunda de la glándula está en relación con los músculos digástrico, milohioideo e hiogloso, y con la pared lateral de la faringe y con el músculo estiloso. El borde lateral rodea el borde inferior de la mandíbula.⁵

El borde superior se relaciona con la inserción mandibular del músculo milohioideo con la mucosa del surco alvéolo lingual.³



Figura 4. Se muestra la localización anatómica de la cara supero lateral de la glándula submandibular y su relación con otras estructuras anatómicas. Tomada de:

http://www.otorrinoculiacan.com/cirugia-glandulas_salivales.html

El borde inferior es convexo inferiormente y desborda frecuentemente el hueso hioides. El extremo anterior está situado posterior al vientre anterior del músculo digástrico. El extremo posterior se relaciona con el tabique intermandibuloparotídeo.^{1,2}

Glándula Sublingual

Se encuentran a cada lado de la línea media por debajo de la mucosa del piso anterior de la boca, su peso es de alrededor de 3 gramos. Son las más pequeñas de las glándulas mayores, con una contribución de aproximadamente 5% de la producción salival, los acinos que presenta son mixtos histológicamente, por lo cual su predominio de producción salival es mucosa, por lo consiguiente es más viscosa su secreción, el conducto a través del cual desemboca al piso de boca es el conducto de Bartholini, que se encuentra muy cercano al conducto de Wharton, también posee diversos conductos accesorios que se abren a los lados del frenillo lingual, donde el más importante es el conducto de Rivinus.¹¹

Dentro de las relaciones anatómicas de la glándula podemos partir de que se sitúa en el piso de boca, por debajo de la lengua y a los lados del frenillo lingual. Es alargada en el sentido del surco alvéolo lingual, aplanada transversalmente y un poco afilada en sus extremos (Ver figura 5).²⁰

En la glándula sublingual se distinguen dos caras, una lateral y otra medial; dos bordes, uno superior y otro inferior, y dos extremos, uno anterior y otro posterior. La cara lateral se relaciona con la fosita sublingual de la mandíbula y con el músculo milohioideo.⁵

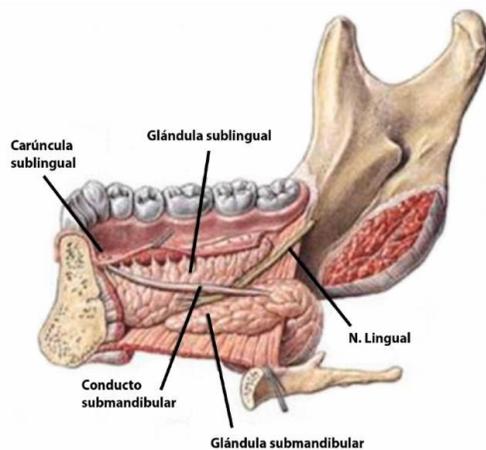


Figura 5. Se muestra la localización anatómica de la glándula y sus estructuras adyacentes en cavidad oral. Tomada de: pdf.posterng.netkey.at

La cara medial está en relación con los músculos geniogloso y longitudinal inferior de la lengua, además de estar muy cerca del nervio lingual y el conducto mandibular. El borde superior está recubierto por la mucosa del surco alvéolo lingual, que forma a esta altura el pliegue sublingual. ^{26,29}

El borde inferior acompaña al músculo geniioideo, que ocupa el ángulo formado por los músculos geniogloso y milohioideo. El extremo anterior está en relación, posteriormente a la sínfisis mandibular, con la glándula del lado opuesto. El extremo posterior se relaciona con la glándula submandibular y con su prolongación anterior. ²³

GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Al igual que las glándulas salivales mayores, las menores se clasifican como de tipo seroso, mucoso y seromucoso. Estas glándulas se encuentran distribuidas por toda la mucosa de la cavidad bucal. Se designan de acuerdo

a su ubicación como: labiales, genianas, palatinas y linguales. Son glándulas pequeñas y muy numerosas, donde se estima que el ser humano posee de 450 a 800 (Ver figura 6).^{9,24}

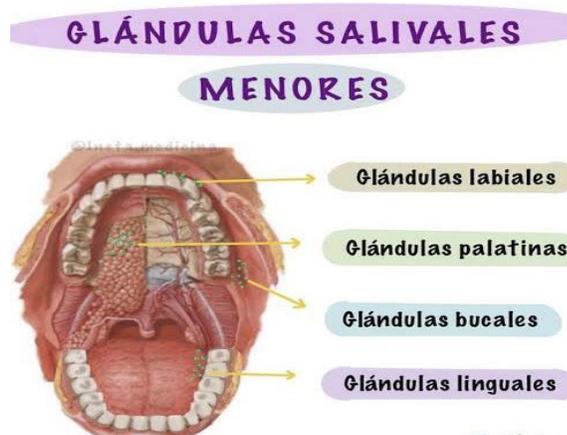


Figura 6. Se presentan las localizaciones de las glándulas salivales menores

Frank.H.Netterville,MD. Atlas de anatomía humana.5 E dicción.2011.

David Jofré P, .Patología de Glándulas Salivales.

Glándulas labiales

Se localizan distribuidas en la mucosa labial. La secreción salival que confieren es de tipo seromucoso. Aportan una fracción muy pequeña del volumen salival total, pero su contribución es fundamental, ya que aportan más de un tercio de las IgAs que existen en la misma (Ver figura 7).²³

Glándulas genianas

También conocidas como bucales o vestibulares y desde el punto de vista anatómico constan de dos grupos: genianas o yugales distribuidas en toda el

área de los carrillos y las retromolares o molares en la región de los molares superiores. El tipo de secreción salival es seromucosa.^{10,8}

Glándulas palatinas

Estas glándulas se despliegan en tres grupos diferentes, que se ubican en: a) el paladar duro; b) paladar blando y úvula y c) el pliegue glosopalatino o pilar anterior del istmo de las fauces. La mayor producción de estas glándulas es la saliva de tipo mucoso y en menor cantidad serosa. Tienen un aporte importante de mucina a la saliva total, también cistatina y amilasa.⁹

Glándulas linguales

El órgano lingual se caracteriza por proveer los tres tipos de secreción salival. En la porción anterior su contenido es seromucoso, que aportan mucina a la saliva total. En la zona media de la lengua, en el dorso y bordes laterales, su producción es más serosa, aportan IgA, lisozima y peroxidasa, que contribuyen a la protección de microorganismos.^{17,10}



Figura 7. Se aprecian las glándulas accesorias en la mucosa labial como pequeños puntilleos en la mucosa extendida del labio inferior.

Tomada de Atlas de anatomía humana.5 Edición.2011

1.2 GENERALIDADES DE LA SALIVA

La saliva es una secreción compleja que proviene de las glándulas salivales mayores-parótida, sublinguales y submandibulares, en un 93% de su volumen y el 7% restante viene de las glándulas menores o secundarias (glándulas labiales, palatinas, genianas y linguales que están distribuidas por toda la cavidad bucal).¹³

Diario hay una producción del flujo salival que varía entre 500 y 700 ml, tomando en cuenta que sin estímulo o en reposo se producen alrededor de 0.25 y 0.35 ml/min saliva basal, con estimulación externa como son la masticación, la fase de digestión y el olor, la producción puede llegar a 1.5 ml/min de saliva estimulada; estos dos tipos de secreciones salivales, en condiciones normales, pueden llegar a sumar de 0.8 a 1.5 litros al día.^{22,23}

El pH de la saliva sin estímulo se puede encontrar en un rango entre 5.7 a 6.2 mientras que saliva con estímulo, puede llegar hasta un pH de 8, esto se debe a que los diferentes estímulos, provocan que la saliva se prepare para proteger los tejidos orales de los cambios ácidos y así poder mantener condiciones normales, esto indica que al aumentar el flujo salival varía el pH cambiando a ser menos ácido (Ver figura 8).^{19,20}

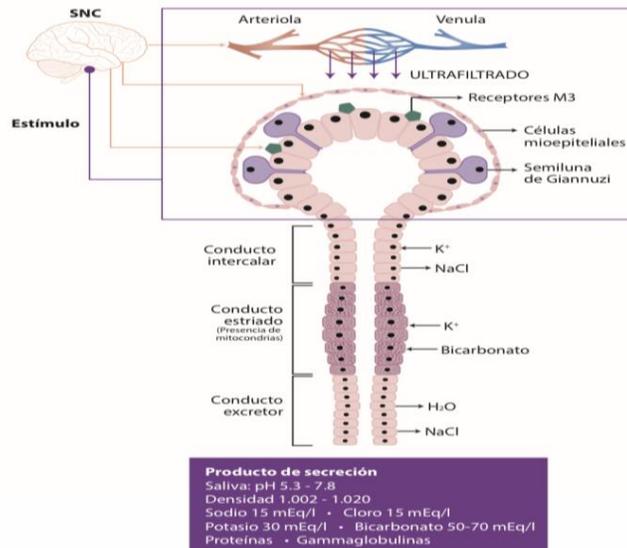


Figura 8. Histomorfología de la glándula saliva

Fuente: Anatomía y fisiología de las glándulas salivales, 2010

1.3 TIPOS DE EXCRECIÓN SALIVAL

Dependiendo de la glándula excretora la saliva será de diferente tipo, ya sea saliva serosa, mucosa y seromucosa (mixta), donde cada una posee diferentes componentes (Ver figura 9).¹⁸

Saliva serosa

Las glándulas salivales mayores, como la parótida, producen saliva de tipo serosa-secretoras de proteínas, es una secreción fina y acuosa, rica en amilasa y su volumen es menos de la mitad del volumen total secretado.¹⁶

Saliva mucosa

La secreción mucosa es más viscosa y rica en mucina, la glándula sublingual es la encargada de producir este tipo de saliva principalmente, aunque esta glándula también produce saliva serosa.^{13,15}

Saliva seromucosa

La glándula submandibular se dedica a la producción de saliva seromucosa o secreción de tipo mixta. Este tipo de saliva posee las cualidades y propiedades tanto del tipo seroso como del mucoso.¹²

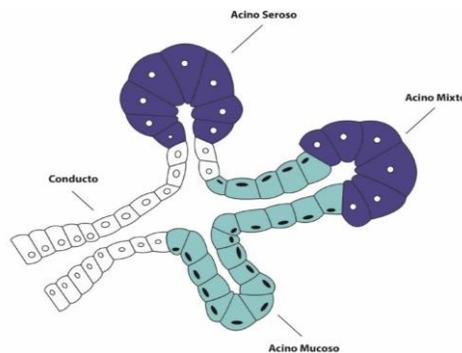


Figura 9. Se muestran los diferentes tipos de acino de las glándulas salivales

Tomada de: <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-humana-2011-g367/material-de-clase/bloque-tematico-5.-fisiologia-del-aparato/tema-3.-secrecion-salivar-y-gastrica/tema-3. secreción salivar y gástrica>

1.4 COMPOSICIÓN DE LA SALIVA

Evaluando que las glándulas salivales mayores y menores aportan diferentes tipos de saliva y que estos a su vez contienen diferentes componentes que

se mezclan con otros de la misma cavidad bucal, esta mezcla es llamada saliva total o mixta. Esta saliva bucal es viscosa y contiene un 99% de agua y además proteínas y glucoproteínas.²⁹

Componentes proteicos y glucoproteínas

Se trata de varias familias de moléculas salivales, entre las cuales se identifican las siguientes:

✓ Amilasa salival o Pتيالina

Es la macromolécula de mayor concentración en la saliva, y por sus funciones enzimáticas representa también la enzima más importante en la saliva. Cumple un papel importante en la digestión inicial del almidón, el glucógeno y otros polisacáridos a nivel de la cavidad bucal.^{31,32}

✓ Mucina

Son glucoproteínas, que forman geles viscosos y elásticos hidrofílicos, que funcionan como barreras protectoras del epitelio subyacente al daño mecánico y previenen la entrada de agentes nocivos como virus y bacterias. También se considera componente de la película adquirida salival.^{31,32}

✓ Lisozima

Es una proteína que se encuentra ampliamente distribuida en todos los fluidos corporales, que brinda funciones de protección frente a bacterias, virus y hongos de diferentes especies.^{31,32}

✓ IgA secretoria (IgAs)

La IgAs es una inmunoglobulina que contribuye a la protección de la barrera epitelio- mucosa, a través de una variedad de mecanismos. Pueden neutralizar varios factores de virulencia bacterianos, limitar la adherencia y aglutinación de las bacterias y prevenir la penetración de agentes extraños a través de las mucosas.^{31,32}

✓ Proteínas Ricas en Prolina (PRP)

Las PRP son proteínas constitutivas con un porcentaje relativamente alto del aminoácido prolina, en la saliva promueven la remineralización del tejido dentario, formación de la película adquirida, lubricación de la mucosa y una antibacteriana.^{31,32}

✓ Cistatina

Son proteínas que se consideran que pueden modular la respuesta del hospedero ante el ataque bacteriano de los tejidos bucales e inhibir el crecimiento de microorganismos con potencialidad de producir daño. También se piensa que pueden tener algún papel menor en la regulación del calcio en la saliva.^{31,32}

✓ Histatina

Es bactericida. Son péptidos antimicrobianos, tiene afinidad por la hidroxiapatita, así que se une y forma parte de la película adquirida dental.^{31,32}

✓ Estaterina

Es una pequeña proteína que, al igual que las PRP, tienen la capacidad de unirse a la superficie del diente y a las bacterias, por lo que participan en la formación de la película adquirida y la colonización bacteriana.^{31,32}

✓ Eritropoyetina

La hormona eritropoyetina es el principal estímulo en la producción de glóbulos rojos y se secreta cuando existen niveles bajos de oxígeno en sangre.^{31,32,}

✓ Catalasa

La catalasa es una enzima, que en el hombre protege la hemoglobina del peróxido de hidrógeno que se genera en los eritrocitos. También tiene un papel de protección en la inflamación, en la prevención de mutaciones, evita el envejecimiento y cierto tipo de cáncer.^{31,32}

✓ Anhidrasa carbónica secretora

La anhidrasa carbónica secretora es una enzima, sus funciones pueden variar desde la regulación del pH hasta la prevención de la formación de la placa dentobacteriana.^{31,32}

✓ IgM

Inmunoglobulina que proviene principalmente del líquido crevicular del surco gingival, en conjunción con la IgG, inactivan bacterias.^{31,32}

✓ IgG

El tipo de anticuerpo más abundante en el organismo, y que en cavidad bucal también proviene del surco gingival. Brinda protección contra las bacterias y las infecciones virales.^{31,32}

✓ Tromboplastina factor tisular

Es uno de los principales factores de la hemostasia en zonas de daño vascular. También es una proteína implicada en los procesos inflamatorios.^{31,32}

✓ Ribonucleasa

Son proteínas con actividad enzimática que participan en procesos fisiológicos diversos tales como: muerte celular, defensa del hospedero y control del crecimiento tumoral.^{31,32}

✓ Desoxirribonucleasa

Esta enzima cumple funciones tan importantes como la lisis de las células envejecidas o disfuncionales.^{31,32}

✓ Calicreína salival

Enzima que actúa regulando el proceso de adhesión de algunas proteínas como las PRP, estaterinas, cistatinas e histatinas a la hidroxiapatita de los órganos dentarios.

✓ Fosfatasa alcalina

Es una enzima relacionada directamente en el metabolismo osteológico y la inflamación, como por ejemplo en la enfermedad periodontal.^{31,32}

✓ Esterasa Leucocitaria

Esta enzima se encuentra presente en cuadros inflamatorios relacionados con procesos bacterianos infecciosos como la periodontitis.^{30,32}

✓ Factores de crecimiento nervioso

En las ratas se sabe que estas proteínas son secretadas por la glándula submandibular y que ayuda a curar las heridas. En el ser humano también es secretada por la misma glándula teniendo el mismo efecto.^{30,32}

✓ Factores de crecimiento epidérmico

Son proteínas que promueven la proliferación celular, regulan la diferenciación, modulan la organogénesis, promueven la angiogénesis y aceleran la cicatrización de las heridas, la glándula parótida es la principal fuente de Factor de crecimiento epidérmico en saliva del hombre.^{30,32}

✓ Lactoferrina

Es una glicoproteína con capacidad de asociación con iones férricos los cuales son esenciales para la sobrevivencia y el crecimiento bacteriano. Es capaz de unirse a bacterias Gram positivas y Gram negativas y formar complejos con IgAs.^{30,32}

✓ Lactoperoxidasa

Esta enzima presenta algunos factores que contribuyen a la defensa bucal y a regular la flora bucal.^{30,32}

Componentes orgánicos no proteicos

➤ Urea

La urea es el principal producto terminal del metabolismo de las proteínas, llega a la cavidad oral a través de la secreción salival y del fluido crevicular y su concentración oscila entre 1 y 10 ml en individuos sanos. La concentración elevada persistente es un indicador de daño renal.^{30,32}

➤ Ácido úrico

Es una molécula que colabora a depurar el organismo de productos nitrogenados, aunque no todos. El 75% del ácido úrico formado se elimina por el riñón y, el 25% restante, a través del aparato digestivo.^{30,32}

➤ Colesterol

Es esencial para la formación de todas las membranas celulares y de los esteroides irremplazables en el funcionamiento del organismo.^{30,32}

➤ AMPcíclico

Juega un papel crucial en la regulación de numerosos procesos y funciones en las células endoteliales en condiciones fisiológicas y patológicas. Entre dichas funciones cabe destacar su participación en la regulación del tono vascular.^{30,32}

➤ Glucosa

La concentración de la glucosa en la saliva humana suele ser alrededor de 100 veces inferior a la de la sangre. En relación con la cavidad bucal, la Diabetes Mellitus puede producir síntomas tales como reducción del flujo salival y aumento de los niveles de glucosa en la saliva serosa de la glándula parótida e inflamación indolora de la misma.^{30,32}

➤ Citrato

Componente no proteico que une una considerable porción del total de calcio en la saliva, ayudando a mantener una proporción correcta de calcio-fosfato iónico^{30,32}.

➤ Lactato deshidrogenasa

Enzima que normalmente se asocia al citoplasma de las células y sus valores se incrementan cuando existe daño en la membrana de las células durante la respuesta inflamatoria.^{30,32}

➤ Amoniac

En los riñones, el amoniac juega un papel menor en el equilibrio ácido-básico, pero por lo demás es un residuo metabólico. El amoniac de la saliva, o el que se libera de la urea salival por la actividad bacteriana, puede neutralizar el ácido producido localmente por la placa^{30,32}.

➤ Creatinina

La creatinina es un producto de la descomposición de la creatina, que es una parte importante del músculo. Se produce de forma endógena como resultado de los procesos metabólicos musculares, en la saliva es un elemento transitorio.^{30,32}

Componentes inorgánicos

- Sodio
- Calcio
- Fluoruros
- Fosfatos
- Potasio
- Cloruros
- Tiocianatos
- Bicarbonatos

1.5 FUNCIONES DE LA SALIVA

De acuerdo a la producción de los diferentes tipos de saliva que realizan las glándulas salivales tanto las mayores como las menores, sabiendo que estas contienen diversos componentes y que éstos brindan particulares propiedades a la cavidad bucal, todo esto en conjunto otorga a la saliva

funciones tales como son: a) alimentarias, b) relacionadas con la salud bucal y c) relacionadas con la fonación.³⁰

a. Función alimentaria

La participación de la saliva en la función alimentaria, comienza con la estimulación que provocan los sentidos, por medio de la vista, el olfato y el gusto preparando a la cavidad bucal para poder recibir el alimento.³²

Preparación del bolo alimenticio

La saliva al estar compuesta mayoritariamente por agua, ayuda a la mecánica de la masticación, facilitando la formación del bolo alimenticio gracias a la mucina, debido a su viscosidad, lo recubre para poder así deglutirlo sin ninguna dificultad.¹²

Digestión a nivel bucal

Ya se ha mencionado la participación de la mucina, pero también en este proceso participan la amilasa salival ptialina, lipasa salival y proteasas que degradan los constituyentes de los alimentos a estructuras más simples y poder digerirse con mayor facilidad. La amilasa salival actúa principalmente en la degradación del almidón que lo transforma en hidratos de carbono solubles, sin embargo, su acción se detiene al llegar al estómago por su pH ácido. La lipasa salival puede seguir actuando en el estómago, donde inicia la digestión de los triglicéridos - son un tipo de glicerol que pertenecen a la familia de los lípidos.¹⁶

b. Funciones relacionadas con la salud bucal

Estas van dirigidas al mantenimiento y protección de las funciones en las estructuras de la cavidad bucal, donde se pueden destacar las siguientes funciones: 1) antibacteriana, 2) antifúngica, 3) antiviral, 4) protección para la integridad de la mucosa, 5) mantenimiento del pH, 6) la integridad dentaria y 7) autoclisis.^{30,32}

1. Antibacteriana

La función antibacteriana está dada por enzimas y proteínas salivales, que actúan de diferente manera sobre los microorganismos, algunas pueden llegar a funcionar como bactericidas. A continuación, se enlistan algunas enzimas y proteínas que posee la saliva:

- Histatina: antimicrobiana de amplio espectro. Inhiben la participación de sales de calcio.
- Estaterina: participan en la formación de la película adquirida y la colonización bacteriana.
- Lisozima: hidroliza los polisacáridos de la pared celular de bacterias grampositivas.
- Lactoferrina: es un bactericida, se comporta como análogo para los receptores bacterianos. También funciona como antiadherente, interfiere con el desarrollo de la biopelícula.
- Peroxidasa: con capacidad enzimática.
- Lactoperoxidasa: produce peróxido de hidrógeno, que tiene una acción oxidante frente a los microorganismos.

- Defensinas: se encuentran en el líquido crevicular y se relacionan con la mucina.
- Aglutininas: permiten la agregación interbacteriana.
- Cistatinas: se combinan con las mucinas. Inhiben las proteasas.
- Catelicinas: son antimicrobianas de amplio espectro. Al relacionarse con PRP, pueden comportarse como un antibiótico natural.^{30,32}

2. Antifúngica

Esta función es brindada principalmente por la Histatina y proteínas ricas en histidina.^{30,32}

3. Antiviral

Función que es otorgada esencialmente por las IgA secretora, IgM e IgG, que a excepción de la IgA, las inmunoglobulinas M y G provienen del surco gingival y están presentes en menor cantidad.^{30,32}

4. Protección para la integridad de la mucosa

Esta protección se relaciona con el flujo salival, que en conjunto con la actividad muscular de la lengua, labios y los carrillos mantiene la higiene en áreas accesibles de la cavidad bucal, lubricando con mucina los tejidos bucales de abrasiones. Además de contener factores de crecimiento nervioso y epidérmico, también incluye factores de la coagulación, que

aceleran este proceso tras posibles heridas y erosiones, evitando que se produzca una penetración bacteriana.^{30,32}

5. Mantenimiento del pH

La acción amortiguadora, tampón o buffer, permite que el pH bucal se mantenga constante, para que así todas las enzimas y proteínas salivales puedan ejercer sus funciones de manera óptima en diferentes situaciones, como por ejemplo en la alimentación. Esta propiedad ayuda a proteger los tejidos bucales contra la acción de los ácidos provenientes de la comida y la placa dental, por lo tanto, puede reducir el potencial cariogénico del ambiente.^{30,32}

6. Integridad dentaria

Esta capacidad está vinculada a los componentes de la saliva tales como el calcio y el fósforo que promueven la remineralización del esmalte. Este proceso está regulado por proteínas como PRP, estaterinas, histatinas y cistatinas.^{30,32}

7. Autoclisis

Acción de limpieza que se da con la misma masticación, ayudando a disminuir los ácidos, además de estimular la salivación.^{30,32}

c.. Funciones relacionadas con la fonación

La saliva al entrar en contacto con las estructuras de la cavidad bucal y esparcirse en ella gracias a los movimientos musculares, facilita el desplazamiento de estos mismos al momento de lubricarlos y poder así realizar la articulación de las palabras con mayor claridad.^{30,32}

CAPÍTULO 2

2.1 INMUNIDAD DE LA MUCOSA ORAL

La mucosa oral está compuesta por dos capas principales, el epitelio exterior y la lámina propia subyacente; al primero se le confiere una función de barrera física y química, al mismo tiempo que las células inmunes se encuentran dispersas en ella, y a la lámina propia se le atribuye el rol de barrera inmunológica capaz de destruir microorganismos patógenos invasores y antígenos desconocidos¹⁴. La mucosa oral tiene redes de vigilancia inmunitaria y la capacidad de defensa frente a diversos patógenos invasores, la respuesta inmune es limitada y local para regular a los microorganismos, antígenos del aire y los alimentos ya que la cavidad oral y faríngea es la puerta de entrada al tracto gastrointestinal y a las vías respiratorias. Los compartimentos inmunitarios de la mucosa oral son 3: ¹²

- La capa epitelial.
- La lámina propia (LP).
- El tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).

La respuesta inmunitaria de la mucosa oral se encuentra mediada por la interacción entre el tejido residente y las células migratorias. La mucosa oral presenta una composición celular única donde los linfocitos T CD4+ constituyen una población menor de células T y una población casi nula de linfocitos T CD8+, en contraste con la mucosa intestinal donde hay dominio de linfocitos CD8+, por lo tanto la mayor representación de linfocitos en la mucosa oral son CD4-/CD8- y el linaje de células CD3+ es el menor entre las células CD45+^{13,15}. La mucosa oral presenta una variedad de células inmunes que son principalmente de origen linfoide y algunas de origen mieloide, dentro de este conjunto de células se encuentran los linfocitos

asociado a la mucosa (MALT), linfocitos intraepiteliales (IEL), linfocitos de la lámina propia, células linfoides innatas (ILC), células similares a las células M, células Foxp3+ Treg, células dendríticas (DC), macrófagos, monocitos, células de Langerhans (LC), linfocitos NK, linfocitos iNKT (linfocitos asesinos naturales invariantes) y linfocitos de memoria¹²⁻¹⁴, los responsables de regular la función inmune de esta barrera son los mecanismos dependientes e independientes de la microbiota oral, por ejemplo se demostró que los ratones libres de gérmenes tienen menor cantidad de neutrófilos en contraste con los ratones libres de patógenos o la inducción dependiente de la microbiota oral del detector de crecimiento específico (GAS6), un ligando de la familia del receptor TYRO3-AXL-MERTK (TAM), el cual se ve involucrado en control de la inflamación, ya que su ausencia (GAS6^{-/-}) está relacionada con niveles más altos de citoquinas inflamatorias, frecuencia elevada de neutrófilos, generación de especies reactivas de nitrógeno y disbiosis ^{9,16}. Las células dendríticas y los linfocitos T producen varios tipos de citoquinas tanto pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-12, IL-17 e IFN- γ y anti-inflamatorias como IL-10 y TGF- β , destacando que estas MALT tienen un perfil de respuesta polifuncional especializado con niveles altos de IL-17.^{12, 17}

INMUNOGLOBULINAS

Son sustancias glucoproteicas elaboradas por las células plasmáticas (que estas células son la maduración de los linfocitos B) que se encuentran circulando en sangre, así como en las secreciones.^{3, 8,25}.

Estructura y características bioquímicas

Todas las moléculas de inmunoglobulinas constan de dos cadenas ligeras (L) idénticas de 23 KDa y dos cadenas pesadas (H) idénticas de 35 a

75 KDa que se sostienen juntas como tetrámero (L2H2) por enlaces disulfuro. Cada cadena puede ser dividida de modo conceptual en dominios o regiones específicas que tienen significado estructural y funcional.

Hay dos tipos de cadenas ligeras, kappa y lambda, y ocho tipos de cadenas pesadas. El enlace disulfuro que une las cadenas le permite movilidad. También hay puentes disulfuros dentro de las cadenas. Además, las cadenas pesadas son flexibles en una región llamada bisagra. Cada cadena pesada tiene un segmento variable (V), en el cual la secuencia de aminoácidos es altamente variable y un segmento de diversidad (D). También presentan una secuencia moderadamente variable llamada segmento J y una secuencia constante llamada segmento constante (C) (Ver figura 10). Cada cadena ligera tiene un segmento V, un J y un C. Los segmentos V forman parte del sitio de fijación del anticuerpo (Ver figura 11).^{24,7}

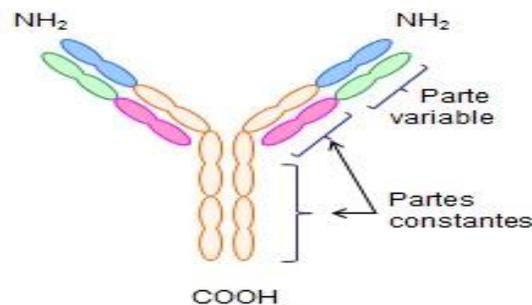


Figura 10. Se representan las diferentes partes de una inmunoglobulina, unidad estructural básica, donde se indican las regiones variables y las constantes. Fuente:

Garther J.L. Atlas de histología, 2 edición, 2010.

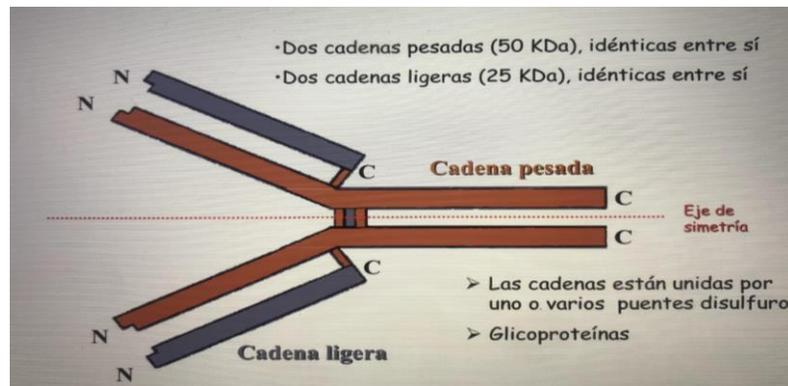


Figura 11. Se presenta la Estructura básica de una inmunoglobulina. Fuente: Garther J.L. Atlas de histología, 2 edición, 2010.

C) Funciones biológicas de las inmunoglobulinas

La función esencial de las inmunoglobulinas es la de unirse al antígeno. De esta manera las inmunoglobulinas actúan como receptoras de señales antigénicas o bien pueden colaborar en la destrucción de antígeno. La primera función se presenta cuando las inmunoglobulinas se encuentran insertas en la membrana de los linfocitos B (inmunoglobulinas de membrana), y para la segunda requieren la colaboración del complemento, macrófagos, neutrófilos y células NK, que tienen la propiedad de unir las inmunoglobulinas por su extremo Fc^{8, 12, 23}

Los fenómenos de neutralización, precipitación y aglutinación de los antígenos no son suficientes por sí solos para la destrucción y total eliminación de éstos. Para ello, además de las inmunoglobulinas se requiere de la colaboración de otros elementos, tales como el sistema del complemento, macrófagos, polimorfonucleares o células NK.⁵

Podemos decir que las inmunoglobulinas, al detectar los antígenos y producirse la unión a ellos, actúan como transductores de la información de

la presencia de los mismos que serían destruidos por el complemento, macrófagos, los polimorfonucleares o células NK a los que dan especificidad (Ver figura 12).^{3,10}

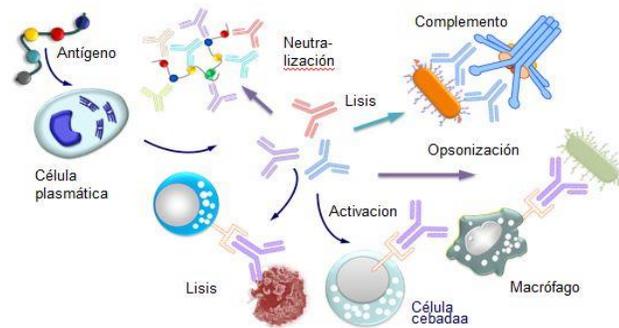


Figura 12. Diferentes acciones de las inmunoglobulinas. Participación en los fenómenos de neutralización, opsonización, lisis por complemento y activación de mastocitos. Pollard AJ, et al. *Nature Reviews Immunology* 2009;9(3): 213-2

D) Clasificación de las inmunoglobulinas

Con base en diferencias estructurales, las inmunoglobulinas humanas se dividen en cinco clases. Las cinco clases de inmunoglobulinas son IgA, IgE, IgD, IgG y IgM. El tipo de cadena pesada determina la clase. Cada clase de inmunoglobulina posee juegos similares de cadenas ligeras, pero juegos de cadenas peculiares en términos antígenicos (Ver figura 13).^{30,10}

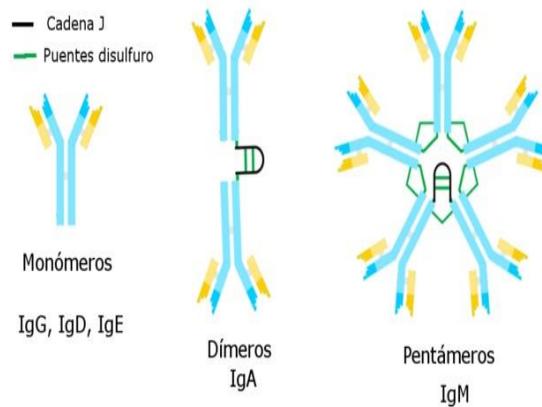


Figura 13. Ejemplos de la estructura de cada una de las inmunoglobulinas. Pollard AJ, et al. *Nature Reviews Immunology* 2009;9(3): 213-2

a) Inmunoglobulina A (IgA)

La IgA es la inmunoglobulina principal en las secreciones exocrinas tales como saliva, leche, secreciones respiratorias, mucina intestinal y lágrimas. Su presencia es la quinta parte de la IgG en el suero humano. Las células que producen la IgA se concentran en el tejido subepitelial de las glándulas exocrinas y reaccionan ante antígenos que aparecen localmente³. Las propiedades de las IgA las hacen peculiares en su función en las superficies mucosas. La IgA secretora resiste más que otras inmunoglobulinas la digestión por enzimas proteolíticas.^{8, 12.}

b) Inmunoglobulina G (IgG)

Son las inmunoglobulinas más abundantes y representan más del 70 % de las inmunoglobulinas séricas totales; las diferentes subclases se presentan en proporciones muy diferentes¹². La IgG cumple la función primaria de neutralizar las toxinas bacterianas, fijándose a los microorganismos, mejorando su fagocitosis. Si bien la concentración sérica de ella es alta, su concentración en las secreciones es reducida.^{3,8.}

La IgG posee la capacidad de neutralizar y de fijar el complemento, de unirse a células NK y a macrófagos (opsonización) y son capaces de atravesar las membranas biológicas. La propiedad de atravesar las membranas biológicas es de sumo interés por lo que, también lo hace en el feto al atravesar la placenta desde la madre. La IgG puede dividirse en cuatro subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 ^{3, 8,12}.

c) Inmunoglobulina E (IgE)

La IgE está presente en el suero humano en aproximadamente 1/125000 del valor de la IgG. A pesar de su baja concentración, esta clase de anticuerpo provoca reacciones alérgicas agudas. Las células que producen IgE abundan en la mucosa bucal, respiratoria e intestinal. Debido a ello, la IgE también aparece en las secreciones exocrinas. Se registran concentraciones más altas de estos anticuerpos en personas asmáticas, pacientes con fiebre de heno y alergias alimentarias y medicamentosas ⁸.

d) Inmunoglobulina D (IgD)

La concentración de esta inmunoglobulina en suero es muy baja. Hasta fechas muy recientes no se había demostrado que esta inmunoglobulina poseía capacidad de unirse a antígenos, por lo que se dudaba de que actuase con función de anticuerpo. Sin embargo, aunque actualmente se ha demostrado su acción de anticuerpo, no se conoce con precisión cuáles son sus funciones específicas, aunque se piensa que colabora de forma importante en la activación de linfocitos B al actuar como receptor en la superficie de los mismos ¹².

e) Inmunoglobulina M (IgM)

Los anticuerpos del tipo IgM son los que más rápidamente se forman en respuesta a un estímulo antigénico. Sin embargo, por lo regular aparecen en concentraciones menores que la IgG. Las concentraciones de IgM durante las últimas fases de una infección decrecen y se tornan insignificantes, en contraste con las de IgG. Esta síntesis precoz sugiere una función importante de IgM en las primeras etapas de la infección.⁸ La IgM también es el activador más eficaz del sistema de complemento. Las moléculas de IgM están formadas por cinco subunidades monoméricas unidas por enlaces disulfuro.

2.2 INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA

Inmunidad adaptativa

Las respuestas del ser humano contra infecciones provocadas por agentes patógenos potenciales se conocen como respuestas inmunitarias. Una respuesta inmunitaria específica, es la producción de anticuerpos contra un agente patógeno particular o sus productos, se conoce como una respuesta inmunitaria adaptativa porque aparece durante el lapso de vida de un individuo como una adaptación a la infección por ese agente patógeno, una respuesta inmunitaria adaptativa también da por resultado el fenómeno conocido como memoria inmunitaria, que confiere inmunidad protectora⁸.

Los diversos mecanismos de la inmunidad adaptativa, mediante los cuales los leucocitos especializados conocidos como linfocitos reconocen agentes patógenos o células infectadas y se dirigen hacia los mismos, se verá que las acciones del sistema inmunitario innato son un prerrequisito para la aparición de inmunidad adaptativa y que las células que participan en las respuestas inmunitarias innatas también lo hacen las adaptativas. La

respuesta inmunitaria adaptativa protege al hospedador contra microorganismos muy variados y de forma muy específica.¹⁸

La activación de células presentadoras de antígeno especializadas es un primer paso necesario para la inducción de inmunidad adaptativa. La inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa empieza cuando una célula dendrítica inmadura ingiere un agente patógeno en el tejido infectado. Estas células fagocíticas especializadas residen en casi todos los tejidos, al igual que los macrófagos, tienen una vida prolongada en comparación con otros leucocitos.¹⁹

Los componentes microbianos que se unen a estos receptores estimulan a la célula dendrítica para que fagocite al microorganismo patógeno y lo degrade en su interior. Las células dendríticas inmaduras también están captando de manera continua material extracelular, incluso partículas de virus y bacterias, por medio del mecanismo de macropinocitosis independiente de receptor, y así pueden internalizar y degradar agentes patógenos que sus receptores de superficie celular no detectan.³¹

La función principal de las células dendríticas no es destruir agentes patógenos, sino transportar antígenos de dichos agentes hacia órganos linfoides periféricos y ahí presentarlos a linfocitos T. El poder de las respuestas inmunitarias adaptativas se debe a su especificidad para cada uno de los antígenos que conoce y recuerda.²¹

Inmunidad innata

La respuesta inmunitaria innata, o inmunidad innata, es inmediata y siempre se encuentra disponible para combatir una amplia gama de agentes patógenos, pero no lleva a inmunidad duradera (porque carece de memoria) y no es específica para microorganismo patógeno individual. La defensa innata no adaptativas forma las primeras barreras para la infección.³⁰

Los microorganismos que un individuo sano encuentra a diario solo en ocasiones le causan enfermedad. Casi todos se detectan y destruyen en cuestión de minutos u horas mediante mecanismos de defensa que no dependen de expansión clonal de linfocitos específicos por lo que no requieren un periodo de inducción prolongando; estos son los mecanismos de la inmunidad innata.³²

Los mecanismos inmunitarios innatos no generan memoria inmunitaria protectora a largo plazo. Mientras que el sistema inmunitario adaptativo utiliza un gran repertorio de receptores codificados al reordenar segmentos de gen para reconocer una enorme variedad de antígenos, la inmunidad innata depende de receptores codificados por línea germinal para reconocer características que son comunes para muchos microorganismos (PAMPs).²⁵

En los vertebrados, la invasión microbiana inicialmente es contrarrestada por defensas innatas que preexisten en todos los individuos y empiezan a actuar en el transcurso de minutos luego del encuentro con el agente infeccioso. Solo cuando las defensas innatas del hospedador se superan, es necesaria una respuesta inmunitaria adaptativa, la inmunidad innata es suficiente para evitar que el cuerpo quede rebasado de manera sistemática por el número de microorganismos que viven en él.^{8, 12,23}

Una vez que han ingresado se requieren los esfuerzos concertados de respuestas inmunitarias, tanto innata como adaptativas, para eliminarlos del cuerpo.¹¹

2.3 TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Tolerancia inmunológica

La tolerancia inmunológica es una falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición de linfocitos específicos a dicho antígeno. La autotolerancia hace referencia a la falta de reactividad inmunitaria a los propios antígenos tisulares. Durante la generación de miles de millones de receptores de antígenos en los linfocitos T y B en desarrollo, no es sorprendente que se produzcan receptores que puedan reconocer autoantígenos.¹³

Dado que todos estos antígenos no pueden ser ocultados al sistema inmunitario, debe haber medios para eliminar o controlar los linfocitos autorreactivos. Varios mecanismos trabajan de forma coordinada para actuar contra la autorreactividad y así prevenir que se produzcan reacciones inmunitarias contra los propios antígenos.¹⁴

La tolerancia del sistema inmune radica en el reconocimiento de un determinado Ag como propio. Los antígenos que inducen este estado de tolerancia se denominan “tolerágenos”, para distinguirlos de los que provocan respuesta inmune (inmunógenos). Las células presentes deben activarse o eliminarse en cuanto se reconocen como antígenos propios para evitar el daño. Aunque si se presenta el antígeno a los linfocitos en etapas inmaduras se puede lograr que la tolerancia sea reversible, ya que el antígeno lo reconoce como propio. Estos mecanismos se dividen,

en términos generales, en dos grupos: la tolerancia central y la periférica.^{16,9}

Mecanismos de tolerancia central

Ocurre en los órganos linfoides primarios con los linfocitos inmaduros. Este proceso debe de estar ocurriendo continuamente, ya que también lo está la producción de linfocitos T y B. Durante este proceso se realiza la maduración de linfocitos (en el timo para linfocitos T y en la médula ósea para linfocitos B), los cuales pueden ser eliminados o convertidos en linfocitos inocuos. El sistema inmune, en su fase inicial de maduración, identifica los linfocitos (timocitos) capaces de reconocer los antígenos propios que son presentados en el contexto de moléculas del (CPH), las que, a su vez, son expresadas por células retículo epiteliales y dendríticas interdigitadas ubicadas en la región cortico medular del timo⁴.

En este proceso de maduración, conocido como selección positiva, los linfocitos que reconocen con moderada afinidad los péptidos propios, logran llegar a su fase final de maduración para viajar finalmente por los vasos aferentes del timo y establecerse en los órganos linfoides secundarios. Los timocitos que no logran formar un receptor apto para el reconocimiento antigénico mueren por apoptosis.⁵

Los linfocitos T en desarrollo generan diversos receptores de célula T (TCR), estos producen muchos linfocitos que expresan receptores de afinidad para antígenos propios. Cuando los linfocitos inmaduros se encuentran con células del timo y mueren por apoptosis, se le llama eliminación o selección negativa (eliminan linfocitos autorreactivos). Una proteína llamada AIRE (regulador inmunitario) estimula a algunos antígenos propios, los cuales están restringidos a tejidos periféricos, en el timo por eso es fundamental

para la eliminación de linfocitos T inmaduros.⁴ Los linfocitos B pueden reconocer antígenos de la médula ósea, las células reordenan el gen del receptor para el antígeno y expresan receptores nuevos no específicos ante antígenos propios. A este proceso se le conoce como “edición del receptor” si no se produce, los linfocitos autorreactivos sufren apoptosis con lo que eliminan linfocitos altamente peligrosos de la reserva madura. Si estos llegan a salir a la periferia y no son eliminados pueden causar daño tisular.²⁶

Mecanismos de tolerancia periférica

Es el conjunto de mecanismos que eliminan a las células B y T que no pasan por selección negativa. Estos mecanismos actúan durante toda la vida y lo hacen sobre poblaciones de linfocitos maduros ya desarrollados; dentro de los mecanismos se encuentran: la energía, depleción clonal periférica o apoptosis y las células T reguladoras.²⁷

Capítulo 3

3.1. ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

No se conoce la causa específica del SS sin embargo, se cree que el desarrollo de la enfermedad está condicionado por la interacción entre la predisposición genética, la exposición a factores ambientales (infecciones víricas) y hormonales, produciéndose una pérdida de tolerancia a autoantígenos que da lugar a la producción de autoanticuerpos. Diversas células como los linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas y células epiteliales infiltran las glándulas salivales y lacrimales creando una respuesta inflamatoria crónica.³⁰

Factores ambientales

Se han descrito como factores desencadenantes de la enfermedad las infecciones por virus del grupo herpes (virus de Epstein-Barr, virus herpes simple tipo 6, citomegalovirus), virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), parvovirus B19, enterovirus (Coxsackie) y retrovirus (VIH, HTLV1).³¹

Factores hormonales

La importancia de los factores hormonales en el SS es el déficit estrogénico, viene fuertemente sugerida por la preponderancia femenina y el pico de incidencia postmenopausia de la enfermedad. También se ha investigado la posible relación de la insuficiencia androgénica con la etiopatogenia del SS.^{8,}

12,23

Factores genéticos

Existe una fuerte asociación entre el SS y el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, principalmente los haplotipos DR2 y DR3, con una asociación específica entre DR2 y los anticuerpos anti-Ro/SSA y DR3 y los anticuerpos anti-La/SSB.³⁰

3.2 MECANISMO INMUNOLÓGICO

El FR se encuentra positivo en el 40-50% de los pacientes con SSp, este es un autoanticuerpo que se une a la porción Fc de la IgG. Los ANA se encuentran positivos en el 50-90% de los pacientes. Se detectan por inmunofluorescencia indirecta en células Hep-2 y exhiben un patrón moteado.^{32,31}

Anti-SSA/Ro y anti-SSB/La son los anticuerpos más útiles para establecer el diagnóstico de SSp. Estos anticuerpos no son específicos de SSp, ya que se pueden encontrar en 30-50% de los pacientes con LES. Los anticuerpos Anti-SSB son más específicos de SSp, ya que se detectan en 30-60% de los pacientes con SSp.^{8, 12,23}

Parece que el perfil de reactividad puede diferir para los pacientes con SSp, (reactividad aislada anti-SSA de 52 kDa) y aquellos con LES (reactividad anti-SSA de 60 kDa). La presencia de anticuerpos anti-Ro (SSA) y la (SSB), es un anticuerpo que se presentan para establecer el diagnóstico de SSp, mayor duración de la enfermedad, inflamación recurrente de las glándulas parótidas, esplenomegalia, linfadenopatía y vasculitis en pacientes con SSp.
23

Linfocitos B secretores de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB están presentes en los infiltrados mononucleares de las glándulas exocrinas, a menudo asociados con los linfocitos T específicos para epítomos SSA/SSB, por lo

tanto SSA y SSB podrían convertirse en inmunogénicos debido a su localización anormal en el citoplasma.

Los anti centrómeros (ACA) se encuentran en un número limitado de pacientes con SSp y se caracterizan por una mayor prevalencia de fenómeno de Raynaud y disfagia comparado con los pacientes ACA negativos.²⁹

Los anticuerpos dirigidos contra receptores de acetilcolina M3R (principal tipo de receptor muscarínico detectado en las glándulas salivales) se han encontrado en pacientes con SSp, estos anticuerpos se han relacionado con la inhibición de la transmisión neuro-glandular, lo que resulta en sicca y características extraglandulares del SSp.²⁵

3.3. SÍNDROME DE SJÖGREN (SS)

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica de evolución crónica que se caracteriza por la presencia de sequedad ocular (xeroftalmia) y bucal (xerostomía) en casi el 100% de los pacientes. El síndrome de Sjögren es la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestro medio, la diferencia sintomatología derivada tanto de la afección glandular como de la extraglandular, dificulta el diagnóstico.

Los primeros síntomas suelen aparecer entre la cuarta y la quinta década de la vida, siendo la edad al diagnóstico más frecuente entre los 30 y los 50 años, aunque puede aparecer también en niños o en pacientes ancianos.^{30,32}

Algoritmo de diagnostico

Si bien ha habido 11 diferentes criterios diagnósticos publicados para SS desde 1965, ninguno ha sido aprobado por el ACR o la EULAR. En el año de 1993 surgieron los criterios europeos preliminares de clasificación, los cuales fueron empleados en gran medida en la práctica clínica.³¹

En el 2002 los criterios europeos preliminares volvieron a ser examinados por un Comité conjunto estadounidense y europeo, el resultado de esta revisión fueron los criterios-AECG, que introdujeron normas más claramente definidas para clasificar a los pacientes con SSp o SSs, y proporcionan criterios de exclusión más precisos.^{32,31}

Por lo que, era necesario el desarrollo de nuevos criterios dando paso a la Alianza de Colaboración Clínica Internacional de Sjögren (SICCA); la cual es financiada por el Instituto Nacional de la Salud. Entidad encargada de implementar nuevos criterios de clasificación para el SS (Ver figura 14).

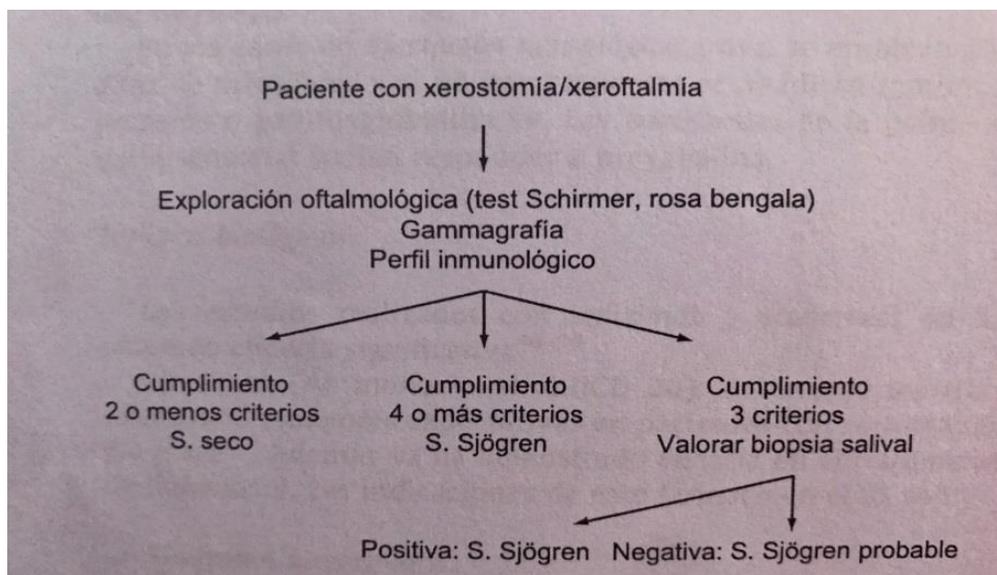


Figura 14 Algoritmo de diagnóstico.

Fuente: Aspectos actuales del síndrome de Sjögren, 2010

Diagnóstico

Un paciente con manifestaciones clínicas de síndrome seco u otras manifestaciones clínicas sistémicas o biológicas sugestivas de síndrome de Sjögren, se recomienda la realización de los siguientes estudios:

Exploración Oftalmológica

Prueba de Schirmer

Esta prueba se realiza sin anestésico, colocando una tira de papel filtro (tipo Whatman nº 41) en el fondo de saco conjuntival inferior, cercano a la comisura palpebral lateral, y manteniendo los ojos abiertos durante cinco minutos (Ver figura 15). Se considera normal una humidificación del papel superior a 10 mm, y patológica si es inferior a 5 mm (Ver figura 16).²⁶

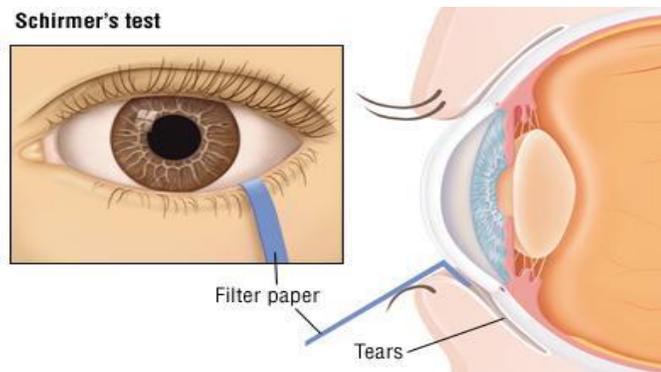


Figura 15 Realización del test de Schirmer.

Fuente: Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, 2010.



Figura 16. Valoración del índice de función lagrimal, para el diagnóstico de ojo seco
 Fuente: Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, 2010.

Uso de Tinciones corneales

Son tinciones con colorantes y marcadores (verde de lisamina, fluoresceína), tiñe la córnea y permiten la evaluación de lesiones microscópicas corneales (queratoconjuntivitis sicca); la prueba es más específica pero menos sensible que el test de Schirmer para el diagnóstico de xeroftalmia. Los criterios actuales definen como tinción patológica una puntuación de 4 o más en la escala de Bijsterveld. La escala de Bijsterveld divide la superficie ocular en tres regiones: cornea, conjuntiva nasal y conjuntiva temporal.²⁷

Cada zona se puntúa según la gravedad en una escala de 0 a 3. La suma de las puntuaciones de las tres zonas da la puntuación general, los valores > 3,5 se consideran patológicos (Ver figura 17).^{27,28}

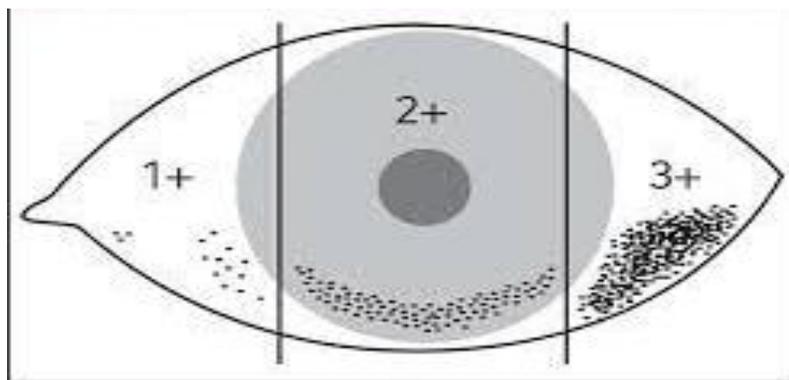


Figura. 17 Evaluación semicuantitativa de la tinción superficial.

Fuente: Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, 2010.

Estudio funcional de las glándulas salivales

Los criterios clasificatorios son:

Gammagrafía parotídea que muestre un retraso en la captación, concentración reducida o retraso en la secreción del marcador (grado 2 o superior de la clasificación de Schall et al) (Ver figura 18).

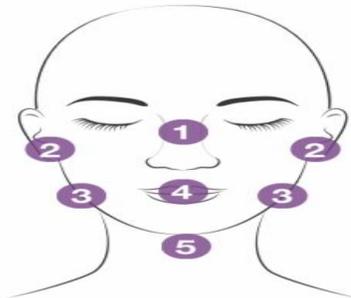


Figura 18. Identificación de la anatomía en una gammagrafía salival normal
(1) mucosa nasal, (2) glándulas parótidas, (3) glándulas submaxilares, (4) captación correspondiente a mucosa bucal y (5) glándula tiroides.

Fuente: Evaluación de la xerostomía, 2da edición 2010

Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares.

Flujo salival no estimulado de 1,5 mL, o menos, en 15 minutos (Ver figura 19)

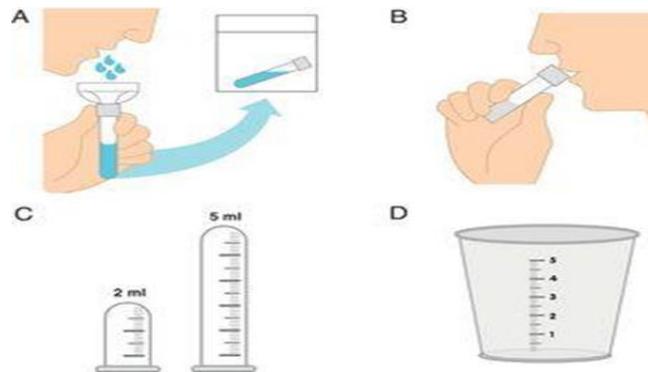


Figura 19 Técnicas de recolección de saliva para la medición de FSNE. A. Técnica de drenaje utilizando embudo que permite el escurrimiento pasivo de la saliva a través del mismo para llegar al dispositivo de recogida. B. Técnica de escupir la saliva recogida en el piso de la boca cada 60s utilizando directamente el dispositivo de recogida. C. Dispositivos de recogida tipo tubo vial o tubo plástico transparente de ensayo (microcentrífuga) graduados, ideal de 2 a 5ml. D. Dispositivo de recogida tipo vaso plástico graduado de precipitado. Algunos autores indican que se podría utilizar el vaso o dispositivo de recogida directamente sin el embudo en la técnica de drenaje pasivo (técnica A). Fuente: Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, 2010

Estudio histopatológico de las glándulas salivares

Se sugiere realizar una biopsia de glándulas salivares menores que muestre una sialoadenitis focal en el estudio histopatológico, con un grado de infiltración linfocitario 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason (al menos, un foco de más de 50 linfocitos agregados en 4 mm de tejido).^{8, 12,23}

A lo largo del tiempo, se han propuesto diferentes metodologías para interpretar los hallazgos observados en la BGSM y poder categorizar / diagnosticar la enfermedad. En 1968, Chisholm y Mason introdujeron un sistema de clasificación de BGSM con cinco grados, de 0 a 4, basado en la presencia de infiltración linfocítica difusa y/o focos de linfocitos. Definiendo como focos el acúmulo de 50 o más células mononucleares. Posteriormente

Greenspan y Daniels agregan el concepto de FS, definiéndolo como el número de focos en un área de 4 mm² de tejido de apariencia normal. Actualmente, el hallazgo de un FS ≥ 1 en 4 mm² de tejido glandular es denominado como sialoadenitis linfocítica focal (SLF) y es el criterio usado por Daniels y Witcher. La presencia de FS ≥ 1 se considera como la manifestación histológica sugerente de SS, no obstante también puede encontrarse, aunque en menor frecuencia, en otras enfermedades autoinmunes y en individuos sanos.²¹

Además de la presencia de SLF, en las BGSM de los pacientes con SS (Ver figura 20), también se puede encontrar sialoadenitis crónica no específica o esclerosante (SCNE/SCE) (Ver figura 21), formación de centros germinales (CGs) (Ver figura 22) atrofia acinar, fibrosis intersticial y dilatación ductal (Ver figura 23), estos hallazgos son relativamente frecuentes y se han asociado con la edad.²⁴

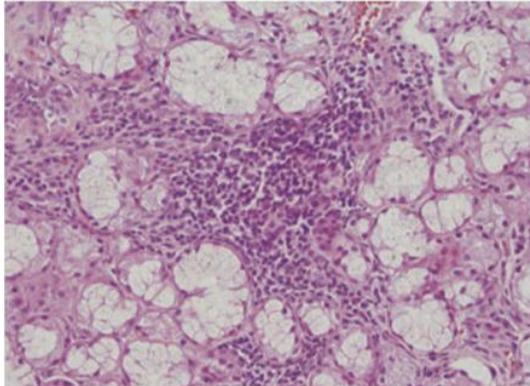


Fig. 20 Biopsia de glándula salival menor con sialoadenitis linfocítica focal asociada a parénquima salival de apariencia normal (Hematoxilina y Eosina)

Fuente: Histopatología de las glándulas salivales, 2da edición 2010.

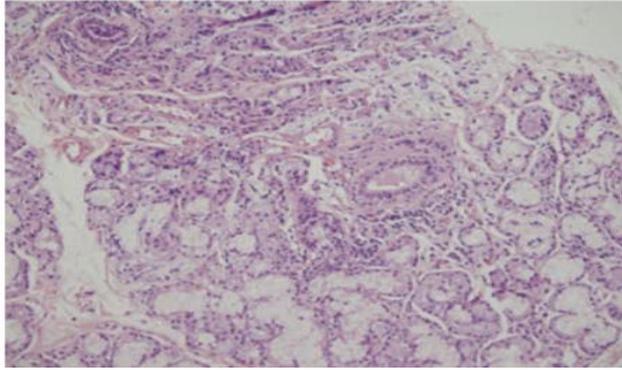


Fig. 21 Biopsia de glándula salival menor con sialoadenitis crónica no específica asociado a parénquima de apariencia normal (Hematoxilina y Eosina)
Fuente: Histopatología de las glándulas salivales, 2da edición 2010.

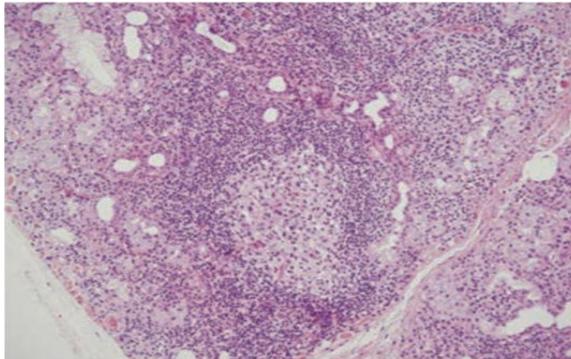


Fig. 22 Biopsia de la glándula salival menor con formación de centro germinal (Hematoxilina y Eosina)
Fuente: Histopatología de las glándulas salivales, 2da edición 2010.

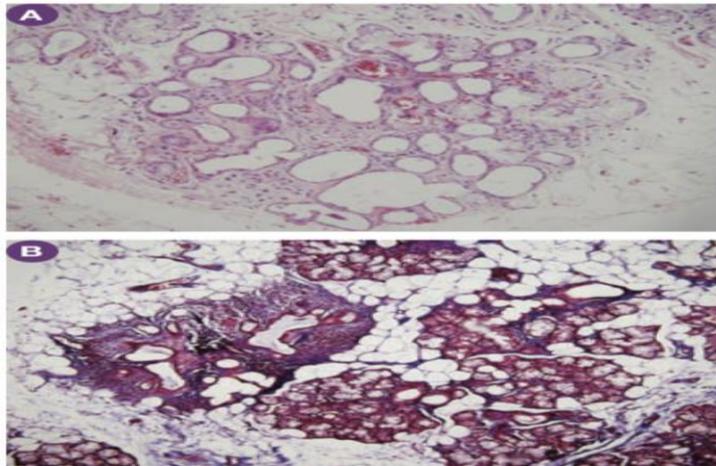


Fig.23 Biopsia de glándula salival menor con fibrosis intersticial, atrofia acinar asociado a dilatación ductal (Hematoxilina y Eosina). B (Tricromo de Masson)

Fuente: Histopatología de las glándulas salivales, 2da edición 2010.

Estudios de laboratorio

Analítica general

VSG, PCR, b2-microglobulina, hemograma completo, bioquímica estándar (glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, CPK, proteínas, albúmina, proteinograma, sodio, potasio, calcio), cálculo del filtrado renal glomerular, coagulación (tiempo de protrombina y tiempo de cefalina), perfil básico de orina (hematíes, leucocitos y cilindros) Equilibrio ácido base. Estudio hormonal tiroideo: T4 libre, TSH. ^{8,9}

Estudio inmunológico

Anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-Ro/SS-A, anti-Ro52 y anti-La/SS-B, anticuerpos anti-dsADN, factor reumatoide, fracciones C3 y C4, crioglobulinas e inmunoelectroforesis (IEF) sérica.³¹

Manifestaciones clínicas extraglandulares

En caso de sospecha clínica de afectación sistémica en el paciente con síndrome de Sjögren, se recomienda el diagnóstico en función del órgano afectado.³⁰

Afección pulmonar

En el estudio básico inicial consta de TC torácico y de estudio del funcionalismo respiratorio (pruebas de función respiratoria, de hiperactividad bronquial y DLco). En función de los resultados se debe ampliar el estudio con (TC torácico de alta resolución, fibrobroncoscopia y BAL).^{21,22}

Afección hepática

Si existe sospecha clínica o biológica de afección hepática, el estudio básico inicial consta de perfil hepático, serología de VHB y VHC, ecografía abdominal e inmunología que incluya anticuerpos antimitocondriales (incluir subtipo M2) y anti-LKM-1. En función de los hallazgos, se completará el estudio mediante biopsia hepática.¹⁷

Afección tiroidea

Pruebas hormonales de estimulación/supresión, gammagrafía tiroidea y biopsia aspirativa (PAAF).¹⁸

Afectación cutánea

Biopsia cutánea de las lesiones (especialmente, si se consideran atípicas), y determinación de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) si hay sospecha de vasculitis y las crioglobulinas son negativas.³⁰

Afección del sistema nervioso periférico

Si existe afección del sistema nervioso periférico, deberán realizar una electromiografía (EMG) y una biopsia del nervio periférico. En caso de EMG normal y sospecha de neuropatía de fibra pequeña, biopsia cutánea.³¹

Afección renal

Si existe afección renal glomerular se debe realizar una punción-biopsia renal guiada por ecografía.^{28,29}

Si existen datos de afección tubular (sospechar ante hipopotasemia), se deberá valorar la realización de equilibrio ácido-base, cloro plasmático, pH orina, calciuria.^{29,30}

Afección articular

En función de la localización y la clínica, valorar solicitar ecografía de las articulaciones afectas y determinación de anti-CCP.^{3,2}

Manifestaciones clínicas glandulares

La afectación de las glándulas exocrinas se manifiesta fundamentalmente por xeroftalmía, xerostomía, tumefacción de glándulas salivales mayores y

afectación de otras glándulas exocrinas (a nivel cutáneo, faríngeo, etc.).^{8, 12,23}

La sequedad ocular (xeroftalmía) afecta al 5–17% de población adulta⁵. Los signos y síntomas más frecuentes son: sequedad y disminución de lagrimeo, prurito, sensación de cuerpo extraño, hiperemia de la conjuntiva y fotofobia.

10

Se produce una disminución del flujo lacrimal, alteración de la composición de la lágrima, inestabilidad de la capa lacrimal (ruptura precoz) y todo ello, puede conducir a una lesión del epitelio ocular. Como consecuencia aumenta el riesgo de sufrir infecciones bacterianas y de producirse úlceras corneales.⁸

En la sequedad oral (xerostomía) hay afectación de las glándulas salivales mayores y menores con disminución de flujo salival. Afecta a la calidad de vida de los pacientes dificultando actividades básicas como masticar, deglutir y hablar. Existe tendencia a la formación de fisuras y ulceración de las mucosas, produciendo, como consecuencia, una intolerancia a las prótesis dentales. Además, al disminuir la capacidad antimicrobiana de la saliva, aumenta el riesgo de sufrir infecciones orales oportunistas (candidiasis oral fundamentalmente) y existe una mayor predisposición a caries y a enfermedad periodontal.¹³

La tumefacción de glándulas salivales afecta al 30–50% de los pacientes. Existen 2 formas de presentación: aguda y crónica. La forma aguda se resuelve en 2–3 semanas y siempre hay que descartar una infección, mientras que en la crónica se debe descartar linfoma si la tumefacción parotídea es de consistencia aumentada y se asocia a adenopatías (ver figura 24).²⁵



Figura 24. Tipos de candidiasis que pueden aparecer en los pacientes con SSp: A, Candidiasis eritematosa, B. Candidiasis pseudomembranosa, C. Candidiasis bajo prótesis removible, D. Queilitis angular. Fuente: Afectación oral en el paciente con síndrome de sjogren/ Manejo multidisciplinario entre odontólogos y reumatólogos. 2015

Diagnóstico Diferencial

SS Asociado a otras enfermedades autoinmunes

-Enfermedades autoinmunes sistémicas:

- Lupus eritematoso sistémico.
- Artritis reumatoide.
- Esclerosis sistémica.
- Enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Polimiositis- dermatomiositis.
- Enfermedad de Still del adulto.
- Sarcoidosis³⁰

Enfermedades autoinmunes órgano-específicas.

- Tiroiditis autoinmune.

- Cirrosis biliar primaria.
- Colangitis esclerosante.
- Miastenia grave.³¹

SS ASOCIADO A INFECCIONES VÍRICAS CRÓNICAS

- Infección por el virus de la hepatitis C.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Infección por el HTLV-I.³⁰

ENFERMEDADES SIMULADORAS DE SS. (OTRAS CAUSAS DE INFILTRACIÓN DE LAS GLÁNDULAS EXOCRINAS)

- Sarcoidosis (infiltración por granulomas no caseificantes)
- Tuberculosis, lepra (infiltración por granulomas caseificantes)
- Amiloidosis (infiltración por amiloide)
- Linfoma (infiltración por células neoplásicas)
- Enfermedad del tejido contra el huésped.³²

3.4. TRATAMIENTO

Los síntomas de sequedad siguen una evolución crónica y fluctuante, por factores psicológicos y ambientales. Existen numerosas medidas de carácter general que ayudan al paciente con síndrome de Sjögren no sólo a aliviar los síntomas de sequedad, sino también a prevenir algunas otras complicaciones.²⁸

Tratamiento de la sequedad oral.

Es el primer escalón terapéutico que se debe utilizar. Hay diferentes tipos de sustitutos de la saliva que se han empleado (geles, aceites, y aerosoles) que imitan la lubricación de la saliva. La respuesta es dependiendo de la aceptación de los pacientes y del grado de viscosidad del producto. Son peor tolerados por los pacientes que mantienen cierto grado de reserva funcional, y en los que actúan mejor los factores estimulantes mecánicos o gustativos (chicles y caramelos sin azúcar, zumos de cítricos rebajados con agua).²⁷

Tratamiento farmacológico

En los casos graves, la primera opción es el uso de clorhidrato de pilocarpina
Dosis: se recomienda iniciar el tratamiento con 2.5 mg (medio comprimido) cada 8 horas durante las dos primeras semanas, aumentando medio comprimido cada dos semanas hasta alcanzar una dosis de 15 mg/día.^{29,30}

Efectos secundarios: aparecen en el 30-50% de los casos, los más frecuentes son: sudoración, náuseas, molestias gastrointestinales y cefalea. Ante complicaciones graves, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa.³²

Contraindicaciones: debe evitarse su administración en pacientes con enfermedades cardíacas, pulmonares y hepáticas, y en pacientes con iritis aguda o glaucoma de ángulo estrecho.

En caso de intolerancia o contraindicación, puede utilizarse N-acetilcisteína, un sobre o comprimido cada 8 o 12 horas.^{29,30}

Tratamiento de la sequedad ocular

En los casos leves se aconseja la aplicación de, al menos, dos gotas al día en cada ojo, cada seis u ocho horas, junto con la aplicación nocturna de

pomada ocular. Se utilizan lágrimas artificiales sin conservantes (monodosis), que se aplican una gota en cada ojo. Los preparados monodosis, una vez abiertos, sólo pueden utilizarse durante 24 horas. Se recomienda evitar lentes de contacto blandas, que absorben lágrimas para mantener su integridad y consistencia. Si es necesario, se pueden utilizar lentes de contacto rígidas.¹⁵

El empleo de colirios con antiinflamatorio no esteroideo (AINE, preparados tópicos con voltaren 0.1%) o corticoides (colirios con dexametasona) no debe llevarse a cabo de forma continuada (máximo de dos a cuatro semanas, y bajo estrecho seguimiento oftalmológico).²⁰

Oclusión de los conductos lacrimales: Se puede plantear como tratamiento ante la falta de respuesta de los tratamientos anteriores a la oclusión de los conductos lacrimales (oclusión temporal mediante la inserción de tapones).²²

MANEJO ODONTOLÓGICO

El manejo y seguimiento clínico de pacientes con este síndrome, puede manejarse en tres fases:

1. Fase inicial, paliativa y preventiva.
2. Fase restauradora y rehabilitadora.
3. Fase de mantenimiento.

Fase inicial, paliativa y preventiva

Explicar, advertir e informar al paciente sobre las repercusiones bucales de su enfermedad sistémica. Controlar dieta indicando reducción de carbohidratos y disminuir horas de ingesta (máximo 4 veces al día).^{9, 26,29}

Tratamiento paliativo

Se trata de estimular el flujo salival, indicando gomas de mascar y caramelos sin azúcar, abundante ingesta de agua (mínimo 2 litros repartido en 8 a 10 vasos diarios). También se pueden indicar sustitutos de saliva, pero sus beneficios son limitados y de breve duración, aunque puede ser de ayuda para pacientes con úlceras orales o erosiones⁽¹³⁾. El uso de pilocarpina y cevimelina no es de fácil acceso.^{9, 26,29}

Preventiva

Manejo antibacteriano con antisépticos como Gluconato de clorhexidina al 0,12%, 10 ml de enjuague durante un minuto diariamente por una semana cada mes y no usar pastas dentales con monofluorofosfato de sodio durante el periodo de una hora debido a que la inactiva.^{9, 26,29}

Mascar chicles de xilitol (Orbit®). Indicación de enjuagues con solución de bicarbonato de sodio después de comer para mantener pH y enjuague con infusión de manzanilla para estimular la reparación de mucosas. En caso necesario, realizar tratamiento periodontal, que incluye detartraje supragingival y pulido dental; y, en periodontitis, detartraje subgingival y pulido radicular.^{9, 26,29}

Fase restauradora y rehabilitadora

Restaurar caries cervicales recientes, de preferencia con amalgamas si está comprometida la estética utilizar resina o ionómero de vidrio y evaluar su integridad en controles sistemáticos cada tres meses. Si las restauraciones cervicales fracasan constantemente, evaluar la posibilidad de acceder al tratamiento con prótesis fija para evitar la excesiva pérdida dentaria por caries como se ha observado con mayor frecuencia, la obliteración por calcificación de los conductos radiculares. Si no es posible, realizar restauraciones, en forma transitoria cubrir las superficies dentarias en espera de un tratamiento definitivo, sin olvidar los controles periódicos. ^{9, 26,29}

Rehabilitar con PF las piezas dentarias con caries cervicales extensas o en aquellas en que las restauraciones cervicales han fracasado 2 o más veces en el periodo de 2 años. En el caso de SS avanzado, se ha observado obliteración de conductos radiculares, en ese caso, se recomienda no insistir en la endodoncia y realizar corona periférica sin sistema de perno. Preferir rehabilitar espacios edéntulos con prótesis fija sobre implantes en vez de prótesis removibles. Rehabilitar con PPR dento soportadas sólo en caso estrictamente necesario y en caso de pérdida total de dientes preferir colocar una prótesis implanto soportadas a prótesis totales mucho soportadas que inducen mayores alteraciones en las mucosas y aumentan el riesgo de sobreinfección con candidas. ^{9, 26,29}

Fase de mantenimiento.

Cada 3 meses realizar control clínico, aplicación de barniz de flúor, controlar dieta, higiene bucal, estado periodontal, estado de restauraciones y prótesis, y controlar estado de cámaras y conductos pulpaes con análisis radiográfico. ^{9, 26,29}

CONCLUSIONES

1. Las enfermedades autoinmunes de acuerdo con los diferentes autores revisados, tienen un aumento notable, por lo que es necesario identificar las características clínicas de cada una de las entidades que tienen repercusión en cavidad oral.
2. El Síndrome de Sjögren es una entidad que si bien afecta dramáticamente las funciones de la cavidad oral, también se ha visto asociado a enfermedades sistémicas donde se ha corroborado que puede incrementar los cuadros clínicos de las enfermedades y contribuir en la recuperación del paciente.
3. Aunque hay un número creciente de enfermedades que cursan con xerostomía por el daño al parénquima glandular también hay cuadros producidos por los medicamentos utilizados en enfermedades crónicas sistémicas asociadas.
4. La xerostomía es un dato clínico que requiere de atención inmediata y eficaz por la trascendencia que conlleva en el bienestar del paciente y que no solo es en mucosa oral sino que puede afectar a todas las mucosas del cuerpo por lo que requiere de un equipo multidisciplinario de salud donde el odontólogo juega un papel muy importante por lo que debe identificar las características precisas y su tratamiento.
5. El diagnóstico oportuno y certero permitirá tratar adecuadamente a los pacientes.
6. El cirujano dentista juega un papel importante en la detección del SS, aunque su diagnóstico llega a ser complicado, es esencial la realización de una buena historia clínica, exploración, examen oral y pruebas de diagnóstico, para la detección temprana.

Bibliografía

1. Philip Sapp, Patología oral y maxilofacial contemporánea, 2da edición .Ámsterdam, 2004, Pp320.
2. María Elsa Gómez F, Antonio Campos M, Histología y embriología bucodental, 2da edición, Panamericana, Pp153.
3. Sebastián Bagan, Vicente José C, Medicina oral. Masson, Barcelona, 2015, PP. 756.
4. Patricia Carrera Delgado, Emilio Martin M, Manual de las enfermedades reumáticas, 4 ed., Panamericana, 2010, PP. 504.
5. Fanasy P Deming, Ibtisam Al-Hashimi, Nasser Haghighat, Comparison of salivary calmodulin binding proteins in Sjögren's Syndrome and healthy individuals, Journal of oral pathology & medicine, 36 (3), Pp. 132-135,2007.
6. Ibtisam Al-hasmini, The management of Sjögren' syndrome in dental practice, Jada, vol. 32, 1407-1417, 2010.
7. Gregorio Arellano Aguilar, Jorge Magaña Reyes, Síndrome de Sjögren. Revisión con un caso ilustrativo, Medigraphic, vol. 14-2, 90-100, Junio 2016.
8. Jannet Carmen Luz Mila Riega Torres, Antonio Jaime Villareal González, Síndrome Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico, Gaceta medica de México, 371-380, 2016.

9. Carolina Diez Morrondo, José Manuel Lema Gontand, Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, Elsevier, 11 (29, 70-76, 2010.
10. José Pedro Martínez Larrarte, Yusimi Reyes Pineda, Síndrome Sjögren, Revista cubana de medicina, 49 (2), 61-76, 2010.
11. Long Shen Jinghe, (...), and Vatinee Y Bunya, Sjögren's Syndrome: Animal models, etiology, pathogenesis, clinical subtypes, and diagnosis, Journal, 2019.
12. Tim both, Virgil A. S. H. Dalm, (...), P. Martin Van Hagen, Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness from pathophysiology to diagnosis and treatment, International journal of medical sciences, 14 (39, 191-200, 2007.
13. Alain Saraux, Jacques Oliver, Treatment of primary Sjögren syndrome, nature reviews rheumatology, 12, 456-471, Julio 2016.
14. Gerge Laskaris, Patologías de la cavidad bucal en niños y adolescentes, Latinoamericana, 338 PP., 2001.
15. Vernon John Brightman, Medicina bucal de Burket: Diagnóstico y tratamiento, Mc Graw-Hill, ed. 9, 839 PP., 2000.
16. Michael H. Ross, Wojciech Paulina, Histología texto y atlas a color con biología celular y molecular, Panamericana, 864 PP., 2007.
17. Scully Crispian, Enfermedades orales, Elsevier, 2013, 448 Pp.
18. Luis Alberto Gaitán Cepeda, Medicina y patología bucal, Trillas, 1 era edición, 2015, 212 Pp.

19. M Strassburg, Knolle G, Mucosa oral, atlas a color de enfermedades, ed. Marban, 3 era edición, 2000, 801 Pp.
20. Hisao Tonami, Kotaro Higashi, (...), Munetaka Motoba, A comparative study between sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of sjögren syndrome, 25 (2), Journal, 2015, 262-268 Pp.
21. Elke Theander, Thomas Mandl, Primary sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system, Elsevier, vol. 66, 2014, 1102-1107 Pp.
22. Bjorn Lindvall, Ann Bengtsson, Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related muscle pain, Journal of rheumatology, (4), 2003, 7171-725.
23. G.C. Dobloug, E, A, Antal High, Prevalence of inclusion body myositis in Norman; a population based clinical epidemiology study, European journal of neurology, 22 (4), 2014 Pp. 675-680.
24. Paola Toche P, Visión panorámica del sistema inmune, Revista médica clínica las condes, 23 (4), 2012, PP. 446-457.
25. Nubia Estela Matta Camacho, Sistema inmune y genética: Un abordaje diferente a la diversidad de anticuerpos, Acta biológica colombiana, 16 (3), 2011, PP. 177-187.
26. Jeffrey P. Callen, Ramos Casals, Cutaneous vasculitis in patients with primary sjögren syndrome, Journal, 2018, Pp. 96-106.
27. John. Hall. E, Compendio de fisiología médica, 13 ed., Elsevier, 2016.

28. Manuel Ramos Casals, Athanasios G. Tzioufas, Treatment of primary sjögren syndrome: a systematic review, 304 (4), Journal, 2010, Pp. 452-460.
29. Suzanne L. Chapnick, Peter A. Merkel, Skin ulcers in a patient with sjögren's syndrome, 62 (7), Elsevier, 2010, Pp. 1040-1046.
30. Ramos Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N, Aguilo S. Síndrome de Sjogren: Diagnóstico y Tratamiento 2015.
31. Luis David Moreno-Useche. Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de sjogren en un hospital universitario en Colombia. 2021, 520-528.
32. Antonio Jaime Villareal-González, Síndrome de Sjogren, revisión del tema y saliva como método diagnóstico. 2016, 152-371.