

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL

PREVALENCIA DEL SINDROME DE SJOGREN EN UNA  
POBLACION VENEZOLANA

Trabajo especial de grado ante la ilustre  
Universidad Central de Venezuela por la  
Od. Maria Alejandra Correa Rivas para  
optar al título de: Especialista en Cirugía  
Bucal.

Caracas, Mayo 201

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

POSTGRADO DE CIRUGIA BUCAL

PREVALENCIA DEL SINDROME DE SJOGREN EN UNA  
POBLACION VENEZOLANA

Autor: Od. Maria Alejandra Correa Rivas

Tutora: Od. Helen Rivera

Caracas, Mayo 2010

## DEDICATORIA

Nunca desista de un sueño.  
Solo trata de ver las señales que te llevan a él.

Paolo Coelho

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darme la oportunidad de estar en este camino aprendiendo cada día algo nuevo, guiándome y ayudándome

A mis padres, Iván, Aleyda e Irais, por ser mi apoyo incondicional, mi guía, mi esperanza y mi ejemplo a seguir, los amo.

A mis hermanos, Iván y Eve, Gaby y Marcos por siempre estar en los grandes momentos, compartiendo nuevas anécdotas, y alegrando cada día difícil. Los quiero Mucho.

A mis sobrinos, Iván A e Ivana S. alegría más grande en mi vida, una suerte estar presente en su llegada a esta vida. Mil bendiciones, los adoro.

A mi tutora, Dra. Helen Rivera, digna de admirar por su vocación, enseñanza y dedicación, muchas gracias por todo, Dios la bendiga.

A la familia Ramírez Fuenmayor, (Jorge, Yaya y Tío Jorge) por permitirme entrar a sus vidas y ser parte de ella, no olvidare los momentos maravillosos que compartimos. Los quiero mucho

A mis compañeros del post grado, Elí, Mafe, la China, Rey, Fer, Henry y Miguel, por compartir Burda de cosas, y enseñarme que las penas y malos ratos pasan mejor cuando se comparten.

A todos los Profesores del Post grado de Cirugía Bucal, por su dedicación, entrega y enseñanza

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION .....	14
I.- REVISION DE LA LITERATURA .....	16
1.- SINDROME DE SJÖGREN.....	16
1.1- DEFINICION:.....	16
2.- CLASIFICACION:.....	17
2.1.- CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DEL SS.....	19
2.1.1. Criterios de diagnóstico propuestos para el SS .....	20
2.1.1.1.- Criterio propuesto por Martin Shearn (1971) .....	20
2.1.1.2.- Criterio de San Francisco propuesto por Daniels y Col. (1975): ...	20
2.1.1.3.- Criterio de Tokio propuesto por Ohfuji (1977): .....	21
2.1.1.4.- Criterio de Copenhagen propuesto por Manthorpe y col. (1981): .	21
2.1.1.5.- Criterio de la Jolla (California) propuesto por Fox y col (1986): ...	22
2.1.1.6.- Criterio de Ioánnina propuesto por Skopouli y col. (1986): .....	23
2.1.1.7.- Criterio Europeo propuesto por Vitali y col (1993): .....	23
Tabla 1. Criterios para la Clasificación del SS.....	26
Tabla 2. Criterios de Clasificación del SS propuesto por el Consenso Europeo Americano (2002) .....	27
Tabla 3. Resumen de los Criterios Internacionales para diagnosticar el SS .....	28
3.- DATOS EPIDEMIOLOGICOS DEL SS:.....	29
Tabla 4. Estudios previos de Prevalencia e Incidencia en una población adulta.....	33
Tabla 5. Estudios preliminares de SS en Niños .....	35
4.- PATOGENESIS:.....	36
5.- MANIFESTACIONES CLINICAS:.....	43

5.1.- SINTOMAS BUCALES DEL SS: .....	43
5.1.1.- Mucositis: .....	45
5.1.2.- Candidiasis: .....	45
5.1.3.- Queilitis: .....	46
5.1.4.- Disgeusia: .....	47
5.1.5.- Alteraciones en la pronunciación del lenguaje: .....	47
5.1.6.- Alteraciones en la masticación y en la deglución: .....	47
5.1.7.- Aumento de tamaño de las Glándulas salivales: .....	48
5.1.8.- Sialoadenitis .....	48
5.1.9.- linfomas: .....	48
5.1.10.- Gingivitis y periodontitis.....	49
5.1.11.- Caries Dental: .....	49
5.1.12.- Erosión: .....	51
5.1.13.- PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN EL SS:.....	51
5.1.13.1.- Sialometría: .....	52
5.1.13.2.- Gammagrafía: .....	53
5.1.13.3.- Sialografía: .....	58
5.2.- SINTOMAS OCULARES EN EL SS .....	60
5.3.- MANIFESTACIONES SISTEMICAS DEL SS .....	63
5.3.1.- Síntomas Generales: .....	63
5.3.2.- Afección Renal: .....	64
5.3.3.- Afectación Pulmonar: .....	65
5.3.4.- Afección Gastrointestinal: .....	66
5.3.5.- Afección Pancreática: .....	66
5.3.6.- Afectación Hepática:.....	67
5.3.7.- Afección Cutánea:.....	67

5.3.8.- Afectación Tiroidea: .....	68
5.3.9.- Manifestaciones Neurológicas: .....	68
6.- CRITERIOS PARA LA TOMA DE BIOPSIA DE GLANDULAS SALIVALES LABIALES: .....	69
6.1.- DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO .....	71
7- AUTOANTICUERPOS EN EL SS: .....	75
7.1.- Anticuerpos Antinucleares: .....	75
7.2.- Anticuerpo Anti-Ro/SS-A y Anticuerpo Anti-La/SS-B: .....	75
7.3.- Factor Reumatoideo: .....	77
7.4.- Autoanticuerpos alfa Fodrina: .....	77
8.- TRATAMIENTO: .....	81
8.1.-TRATAMIENTO DE XEROSTOMIA EN SS: .....	82
8.1.1.- Estimulación Local: .....	82
8.1.2. Uso de Saliva Artificial y Humectantes Bucales: .....	83
8.1.3.- Estimulación Sistémica: .....	83
II.- MATERIAL Y METODO:.....	88
III.- RESULTADOS.....	90
IV.- DISCUSION.....	115
VI.- RECOMENDACIONES.....	128
VII.- BIBLIOGRAFIA.....	129
VIII.- ANEXOS.....	139

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación histológica de las Glándulas menores en el SS de acuerdo al criterio de Chisholm y Mason (1968) .....	73
Tabla 2. Clasificación histológica de las Glándulas menores en el SS de acuerdo a los criterios de Tarpley y col. (1974) .....	73
Tabla 3. Clasificación Histológica de las Glándulas salivales en el SS de acuerdo a los criterios de Greenspan y col. (1974) .....	74
Tabla 4. Prevalencia de la presencia de Autoanticuerpos Alfa fodrina en pacientes diagnosticados con SS.....	78
Tabla 5. Prevalencia de Autoanticuerpos Alfa Fodrina en pacientes diagnosticados con SS.....	79
Tabla 6. Prevalencia de Alfa Fodrina circulantes y Autoanticuerpos en pacientes con SS .....	80
Tabla 7. Distribución de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo al Grupo de Edad .....	91
Tabla 8. Distribución de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo al Género .....	92
Tabla 9. Distribución del SS según los Criterios de Diagnóstico .....	93
Tabla 10. Distribución del SS según los criterios de diagnóstico y el grupo de edad.....	95
Tabla 11. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Síntomas Bucales (Xerostomia) .....	97
Tabla 12. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Síntomas Oculares (Xeroftalmia).....	98
Tabla 13. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Autoanticuerpos Anti SS-A/Ro y Anti SS-B/La.....	99
Tabla 14. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Anticuerpos Antinucleares (A.N.A) y Factor reumatoide (F.R) .....	100
Tabla 15. Enfermedades Autoinmunes asociadas en pacientes diagnosticados con SS.....	101
Tabla 16. Distribución y porcentaje de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo al Número de Focos linfocíticos por campo .....	102

Tabla 17. Frecuencia de pacientes diagnosticados con SS positivos y negativos al Test de Schirmer .....	104
Tabla 18. Frecuencia de pacientes diagnosticados con SS positivos y negativos a la prueba de Rosa de Bengala .....	104
Tabla 19. Funcionalidad de la Glándula Parótida en pacientes diagnosticados con SS según la Captación y Vaciamiento con Tc99 .....	106
Tabla 20. Funcionalidad de la Glándula Submandibular en pacientes diagnosticados con SS según la Captación y Vaciamiento por Tc99 .....	107
Tabla 21. Funcionalidad de la Glándula Sublingual en pacientes diagnosticados con SS según la Captación y Vaciamiento con Tc99 .....	108
Tabla 22. Tasa de Flujo Salival en pacientes diagnosticados con SS .....	109

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Paciente diagnosticado con SS observándose Xerostomía .....	43
Figura 2. Pacientes diagnosticados con SS con Mucositis .....	45
Figura 3. Paciente con Candidiasis Oral, una complicación común del SS	46
Figura 4. Pacientes diagnosticados con SS y queilitis .....	47
Figura 5. Paciente diagnosticado con SS y enfermedad periodontal .....	49
Figura 6. Pacientes con múltiples caries dentales, diagnosticado con SS..	51
Figura 7. Identificación de la Anatomía en una Gammagrafía Salival normal .....	54
Figura 8. Paciente diagnosticado con SS y alteración en la Gammagrafía (Grado I) .....	56
Figura 9. Paciente diagnosticado con SS y alteración en la Gammagrafía (Grado II) .....	56
Figura 10. Pacientes diagnosticados con SS y alteración en la Gammagrafía (Grado III) .....	57
Figura 11. Paciente diagnosticado con SS y alteración en la Gammagrafía (Grado IV) .....	57
Figura 12. Estados de Sialectasia en Pacientes con SS .....	60
Figura 13. Realización del Test de Schirmer .....	62
Figura 14. Puntuación de la Prueba de Rosa de Bengala .....	63
Figura 15. Procedimiento para la toma de Biopsia de Glándulas Salivales Labiales menores .....	70
Figura 16. Histopatología de pacientes diagnosticados con SS .....	71
Figura 17. Tratamiento del SS .....	87
Figura 18. Distribución de casos diagnosticados con SS con respecto a la población total .....	90
Figura 19. Distribución del SS Juvenil con respecto a la población total ....	94
Figura 20. Distribución del SS Juvenil según los criterios de diagnóstico y el grupo de edad .....	96

Figura 21. Aspectos histopatológicos de la biopsia de glándulas salivales menores de pacientes diagnosticados con SS..... 103

Figura 22. Correlación entre el Número de focos linfocíticos por campo y la Tasa de Flujo Salival en Reposo y estimulada en pacientes diagnosticados con SS..... 110

## RESUMEN

El Síndrome de Sjögren (SS), es una exocrinopatía autoinmune que afecta principalmente las glándulas salivales y lacrimales. Existen pocos datos epidemiológicos del SS, debido al uso de diversos criterios de diagnóstico y clasificación basados en distintas pruebas. El SS puede tener un curso variable y un amplio espectro de manifestaciones clínicas, lo cual conlleva al diagnóstico tardío de la enfermedad. El objetivo de esta investigación fue determinar la frecuencia del SS en pacientes atendidos en el servicio de histopatología de la facultad de Odontología, durante el periodo 1995 – 2010 usando los criterios del Consenso Americano Europeo (2002). Se revisaron un total de 6500 historias clínicas de pacientes con xerostomía y patologías Buceo Maxilofaciales, de las cuales se seleccionaron 100 casos con diagnóstico de SS, atendidos en el Laboratorio Central de histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco" y de la Unidad clínica de Investigación adscrita al, Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V. De los 100 casos con SS, el 51,2% correspondió al SSs con predominio en el grupo de edad de 51 a 70 años y el 41,4% al SSp con predominio en el grupo de edad de los 31 a los 50 años La edad promedio fue de 48,5 años con rango de 5 a 83 y desviación estándar de 18,59 años. Noventa y dos casos fueron mujeres (92%). Las manifestaciones clínicas (xerostomía y xeroftalmía) se presentaron en 75 casos

(96,2%) y en 65 casos (89%). En cuanto a las pruebas oculares, el test de Schirmer se presentó positivo en 13 casos (72,2%) y la prueba de rosa de bengala en 10 casos (62,5%). Anticuerpos antinucleares fueron positivos en 18 casos (56,23%), factor reumatoide en 19 casos (63,3%), anticuerpos anti Ro/SS-A en 14 casos (34,1%) y anticuerpos anti La/SS-B en 14 casos (35,9%). Las enfermedades autoinmunes asociada más frecuente fueron la Artritis reumatoidea (A.R), seguida por el Lupus eritematoso sistémico (LES). El diagnóstico del SS se confirmó por biopsia de glándula salival menor con un foco linfocítico por campo promedio de 4. Una causa frecuente de xerostomía objetiva es el SS, por ello es necesario destacar la importancia del grupo multidisciplinario, y la necesidad de realizar las diferentes pruebas objetivas, para un apropiado diagnóstico y manejo en estos pacientes.

## INTRODUCCION

El síndrome de Sjögren (SS), es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y multisistémica que se caracteriza por una disfunción exocrina generalizada, anormalidades serológicas y cambios en órganos sistémicos. Puede limitarse a glándulas exocrinas (Síndrome de Sjögren primario) o estar asociado a trastornos del tejido conectivo, tales como Artritis reumatoide, Lupus eritematosos sistémico, Polimiositis y Esclerosis sistémica progresiva (Síndrome de Sjögren secundario).

Su etiología es aún desconocida, pero puede ser considerada como una respuesta inmunológica de células T en individuos genéticamente predispuestos, la cual puede ser persistente pero inefectiva contra agentes virales y elementos ambientales. La respuesta autoinmune se caracteriza por un infiltrado linfocítico focal que afecta las glándulas exocrinas y por grados variables de destrucción epitelial.

La enfermedad afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad en una proporción mujer-varón de 9:1, aunque puede observarse en todas las edades, incluida la infancia. Afecta por igual a todas las razas y etnias; y se estima que afecta a una persona de cada 100 a 300.

La prevalencia del SS, es aproximadamente, de 0.5 a 2,7% en la población general <sup>(34)</sup>. Una población geriátrica reveló una prevalencia de 4.8% <sup>(34)</sup>. Una publicación china registró una prevalencia del 0.77% y 0,33 <sup>(33)</sup>; y un estudio en pacientes ambulatorios de un centro de

tercer nivel de atención en México, demostró una prevalencia del 13,3% <sup>(44)</sup>. Puede concluirse que el SS parece ser un desorden que tiene una amplia distribución mundial.

Los estudios epidemiológicos sobre la prevalencia del SS son limitados, en parte debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, el uso de diferentes pruebas de diagnóstico para la evaluación de la participación de la glándula lagrimal y salival, el uso de diferentes criterios de clasificación de la enfermedad. Además, la enfermedad puede tener un curso variable y un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Los pacientes con SS puede pasar desapercibido, puede confundirse el diagnóstico o el diagnóstico puede retrasarse <sup>(44)</sup>.

El objetivo de la siguiente investigación, fue determinar la frecuencia de SS en pacientes atendidos en el servicio de histopatología de la facultad de Odontología, durante el periodo 1995 – 2010 y analizar las variables edad, género, síntomas bucales, síntomas oculares, signos oculares, aspectos histopatológicos, alteraciones de la funcionalidad de las glándulas salivales, producción de autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes asociada

# **I.- REVISION DE LA LITERATURA**

## **1.- SINDROME DE SJÖGREN**

### **1.1- DEFINICION:**

La primera descripción del Síndrome de Sjögren (SS), fue realizada por Johann Mikulicz en 1888, en un caso de un varón de 42 años con tumefacción bilateral de parótidas y glándulas lacrimales asociado con la presencia en cortes histológicos de infiltrados de células pequeñas. Posteriormente, en 1933 un oftalmólogo danés, llamado Henrik Sjögren, describió con detalle las características clínicas e histológicas de 19 mujeres, 13 probablemente con artritis reumatoide, resequedad bucal y ocular <sup>(1)</sup>.

Inicialmente definido como una exocrinopatía autoinmune, el SS se considera una entidad autoinmune, dado que el epitelio de las glándulas exocrinas es el blanco de la respuesta inflamatoria <sup>(2,3)</sup>.

El SS es una enfermedad crónica, autoinmune, caracterizada por la resequedad de mucosas, principalmente oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía), debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares <sup>(4)</sup>.

En la actualidad, se considera al SS como una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y multisistémica que se caracteriza por una disfunción exocrina generalizada, anormalidades serológicas y cambios en órganos sistémicos <sup>(5)</sup>.

## 2.- CLASIFICACION:

El síndrome puede presentarse de una forma primaria (SSp) o secundaria (SSs), cuando se observa asociado a otra enfermedad autoinmune se considera secundario; o presentarse aisladamente como entidad única considerándose primario <sup>(6,7)</sup>.

Los pacientes con SSp padecen más severamente el compromiso ocular y bucal, y pueden presentar autoanticuerpos sin desarrollar ninguna otra enfermedad, dentro de las manifestaciones más frecuentes registradas se tiene la paratomegalia (49%), artralgias inflamatorias/artritis (23-70%) y el fenómeno de Raynaud (41%) <sup>(7,8)</sup>.

Por otra parte, un análisis prospectivo en 261 pacientes con SSp, corroboró el carácter benigno de la enfermedad. La principal complicación del SSp es la transformación maligna, primordialmente en linfoma no Hodgkin de linfocitos B. A pesar de que el riesgo relativo de esta transformación sea alto, la frecuencia real de linfoma es inferior al 10% <sup>(8,9)</sup>.

En cuanto al SSs, se manifiesta como queratoconjuntivitis seca o como xerostomía, en presencia de una enfermedad sistémica diagnosticada del tejido conectivo. Los trastornos del tejido conectivo asociados con mayor frecuencia son la Artritis reumatoidea (A.R), constituyendo entre un 10- 50% <sup>(10,13)</sup>, Lupus eritematoso sistémico (L.E.S)<sup>(10,13)</sup> o Esclerosis sistémica progresiva (E.S.P) 20 – 30% <sup>(12)</sup>, y Polimiositis, En Venezuela, en un estudio piloto realizado por Castillo

y col. <sup>(14)</sup>, las enfermedades autoinmunes relacionadas que se encontraron son similares a las reportadas en la literatura; observándose, Artritis Reumatoidea en un 44%, Lupus eritematoso sistémico en un 22% osteoartritis en un 11%, sarcoidosis en un 11% y lupus discoide en un 11% <sup>(14)</sup>.

Puede aparecer en niños, pero se han reportado pocos casos, en los escasos estudios realizados las conclusiones son similares, incluyendo la presencia de tumefacción parotidea bilateral como comienzo de la enfermedad, edad promedio es de 10 años, con predominio del género femenino, hay alteración en las pruebas de laboratorio, histopatológicamente infiltrado linfocitario periductal y pueden presentarse diferentes manifestaciones clínicas del adulto como artralgia graves, edema local, etc. <sup>(15, 16, 17, 18)</sup>.

Existen casos, en que se presentan los síntomas y signos, los cuales se deben confirmar con las pruebas objetivas. Si tres de las cuatro pruebas están presentes se considera un posible Sjögren, para su diagnóstico debe incluir:

1. Queratoconjuntivitis seca con una prueba de Schirmer <9 mm / 5 min y rosa de Bengala o de tinción con fluoresceína positivo.
2. Los síntomas y la disminución de la xerostomía en reposo y flujo salival estimulado.
3. La infiltración linfocítica en una biopsia de glándulas salivales con una puntuación de foco > 2 focos / 4 mm<sup>2</sup>.
4. Autoanticuerpos: Anticuerpos antinucleares (ANA), Autoanticuerpos anti Ro/SS-A o anti La/SS-B y Factor Reumatoideo Positivos. Se hace hincapié en la necesidad de excluir el diagnóstico en pacientes con linfomas, infección por el VIH, y la sarcoidosis <sup>(27)</sup>.

## 2.1.- CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DEL SS

Existe un conjunto de diferentes criterios diagnósticos propuestos para el SS, pero ninguno ha sido validado por la serie de pacientes o estudio multicentricos aplicados <sup>(20)</sup>.

Los criterios de clasificación no están destinados a ser utilizados para el diagnóstico. El diagnóstico es a menudo un proceso complejo por el cual el profesional de la salud llega a sospechar de una enfermedad específica de un paciente dado, y luego debe recolectar suficientes datos clínicos para confirmar esa sospecha <sup>(21)</sup>.

Evaluar criterios, por el contrario, representan una herramienta para la investigación y comunicación, proporciona criterios uniformes para la comunidad científica para clasificar a los pacientes con la misma enfermedad, los pacientes a seleccionar para los ensayos clínicos terapéuticos, y que los datos obtenidos por los diferentes investigadores en diferentes series de pacientes sean comparables <sup>(21)</sup>.

Es por ello, que a nivel mundial se han propuesto siete criterios de diagnóstico que han tratado de combinar los hallazgos clínicos y test de diagnóstico con el fin de proponer los aspectos más importantes de la enfermedad y entender objetivamente la epidemiología, patogénesis, tratamiento y pronóstico de esta importante enfermedad <sup>(22)</sup>.

## **2.1.1. Criterios de diagnóstico propuestos para el SS**

### **2.1.1.1.- Criterio propuesto por Martin Shearn (1971)**

Para Shearn en 1971, eran necesarias pruebas objetivas de la queratoconjuntivitis seca o características patológicas en las glándulas lagrimales o salivales para el diagnóstico del SS. También utilizó el término de síndrome de Sjögren probable, si cumple al menos dos de los siguientes criterios:

1. Aumento parotideo crónico o recurrente de manera idiopática.
2. Xerostomía inexplicable.
3. Enfermedad de tejido conjuntivo <sup>(22)</sup>.

Estos criterios no se siguen ya que posteriormente se demostró que la queratoconjuntivitis seca se produce en pacientes que no tienen otras características del SS, por otra parte las lesiones linfoepiteliales pueden ocurrir independientemente del SS, y los infiltrados focales linfocíticos de las glándulas salivales menores pueden ocurrir en un 3% de los pacientes sin características del SS <sup>(23, 24,25)</sup>.

### **2.1.1.2.- Criterio de San Francisco propuesto por Daniels y Col. (1975):**

Este criterio es específico para el componente salival, utilizando la biopsia de glándulas salivales para el diagnóstico de pacientes con SS que además presentaban queratoconjuntivitis seca. Los pacientes que presentaban queratoconjuntivitis seca, eran evaluados objetivamente a través de la realización del test rosa de Bengala y la

prueba de Schirmer <10 mm / 5 minutos; el componente salival, se determinó por la presencia de infiltrados linfocitarios focales, > 1 foco / 4 mm<sup>2</sup>, en las muestras obtenidas de las glándulas salivales. Se diagnosticaron SSs por la presencia de Artritis reumatoidea u otras enfermedades del tejido conectivo, junto con la presencia de alguno de los dos componentes antes mencionados <sup>(22)</sup>.

#### **2.1.1.3.- Criterio de Tokio propuesto por Ohfuji (1977):**

En Japón, Ohfuji (1977) reporta los criterios para el diagnóstico de SS utilizando una serie de pruebas alternativas diferentes de Shearn. Estos se han utilizado ampliamente en Japón, pero no estaban disponibles fuera de Japón hasta que fueron traducidos y publicados por Homma y col. En 1986, siendo los siguientes criterios:

1. Mancha ocular de la prueba de Rosa de Bengala (+ +) y el test de Schirmer <10 mm / 5 min y / o la positividad de la tinción con fluoresceína.
2. Más de un foco linfocítico periductal (50 células o más) en una glándula lagrimal o salival.
3. Sialografía nodular difusa o globulares sialectasis > 1 mm de diámetro. <sup>(26)</sup>.

#### **2.1.1.4.- Criterio de Copenhagen propuesto por Manthorpe y col. (1981):**

Propone varias alternativas para el diagnóstico del componente ocular y salival. En la queratoconjuntivitis seca se diagnostica cuando

un paciente tenía al menos dos de los siguientes exámenes: la prueba de Schirmer sin anestesia <10 mm / 5 min; tiempo de ruptura de lagrimal <10 segundos, y / o coloración de Rosa de Bengala> 4. La xerostomía se diagnostica cuando un paciente tenía al menos dos de los siguientes exámenes: flujo salival total no estimulada <1,5 ml/15 min; biopsia de glándulas salivales con la puntuación de enfoque > 1 foco / 4 mm<sup>2</sup>; disminución de la captación o en la secreción salival en la gammagrafía, o sialografía anormal. Ambos tanto la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía deben estar presentes para el diagnóstico de SS primario <sup>(24)</sup>.

#### **2.1.1.5.- Criterio de la Jolla (California) propuesto por Fox y col (1986):**

Los investigadores del Instituto Scripps proponen para ese año nuevos criterios que incluyen el uso de anticuerpos en suero, que si no son específicas para SS, indica el carácter sistémico de la enfermedad <sup>(27)</sup>.

El diagnóstico de un posible Sjögren se realiza cuando tres de los cuatros siguientes criterios de inclusión están presentes:

1. Queratoconjuntivitis seca con una prueba de Schirmer <9 mm / 5 min y rosa de Bengala o de tinción con fluoresceína positivo.
2. Los síntomas y la disminución de la xerostomía en reposo y flujo salival estimulado.
3. La infiltración linfocítica en una biopsia de glándulas salivales con una puntuación de foco > 2 focos / 4 mm<sup>2</sup>.

4. Autoanticuerpos: factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti Ro/ SS-A, anti La/SS-B Positivos. Se hace hincapié en la necesidad de excluir el diagnóstico en pacientes con linfomas, infección por el VIH, y la sarcoidosis.

#### **2.1.1.6.- Criterio de Ioánnina propuesto por Skopouli y col. (1986):**

Criterios de los investigadores de la Universidad de Ioánnina proponen que deben existir criterios tanto para el diagnóstico del SSp y SSs <sup>(28)</sup>.

Para el diagnóstico del SSp es necesario realizar biopsia de glándulas salivales que demuestren infiltrado linfocitario en grado 2 y la presencia de agrandamiento de la glándula parótida o síntomas de xerostomía, Rosa de Bengala positivo en ausencia de cualquier otra enfermedad autoinmune. En el SSs debe estar presente la Artritis reumatoide, realizar la biopsia de glándulas salivales, y síntomas de xerostomía, para poder realizar su diagnóstico <sup>(22)</sup>.

#### **2.1.1.7.- Criterio Europeo propuesto por Vitali y col (1993):**

A partir de 1988, muchos centros clínicos de la Comunidad Europea emprendieron un ambicioso proyecto multicentricos para desarrollar criterios para el diagnóstico de SS, ellos describieron criterios preliminares que constan de seis síntomas y 10 pruebas que se agrupan en seis puntos <sup>(29)</sup>. Cuatro de los siguientes seis elementos deben estar presentes para diagnosticar SSp:

1. Uno de los tres síntomas específicos oculares.
2. Uno de los tres síntomas específicos bucales.
3. Una prueba de Schirmer  $<5$  mm / 5 min o mancha ocular Rosa de Bengala  $> 4$ .
4. Una biopsia de glándulas salivales con la puntuación de foco  $> 1$  foco / 4 mm<sup>2</sup>.
5. Los resultados positivos de una de las tres pruebas de la saliva (gammagrafía, sialografía, Flujo total no estimulado).
6. Presencia de uno de los cuatro autoanticuerpos en suero (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-SS-A, o anti-SS-B) <sup>(22)</sup>.

En el 2002, El grupo de Consenso Europeo-Americano, posteriormente, decidió que ciertas especificaciones debe añadirse a los grupos de criterios para hacer las definiciones más precisas y las pruebas de forma general más aplicable. (Tabla 1,2).

En particular, se especifica que la prueba de Schirmer I se debe realizar sin anestesia, y, la prueba de Rosa de Bengala no está disponible en muchos países, por lo que sugieren otras tinciones oculares (por ejemplo, los realizados mediante tinción con fluoresceína para la superficie de la córnea y la conjuntiva lisamina verde para superficie).

La positividad de la biopsia de glándulas salivales con la puntuación de foco  $> 1$  foco / 4 mm<sup>2</sup>

La positividad de la sialografía de la parótida debe ser definida como la presencia de sialectasis difusas con arreglo al sistema de puntuación de Rubín y Holt <sup>(30)</sup>.

La positividad de la gammagrafía salival debe ser definida como la absorción retardada, disminución de la concentración y/o la secreción de retraso del marcador, de acuerdo con el método propuesto por Shall y cols <sup>(31)</sup>.

El grupo de consenso Americano-Europeo también llegó a un consenso en una lista de criterios de exclusión.

**Tabla 1. Criterios para la Clasificación del SS**

CRITERIO	DEFINICION
<b>I.- SINTOMAS OCULARES:</b>	Definición: Una respuesta positiva al menos una de las siguientes preguntas: 1.- Ha tenido usted diariamente, persistentemente, la molestia de ojos secos durante más de 3 meses? 2.- Tiene usted la sensación recurrente de arena en los ojos? 3.- Usa usted lágrimas artificiales más de tres veces al día?
<b>II.- SINTOMAS ORALES:</b>	Definición: Una respuesta positiva al menos una de las siguientes preguntas: 1.- Ha tenido usted diariamente la sensación de boca seca durante más de 3 meses? 2.- Ha tenido usted, persistentemente o recurrentemente, aumento del tamaño de las glándulas salivales? 3.- Toma usted frecuentemente líquidos para facilitar la deglución de alimentos sólidos?
<b>III.- SIGNOS OCULARES:</b>	Definición: Evidencia objetiva de compromiso ocular, determinada por el resultado positivo de al menos una de las siguientes 2 pruebas: 1.- Prueba de Schirmer ( $\leq$ 5mm en 5 minutos) 2.- Prueba de Rosa de Bengala ( $>$ 4)
<b>IV.- CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS:</b>	Definición: Puntaje por focos $>$ 1 en la biopsia de glándulas salivales accesorias
<b>V.- COMPROMISO DE GLANDULAS SALIVALES:</b>	Definición: Evidencia objetiva de compromiso salivar, determinada por el resultado positivo de al menos 1 de las siguientes 3 pruebas: 1.- Gamagrafía salivar: que muestra captación tardía, reducción de la concentración y/o excreción retrasada 2.- Sialografía de parótida: que muestra la presencia de sialectasia difusa (patrón punteada, cavitaria o destructivo), sin evidencia de obstrucción en el ducto principal Flujo salival sin estímulo disminuido ( $<$ 1,5 ml en 15 minutos)
<b>VI.- AUTOANTICUERPOS:</b>	Definición: Presencia, en suero de al menos uno de los siguientes: 1.- Anticuerpos Antinucleares 2.- Anticuerpos Anti-Ro/SSA o Anti-La/SSB 3.- Factor Reumatoideo

Tomado de: Vitali C, Bombardieri S, Johnson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carson S. Ann Rheum Dis. 2002; 61: 554-558

**Tabla 2. Criterios de Clasificación del SS propuesto por el Consenso Europeo Americano (2002)**

<b>TIPO</b>	<b>CRITERIO</b>
<b>SS. Primario</b>	1.- La presencia de 4 ítems de los 6 anteriormente nombrados, mientras el ítem IV y VI es positivo. 2.- La presencia de 3 de los 4 criterios objetivos (III, IV, V, VI)
<b>SS. Secundario</b>	En pacientes que presenten una enfermedad de tejido conectivo asociada, la presencia de ítem I o II mas alguno de los ítems III, IV y VI
<b>Criterios de Exclusión</b>	1.- Tratamiento de radioterapia en cabeza y cuello 2.- Infección de Hepatitis C 3.- Sida 4.- Linfoma pre-existente 5.- Sarcodiosis 6.- Uso de drogas anticolinérgicas

Tomado de: Vitali C, Bombardieri S, Johnson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carson S. Ann Rheum Dis. 2002; 61: 554-558

**Tabla 3. Resumen de los Criterios Internacionales para diagnosticar el SS**

<b>CRITERIOS</b>	<b>BIOPSIA DE G.S.L</b>	<b>PRUEBAS OCULARES</b>	<b>PRUEBAS SALIVALES</b>	<b>PRUEBAS DE LABORATORIO</b>
San Francisco (Daniels y col) 1975	> 1 foco /4mm <sup>2</sup>	Prueba de Schirmer < 10mm /5minutos Prueba de Rosa de Bengala	N/I	N/I
Japón (Ohfuji) 1977	> 1 foco /4mm <sup>2</sup>	Prueba de Schirmer < 10mm/5min Prueba de Rosa de Bengala (+ +)	Sialografía	N/I
Copenhagen (Manthorpe y col) 1981	> 1 foco /4mm <sup>2</sup>	Prueba de Schirmer < 10mm/5min. Prueba de Rosa de Bengala > 4	Gammagrafía Sialografía Sialometría	N/I
California (Fox y col) 1986	≥ 2 foco /4mm <sup>2</sup>	Prueba de Schirmer < 9 mm/5min. Prueba de Rosa de Bengala positiva	N/I	ANA, FR, Anti Ro/SS-A Anti La/SS-B
Grecia (Skopouli y col) 1986	≥ 2 foco /4mm <sup>2</sup>	Prueba de Schirmer < 5 mm/5min. Prueba de Rosa de Bengala positiva	N/I	N/I
Europeo (Vitali y col) 1993	> 1 foco /4mm <sup>2</sup>	Prueba de Schirmer < 5 mm/5min. Prueba de Rosa de Bengala > 4	Gammagrafía Sialografía Sialometría	ANA, FR, Anti Ro/SS-A Anti La/SS-B

Fuente: Propia de la Investigación

### 3.- DATOS EPIDEMIOLOGICOS DEL SS:

El SS afecta de forma predominante a mujeres, siendo el porcentaje de hombres inferiores al 10%, es decir, una relación mujer: hombre 10:1 <sup>(12)</sup>. En Venezuela se realizó un estudio con una muestra de 54 pacientes en el Hospital Universitario de Caracas, y 48 eran mujeres, el cual mostró claramente la prevalencia del género femenino en un 96 % <sup>(32)</sup>. Otro estudio realizado fue el de Castillo y col., <sup>(14)</sup> donde predominó el género femenino en ambos grupos estudiados, tanto en el SSp (44%) como en el SSs (50%) <sup>(14)</sup>.

Los primeros síntomas suelen aparecer entre la cuarta y quinta década de la vida, siendo la edad media de diagnóstico de 53 años <sup>(7)</sup>, en Venezuela la edad de inicio de la enfermedad es de 42 años <sup>(32)</sup>, hallándose ligeramente por debajo de la edad observada en estudios anteriores, pero dentro de los límites de las décadas.

La prevalencia del SS varía del 0.09% al 13,3 % de acuerdo a estudios publicados (Tabla 4). Sin embargo los diferentes criterios clasificatorios y los métodos epidemiológicos dificultan un poco su interpretación.

En los estudios epidemiológicos, se demuestran prevalencias similares, pero varían desde 0,16% a 1,56%. Esta variedad se puede comprobar por los diversos estudios existentes, uno de ellos es el realizado en Bejín en donde se estudió una población de 2066 personas adultas, entre 16 a 60 años, utilizando los criterios de diagnósticos de Copenhague y San Diego, sólo 100 pacientes fueron

admitidos para el estudio de los cuales se encontraron 4 casos de SSp según los criterios de Copenhague, y 1 caso de SS según los criterios de San Diego, observándose una tasa de prevalencia del SSp en China de 0,77%, y de 0,33% según los criterios respectivos <sup>(33)</sup>.

Otro estudio realizado, fue el de una comunidad rural de Grecia, con un universo de 837 mujeres mayores de 18 años, en donde el criterio de diagnóstico aplicado fue el Europeo, este estudio se ejecuto en dos etapas; la primera se realizo a través de cuestionarios evaluando la afectación ocular y bucal presente; en la segunda etapa se obtuvo un total de 45 mujeres que reportaron resequedad ocular y bucal, 35 se realizaron estudios diagnósticos, de estas sólo 5 tenían criterios definitivos para SSp, es decir, 0,60% de prevalencia <sup>(34)</sup>, dos años después, en Eslovenia, se estudiaron a 889 adultos al azar, utilizando el criterio de diagnóstico Europeo, 332 personas participaron y 244 de estos demostraron ser negativos para las criterios utilizados, quedando 88 personas, de las cuales 15 se negaron a realizarse los exámenes, sólo 2 mujeres cumplieron con los criterios de diagnóstico para el SS, obteniéndose una prevalencia del 0,60% <sup>(35)</sup>.

También cabe señalar, el estudio de mujeres adultas en una población de Turquía, en donde utilizaron los Criterios Europeos y los criterios americano – europeo, donde la prevalencia fue de 1,56 y 0,72% respectivamente <sup>(36)</sup>.

El estudio más reciente, fue en una población de Turquía, en donde se evaluaron a 2835 sujetos mayores de 20 años, utilizando

los criterios de diagnóstico Europeos y Americano Europeo, Sólo 159 reportaron ojos y boca seca, de estos 86 se sometieron a exámenes clínicos, y 10 se diagnosticaron con SSp según el criterio Europeo y 6 se diagnosticaron con SSp según el criterio Americano Europeo, obteniéndose una prevalencia de 0,35% y 0,16% respectivamente <sup>(37)</sup>.

Sin embargo se han publicado prevalencia superiores, como es el caso del estudio poblacional realizado en Grecia, donde se evaluaron a 62 ancianos aparentemente sanos, entre 67 y 95 años, observándose 4,8% de prevalencia <sup>(38)</sup>; otro estudio fue el de una población en Manchester, Reino Unido basada en encuesta llevadas a cabo a 1000 adultos, entre 18 y 75 años seleccionados aleatoriamente de un registro de la población, utilizaron el criterio de diagnóstico Europeo, 341 sujetos realizaron el cuestionario y posteriormente fueron entrevistados, Sólo 13 sujetos se les diagnosticó SS, afectando de un 3 – 4% de los adultos, en su totalidad mujeres y mayores de 55 años, la prevalencia fue de 3,30% <sup>(13)</sup>.

Recientemente, en Hordaland, se estudió 2 poblaciones la primera de 40 a 44 años y la segunda de 71 a 74 años, utilizaron el criterios de diagnóstico Europeo pero de diferentes años el de 1993 y el de 1996; de una población de 18.592 (40 a 44 años) y 3.346 (71 a 74 años), 99 y 90 respectivamente reportaron sequedad bucal y oral, observándose mayor prevalencia en el grupo de mayor edad, 3,39% en el criterio de clasificación Europeo de 1993 y 1,40% en el criterio de clasificación Europeo de 1996 <sup>(40)</sup>.

En Latinoamérica son escasas las publicaciones encontradas, así se puede destacar las realizadas en México, en donde se estudió a 336 individuos pertenecientes al servicio de medicina interna y reumatología de un hospital de México en un rango de 16 y 86 años, aplicando el criterio de diagnóstico del Consenso Americano Europeo, sólo 40 pacientes cumplían con los criterios de diagnóstico para SS, encontrándose 8 con SSp y 32 con SSs, es decir, con una prevalencia del 13,3% <sup>(44)</sup>.

En Colombia, se estudió una cohorte de 74 pacientes, entre 25 y 88 años, empleando el criterio diagnóstico Europeo <sup>(45)</sup>. En Venezuela, se han realizado escasos estudios, sólo 2 han sido publicados el primero, en 20 pacientes, entre 13 y 82 años, aplicando el criterio de diagnóstico de San Diego, California reportando 18 pacientes con SS, 9 con SSp y 9 con SSs <sup>(14)</sup>; y el segundo, en donde evaluaron a 54 pacientes del Hospital Universitario de Caracas, entre 24 y 84 años, aplicando los criterios de Fox y Europeo, reportando 48 pacientes con SSp y 6 pacientes con SS probable <sup>(32)</sup>.

**Tabla 4. Estudios previos de Prevalencia e Incidencia en una población adulta**

<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Año</b>	<b>Criterio</b>	<b>Prev.</b>	<b>I/A</b>	<b>P</b>	<b>SSp</b>	<b>SSs</b>
Drosos y col.	Grecia	1988	N.E	4,80%	-	62	3	-
Zhang y col.	China	1995	Europeo S. Diego	0,77% 0,33%	-	2066	4 1	-
Dafni y col.	Grecia	1997	Europeo	0,60%	-	837	5	-
Thomas y col.	Inglaterra	1998	Europeo	3,30%	-	1000	13	-
Castillo y col.	Vzla.	1996	S. Diego	-	-	20	9	9
Arias y col.	Vzla.	1998	Fox y Europeo	-	-	54	48	-
Tomsic y col.	Eslovenia	1999	Europeo	0,60%	-	889	2	-
Pillemer y col.	E.E.U.U	2001	Europeo	-	3,9/100.000	88	53	22
Sánchez y col.	México	2005	A.E	13,30%	-	336	8	32
Alamanos y col.	Grecia	2006	A.E	0,09%	5,3/100.000	422		-
Plesinik y col.	Eslovenia	2004	Europeo	-	3,9/100.000	248	71	-
Kabasakal y col.	Turquía	2006	Europeo A.E	1,56% 0,72%	-	-	-	-
Cañas y col.	Colombia	2006	Europeo		-	74	74	-
Haugen y col.	Hordaland	2008	Europeo 93 y 96	3,39% 1,40%	-	18592 3346		-
Birlik y col.	Turquía	2009	A.E Europeo	0,16% 0,35%	-	2835	10 6	-

Fuente: Propia de la Investigación. Criterios: N.E (no específico), A.E (Americano – Europeo), I/A: Incidencia anual, P: Población, SSp (síndrome de Sjögren primario), SSs (síndrome de Sjögren secundario).

El SS puede presentarse en niños y adolescentes, pero se han realizados escasos estudios, (Tabla 5). Nikitakis y col. (2003), reportaron en Venezuela el caso de una niña de 4 años de edad, que refiere parotiditis bilateral desde hace un año aproximadamente, sin síntomas de ojos y boca seca, sin embargo, las pruebas oculares fueron positivas, la tasa de flujo salival estimulado estaba disminuido, los estudios serológicos positivos, se realizó sialografía, tomografía computarizada observándose cambios patológicos en las glándulas parótidas, todos estos hallazgos son consistentes para diagnosticar SSp<sup>(15)</sup>.

Cimaz y col. <sup>(16)</sup>, estudiaron 40 casos pediátricos del SSp en diferentes centros, en edades comprendidas entre 9,3 y 12,4 años, con predominio en el género femenino (35/40), observando que al comienzo de la enfermedad se observaba inflamación parotidea recurrente y posteriormente los síntomas de sequedad, por lo que consideran que las manifestaciones clínicas difieren con las del adulto, en cuanto a las pruebas de laboratorio se observaron alterados <sup>(16)</sup>.

Civilibal y col. <sup>(17)</sup> reportan que el SSp en niños es poco frecuente, y que puede tener diferentes manifestaciones clínicas con respecto al adulto, describen un paciente de 13 años con episodios múltiples de tumefacción parotidea bilateral desde hace 2 años aproximadamente, con artralgias severa, edema local y episodio de

purpura desde los 9 años, valores serológicos alterados, y fue diagnosticada con SSp <sup>(17)</sup>

Sandia y Rivera <sup>(18)</sup>, reportan el caso en un niño de 6 años, con xerostomía, xeroftalmía, biopsia de glándulas salivales menores labiales positiva, pruebas serológicas y virales negativas; se realizó el diagnóstico de SS probable, debido a que presentaba los síntomas y signos, los cuales se corroboraron con las pruebas objetivas. La biopsia labial representa una prueba indispensable para establecer el diagnóstico del SS, la cual en el caso evaluado mostro 3 focos confirmando de esta manera el diagnóstico presuntivo clínico. Además de ser el criterio estándar de oro designado por el Consenso Europeo Americano <sup>(18)</sup>.

**Tabla 5. Estudios preliminares de SS en Niños**

	<b>Nikitakis y col.</b>	<b>Cimaz y col.</b>	<b>Civilibal y col.</b>	<b>Sandia y Rivera</b>
Año	2003	2003	2007	2008
Nro. Casos	1	40	1	1
Género	F	35 F/5 M	F	M
Edad/ Rango	4	9,3 a 12,4	13	6
Tumefacción Parotidea	Si	Si	Si	NA
Xerostomía	Si	Si	Si	Si
Xeroftalmia	Si	Si	Si	Si
Diagnóstico	SSp	SSp	SSp	SS probable

Fuente: Propia de la Investigación

#### **4.- PATOGENESIS:**

Su etiología precisa aún se desconoce, aunque se han identificado varios factores etiológicos <sup>(10)</sup>. Se sugiere que existe un factor desencadenante que actúa en un individuo genéticamente predispuesto o susceptible, activando mecanismos inflamatorios mediados inmunológicamente, los cuales se traducen en lesiones exocrinas crónicas. El trastorno inmunológico está caracterizado por la activación de Linfocitos B, producción de múltiples autoanticuerpos y la pérdida de tolerancia inmunológica <sup>(46)</sup>.

La patogénesis de esta exocrinopatía autoinmune tiene lugar en dos fases: Detonante no inmunológico y Autoagresión del sistema inmunológico.

##### **1.- Detonante no inmunológico:**

Las infecciones virales constituyen el principal detonante no inmunológico en esta patología, llevando a una activación sostenida del Sistema inmunológico. La base para considerar que los virus desempeñan un papel etiológico en el SS, probablemente por mimetismo molecular con proteínas del huésped; es el hecho de que la glándula salival, principal tejido afectado, es el sitio de latencia de cierto número de agentes virales <sup>(46)</sup>.

Los potenciales detonantes virales que han sido examinados son aquellos que son sialotrópicos y linfotrópicos, estos incluyen: Herpes virus, los cuales son los más extensamente estudiados, incluyen: Virus de Epstein Barr, Citomegalovirus, y Herpes Virus Humano 6; Virus de Hepatitis C y Retrovirus.

### **Virus de Epstein Barr (VEB):**

La exposición primaria o la reactivación del VEB despierta la expresión del complejo antígeno leucocitario, este es reconocido por los linfocitos T (CD4) lo cual resulta en liberación de citoquinas (Factor de necrosis tumoral, interleucina 2, interferon gamma y otros)<sup>(10)</sup>.

### **Virus Herpes Humano tipo 6 (VHH-6):**

Se ha sugerido que el virus permanece latente en monocitos circulantes y en epitelio de las glándulas salivales y bronquiales, debido a la capacidad del VHH-6 de persistir en las glándulas salivales de manera latente y de transformar células linfoides, se ha sugerido el posible papel de dicho virus en la etiopatogenia del SS, ya que podría explicar la inflamación glandular salivar y la activación linfocitaria típica de esta enfermedad<sup>(7)</sup>.

### **Virus de Hepatitis C (VHC):**

Varias de las manifestaciones Clínicas e inmunológicas del SS se han descrito en la infección por VHC, como la existencia de la sintomatología seca, pruebas oculares positiva, infiltración linfocítica de las glándulas salivales, inmunología positiva (ANA y FR) y crioglobulinemia<sup>(7)</sup>.

En estudios experimentales en ratones donde se inyectó material genético que codifica las proteínas de envoltura del VHC, se desarrolló una sialoadenitis muy similar a la observada en el SS,

detectándose además en tejido glandular la presencia de proteínas de la envoltura del VHC. Lo que sugiere que el VHC es causante de infiltrados linfocitarios a nivel del tejido glandular <sup>(47)</sup>.

### **Retrovirus:**

Los retrovirus son capaces de alterar el sistema inmune mediante la infección de células encargadas de la inmunidad, posiblemente llevando a la supresión, destrucción o estimulación de células T, aumento en la producción de autoanticuerpos y al desarrollo de enfermedades malignas tales como linfomas. Al menos se conocen dos retrovirus, VIH y HTLV-1, capaces de causar SS. Dos grupos, independientemente el uno del otro, han confirmado la presencia de genoma de HTLV-1 en tejido de glándula salivar de pacientes con SS, con la característica de que estos pacientes con infección por HTLV-1 no presentaban anticuerpos contra dicho virus, en contra de lo que se creía inicialmente. Otro hallazgo crucial es la demostración en ratones transgénicos infectados con HTLV-1 (con presencia del gen tax) que desarrollaron espontáneamente sialoadenitis caracterizadas por proliferación de células epiteliales ductales e infiltrado linfocítico en las glándulas salivales mayores y menores <sup>(1)</sup>.

Un subgrupo de pacientes con infección VIH se ha visto que desarrollan una entidad conocida como linfocitosis infiltrativa difusa, cuadro prácticamente indistinguible de la xerostomía, queratoconjuntivitis seca e inflamación parotídea bilateral que presentan los enfermos con SS. Este cuadro difiere del SS en que el infiltrado que presentan es predominantemente de linfocitos T CD8+, no suele acompañarse de presencia de autoanticuerpos, suele afectar más a varones y se relaciona con diferentes Complejo de histocompatibilidad (DR5 y DR6) <sup>(1)</sup>.

En resumen, ningún virus está claramente implicado en la patogénesis del Síndrome de Sjögren, diferentes virus pueden detectarse pero no suelen estar presentes a títulos altos en los tejidos implicados aunque es posible que pequeños niveles de los mismos sean suficientes para producir alguna alteración en la tolerancia de autoantígenos <sup>(1)</sup>.

Otro modelo propuesto por el grupo de Talal y col<sup>(11)</sup>, establece que las células epiteliales en la glándula salival, sufren inicialmente apoptosis debido posiblemente a la expresión elevada de la proteína Bax y Bcl-2 <sup>(46)</sup>. Bax es una molécula proapoptosica que actúa alterando la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial, permitiendo la liberación de moléculas apogénicas En la primera fase se generan autoantígenos apoptoticos que atraen linfocitos. Esto conduce a un ataque inmunológico que lleva a muerte de la célula glandular. La apoptosis en las células epiteliales es iniciada por la interacción Fas/Fas ligando y se produce aun en ausencia de Linfocitos <sup>(46)</sup>.

Por otra parte, la familia de proteínas Bcl-2 importante reguladora del proceso de apoptosis (le confiere a la célula resistencia o susceptibilidad a las señales apoptoticas) <sup>(46)</sup>.

## **2.- Autoagresión del Sistema Inmunológico:**

El sistema inmune se ha desarrollado para defendernos de infecciones, de microorganismos potencialmente dañinos, pero cuando esta actividad está dirigida contra el mismo organismo se

genera daño tisular. Cuando este daño se localiza a nivel de las glándulas exocrinas, se encuentra en presencia de un fenómeno de autoinmunidad en el cual son, precisamente, el blanco a destruir. En estos casos sea el detonante una infección viral o alteraciones del proceso de apoptosis, se generan moléculas en las glándulas salivales, tanto a nivel epitelial ductal como acinar, que desencadenan una respuesta inmunológica intensa cuyas consecuencias finales son: Infiltración tisular de linfocitos, Producción local y sistémica de autoanticuerpos y disregulación de citoquinas

### **2.1.- Infiltración Tisular de Linfocitos:**

El SS se caracteriza histológicamente por un infiltrado extenso de células, principalmente linfocitos T, linfocitos B y macrófagos. Esta infiltración progresiva se da a nivel del parénquima de glándulas salivales como de glándulas lagrimales, lo que con lleva a alteraciones de la secreción salival y lagrimal respectivamente <sup>(46)</sup>.

Las células T juegan un papel importante en la destrucción de las glándulas salivales, pero aun no está claro el mecanismo <sup>(46)</sup>. Se han identificado dos vías por las cuales tiene lugar la actividad citotóxica linfocitaria. La primera de ellas es la vía Fas-Fas-L; es capaz de provocar tanto una señal de muerte apoptoticas como una señal coestimuladora estando la expresión FasL inducida por la interacción de moléculas del CMH de clase II y de antígenos con células Th1 o citotóxicas TCD8. Una segunda vía sería la secreción de gránulos citolíticos que contengan perforin u otras citotoxinas <sup>(1)</sup>.

## **2.2.- Producción local y sistémica de Autoanticuerpos:**

Durante el proceso de apoptosis ductal y acinar en las glándulas salivales y lagrimales, se generan vesículas que contienen epitopes críticos de proteínas intracelulares y antígenos críticos producidos por caspasas activadas. Mediante este proceso, el sistema inmunológico es expuesto a antígenos que normalmente no tiene acceso porque son proteínas intracelulares. Hasta ahora han sido identificadas una gran lista de proteínas celulares blanco, las cuales incluyen: proteínas del citoesqueleto (alfa fodrina, kinasas de adhesión, etc), proteínas de superficie celular, ribonucleoproteínas nucleares como Ro/SS-A (de 52 KD y 60 KD) y La/SS-B <sup>(46)</sup>.

El sitio de producción de estos autoanticuerpos es el tejido glandular, a partir de células plasmáticas provenientes de linfocitos B infiltrantes. Se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos anti-La/SS-B en el citoplasma de células plasmáticas infiltrantes en glándulas salivales menores. Ha resultado evidente que las células epiteliales de las glándulas exocrinas afectadas presentan propiedades de activación celular, capacidad de presentación antigénica <sup>(46)</sup>.

El antígeno Ro/SS-A se ha identificado como una ribonucleoproteína constituida por una proteína de 60KD y un grupo de ARN relacionados. Adicionalmente, también se ha descrito otra proteína de 52KD como componente de la partícula antigénica Ro/SS-A. Se ha demostrado que solamente aquellos pacientes con enfermedad severa y alto grado de inflamación local en glándulas salivales menores tienen células B productoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A en sangre periférica <sup>(46)</sup>.

Otro grupo de proteínas blanco, son los neuroreceptores involucrados en la respuesta secretora. Esta producción de autoanticuerpos antirreceptores muscarínicos podría ser un factor crítico adicional que contribuiría al desarrollo de ojos y boca seca. El mecanismo por el cual estos autoanticuerpos patogénicos generan pérdida de respuesta secretora puede ser debido, en parte, a la traslocación de la proteína Aquaporina de los canales de agua de la membrana apical de células acinares posterior a la unión de la acetilcolina y activación de los receptores muscarínicos <sup>(46)</sup>.

### **2.3.- Disregulación de Citoquinas:**

La estimulación de la actividad proteolítica en las células acinares, es inducida por una disregulación en la producción de citoquinas, de las cuales destaca el factor de necrosis tumoral, el cual puede ser responsable de la destrucción de la estructura acinar en pacientes con SS. Además se ha detectado ARNm de otras citoquinas en el tejido de las glándulas salivales tanto de humanos como animales experimentales <sup>(46)</sup>. Por otro lado se ha demostrado alta expresión de interleuquina 12 (IL-12) en más de 65% de pacientes e interleuquina 18 (IL-18) en 82% de pacientes con SS. Es conocida la capacidad inductora de estas interleuquinas 12 y 18 para el desarrollo y diferenciación de Th1. <sup>(39)</sup>.

La expresión de estas citoquinas proinflamatorias aunado a la expresión aberrante y presentación eficiente de autoantígenos al sistema inmunológico, con la consiguiente producción de autoanticuerpos que generan lesión tisular y cuya actividad va a ser reforzada por la actividad citotóxica del linfocitos T infiltrantes. Durante este proceso, se produce destrucción de acinos glandulares, células epiteliales, células ductales y terminaciones axonales y

producción de vasos sanguíneos estructuralmente aberrantes, lo cual se expresa clínicamente como una disminución en la producción de lágrimas y saliva <sup>(46)</sup>.

## **5.- MANIFESTACIONES CLINICAS:**

### **5.1.- SINTOMAS BUCALES DEL SS:**

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad de la boca por mal funcionamiento de las glándulas salivales <sup>(48)</sup> (Figura 1); sin embargo, puede ser el síntoma que oriente la presencia de enfermedad sistémica, como el SS. En ocasiones no se manifiesta hasta que se ha perdido un 50% del volumen de saliva inicial <sup>(49)</sup>.

**Figura 1. Paciente diagnosticado con SS observándose Xerostomía**



Tomado de: Clio P. y col. Nature Reviews Rheumatology 2, 252-261 (2006)

En la población en edad geriátrica, la xerostomía es un síntoma frecuente, así lo señala Sreebny <sup>(50)</sup>, el cual estudió la presencia de xerostomía en población general, la prevalencia fue mayor en el grupo de edad de más de 55 años (40%), pero también presentaban xerostomía el 20% del grupo de edad entre los 18 a 34 años y en el 26% en el grupo entre 35 a 54 años, Sólo el 54% de los que tenían

xerostomía mostraron un flujo basal no estimulado patológico (<1.5 ml); por lo cual no debe considerarse simplemente como expresión del envejecimiento, ya que las causas también son múltiples <sup>(50)</sup>.

Diversas enfermedades y tratamientos ocasionan xerostomía las cuales deben tenerse presentes a la hora de hacer el diagnóstico definitivo del SS como lo son el uso de fármacos xerogénicos, la radioterapia y quimioterapia de cabeza y cuello, enfermedades sistémicas, obstrucción, excisión, aplasia e infección de las glándulas salivales, situaciones psicopatológicas <sup>(51)</sup>.

La sospecha inicial aparece ante la presencia de necesidad de ingerir más líquidos, incluso por la noche, utilizar saliva artificial etc., en consecuencia, el interrogatorio debe incluir preguntas sobre los síntomas, como por ejemplo, en qué circunstancias siente el paciente la boca seca, con las comidas, durante la noche o si la sensación es permanente, si tiene dificultad para la deglución de cierto tipo de alimentos como los secos o condimentados, si puede hablar bien, si siente las mejillas o los labios adheridos o "pegados" a los dientes o si percibe la mucosa seca y áspera <sup>(7)</sup>.

El paciente con xerostomía siente afectada su calidad de vida por las múltiples molestias que le causa la falta parcial o total de saliva, pues se compromete el cumplimiento normal de las diferentes funciones orales para las que es necesario un flujo adecuado en cantidad y en calidad <sup>(7)</sup>, es decir, causa malestar oral crónico, problemas funcionales y predispone a la caries dental y candidiasis oral <sup>(52)</sup>.

Otras Alteraciones reportadas del paciente con xerostomía son los siguientes:

### 5.1.1.- Mucositis:

La función protectora de la mucosa oral se altera, al no tener la humedad y lubricación adecuadas, se reseca, se atrofia, se siente áspera y despulida <sup>(53)</sup> (Figura 2).

**Figura 2. Pacientes diagnosticados con SS con Mucositis**



Tomado de: Arturo65 Asociación Española de Síndrome de Sjögren. (AESS) 2009

### 5.1.2.- Candidiasis:

Otra situación que afecta frecuentemente a los pacientes con xerostomía es la infección por un hongo, *Cándida albicans*, parte de la flora oral normal, tiene gran capacidad de adhesión al epitelio y su principal reservorio en boca es el dorso lingual. Se hace patógeno cuando se modifican las condiciones de equilibrio de la flora como sucede en este caso por la falta de saliva, situación en la que dejan de producirse muchas de las interacciones complejas que ocurren entre las diferentes especies de microorganismos, inocuos unos y con potencial patógeno otros <sup>(54)</sup>.

La candidiasis se manifiesta de varias maneras, la forma más frecuente en el SS es la que se conoce como eritematosa crónica o atrófica crónica en la cual la mucosa, sobre todo la del paladar y la del dorso lingual aparecen atróficas y enrojecidas en forma generalizada o por áreas <sup>(55)</sup>. (Figura 3)

**Figura 3. Paciente con Candidiasis Oral, una complicación común del SS**



Tomado de: Ramos-Casals y col. J. H. Stone (ed.), a Clinician's Pearls and Myths in Rheum. (Cortesía del Dr. Haralampos M. Moutsopoulos) 2009

#### 5.1.3.- Queilitis:

Los labios frecuentemente se afectan y aparecen secos y agrietados, sin la elasticidad y la textura usuales. Las comisuras labiales también pueden exhibir alteraciones semejantes con la apariencia de una queilitis angular que puede coincidir con una Mucositis <sup>(7)</sup>. (Figura 4)

**Figura 4. Pacientes diagnosticados con SS y queilitis**



www.jpo22.com.ar (2008)

#### 5.1.4.- Disgeusia:

Es la alteración del gusto en la que el paciente se queja de mal sabor o de sabores diferentes y desagradables frente a sustancias gustativas corrientes que antes de la alteración percibía bien; otras veces, la queja es la disminución de la sensación. La falta de saliva hace que los saborizantes no se disuelvan adecuadamente para poder ser percibidos de manera correcta <sup>(56)</sup>.

#### 5.1.5.- Alteraciones en la pronunciación del lenguaje:

En algunos pacientes es notoria la dificultad para pronunciar ciertas palabras y sonidos debido a la falta de lubricación, lo que impide que se haga un contacto correcto entre la lengua, el paladar y los dientes <sup>(57)</sup>.

#### 5.1.6.- Alteraciones en la masticación y en la deglución:

La masticación y la deglución están afectadas en diferentes grados, en especial cuando se trata de ingerir alimentos condimentados y sobre todo secos, pues se presenta dificultad para

la formación y traslación del bolo alimenticio, presentándose dolor, a veces disfagia severa y hasta ahogo <sup>(53)</sup>.

#### 5.1.7.- Aumento de tamaño de las Glándulas salivales:

Se estima que por lo menos un tercio de los pacientes que sufren el síndrome presentan algún grado de aumento glandular, más frecuente en las parótidas, pero que puede afectar igualmente a las submaxilares y sublinguales. El aumento de tamaño puede ser intermitente o persistente, muy leve o muy notorio, pero su persistencia es directamente proporcional a la severidad con la que está evolucionando la enfermedad <sup>(53,58)</sup>.

#### 5.1.8.- Sialoadenitis:

Casi siempre es de tipo bacteriano por la acción de especies residentes de la flora oral, sobre todo cocos. La evolución de esta sialoadenitis es molesta y dolorosa, la glándula afectada aumenta de tamaño, se hace tumefacta y puede presentarse trismos. El paciente refiere malestar general, a veces fiebre y casi siempre hay linfadenopatía regional. Muchos casos de esta sialoadenitis infecciosa se vuelven crónicos o recidiva con frecuencia <sup>(22, 58)</sup>.

#### 5.1.9.- linfomas:

Es una complicación del SS, el linfoma que se presenta en las glándulas salivales mayores generalmente es de tipo MALT, es decir, del tipo de tejido linfoide asociado a mucosas. Estos tumores son de lenta evolución y diseminación tardía, permanecen localizados por períodos muy largos y cuando se diseminan lo hacen a ganglios

linfáticos y raramente a medula ósea. Estos linfomas pueden evolucionar a otros tipos más agresivos pero aún así, tienen mejor pronóstico <sup>(59)</sup>.

#### 5.1.10.- Gingivitis y periodontitis:

En los pacientes con xerostomía la gingivitis se correlaciona con un aumento en los índices de placa; pero algunos autores han encontrado que es posible detectar pacientes con SS que tengan buenos índices de placa y condiciones gingivales normales <sup>(60,61)</sup>. Por otra parte, en la periodontitis sugieren que los pacientes con SS, tienen un riesgo 2,2, veces mayor de tener periodontitis <sup>(61)</sup>. (Figura 5)

**Figura 5. Paciente diagnosticado con SS y enfermedad periodontal**



Tomado de: Rivera H. y col. Manejo multidisciplinario del paciente diagnosticado con el SS. Acta Odontológica Venezolana volumen 47 n° 3. 2009

#### 5.1.11.- Caries Dental:

El concepto más utilizado actualmente define a la caries dental, no como un evento único, sino como el resultado de una serie de eventos que se suceden en un período de tiempo. Se ha descrito la caries dental como un proceso dinámico de desmineralización y remineralización producto del metabolismo bacteriano sobre la

superficie dentaria, que con el tiempo puede producir una pérdida neta de minerales y posiblemente, aunque no siempre, resultará en la presencia de una cavidad <sup>(62)</sup>.

El proceso básico de la caries dental es iniciado por las bacterias que conforman la placa dental o biopelícula. Ciertas bacterias como los *Streptococcus* que incluyen *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, y los *Lactobacilus* son acidogénicos, por lo que producen ácidos tales como el láctico, propiónico, acético y fórmico cuando metabolizan carbohidratos fermentables a partir de la glucosa. Los ácidos difunden a través de la placa dental hacia el esmalte poroso disociándose y liberando hidrogeniones, los cuales disuelven rápidamente el mineral del esmalte, generando calcio y fosfato como productos de la reacción, estos compuestos difunden fuera del esmalte, conceptualizándose éste proceso como desmineralización o pérdida de mineral <sup>(62)</sup>.

Por otra parte, la saliva fluido que cubre las superficies dentarias juega un papel importante en el desarrollo de las caries dentales. Ella ejerce una función protectora debido a sus propiedades físicas, químicas y antibacteriales. El efecto físico es dependiente en su mayor parte del contenido de agua y la tasa de flujo salival <sup>(62)</sup>.  
(Figura 6)

**Figura 6. Pacientes con múltiples caries dentales, diagnosticado con SS**



Tomado de: Clio P. y col. Nature Reviews Rheumatology 2, 252-261 (May 2006)

#### 5.1.12.- Erosión:

Es la desmineralización del diente producida por los ácidos de la dieta, y puede ser aumentada por el cepillado o por el roce de los tejidos blandos sobre las superficies dentarias, como sucede con algunos hábitos. Esta condición se aumenta en pacientes con xerostomía <sup>(63)</sup>.

#### 5.1.13.- PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN EL SS:

Para el diagnóstico diferencial de xerostomía es necesario realizar pruebas que analizan tanto la función como la estructura de las glándulas salivales. A continuación se describen las pruebas diagnósticas utilizadas con más frecuencia:

#### 5.1.13.1.- Sialometría:

Prueba de medición del flujo salival en función del tiempo <sup>(64)</sup>. Hay dos tipos de mediciones de saliva total: en reposo y estimulada <sup>(49)</sup>. Cada una cumple funciones diferentes: la saliva sin estimular mantiene la integridad de los tejidos orales, la estimulada, juega un papel importante relacionado con la dilución de los alimentos y el control del pH.

El flujo salivar en reposo oscila entre 0.29-0.45 ml/min, se consideran anormales valores < 0.1 ml/min. La tasa de secreción estimulada varía entre 1- 2 ml/min, sin estar bien definidos los puntos de corte, valores < 0.5 ml/min se consideran anormales, aunque muchos lo consideran bajo <0.7 ml/min <sup>(65)</sup>.

Para medir la tasa de secreción salivar se debe cumplir ciertas normas para realizar el procedimiento como, mantenerse sentado en un ambiente cómodo, con los ojos abiertos, la cabeza ligeramente inclinada hacia abajo y sin hacer movimientos orofaciales durante cinco minutos que es el tiempo indicado para la recolección <sup>(66)</sup>.

La saliva total puede ser recolectada y medida por una gran variedad de técnicas, dentro de los cuales se mencionan:

- Método del Drenaje o Babeo: A través de este método los sujetos deben estar sentados con la cabeza inclinada ligeramente hacia abajo, con la finalidad de mover la saliva a la parte anterior de la boca. Se deja drenar la saliva libremente sobre el labio inferior y el paciente realiza una expectoración de la saliva residual fuera de la boca y se coloca en un tubo graduado durante cinco minutos <sup>(5)</sup>.

- Método de Escupir la saliva: Se le indica al paciente acumular la saliva en el piso de la boca para que luego el paciente escupa en un tubo calibrado cada 60 segundos hasta completar los cinco minutos <sup>(5)</sup>.

- Método de Succión: La saliva es continuamente aspirada desde el piso de boca para luego ser colocado en un tubo calibrado a través de un eyector o un aspirador <sup>(5)</sup>.

Tasa de secreción de saliva estimulada. Los métodos más usados son:

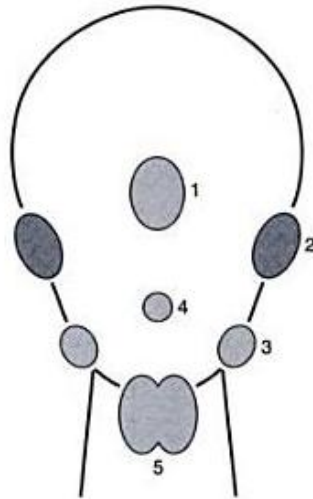
- Método de la parafina: Se da al paciente una pieza de parafina para que la sostenga en su boca hasta que se ablande (30 seg aproximadamente) permitiendo que se trague la saliva que se acumule en este tiempo; luego el paciente empieza la masticación de la parafina a un ritmo normal, durante 2 min, expectorando en un vaso. Se repite el procedimiento dos veces más, se mide el volumen y se expresa en ml/min <sup>(67)</sup>.

- Método del ácido cítrico. Se estimula frotando los bordes laterales de la lengua con un escobillón mojado con ácido cítrico al 2% durante 30 seg, por un periodo de 2 min, se expectora en un vaso y se repite como en el método de la parafina, dos veces para un tiempo total de 6 minutos <sup>(67)</sup>.

#### 5.1.13.2.- Gammagrafía:

Es un procedimiento habitual para el estudio de la función de las glándulas salivales. Durante la prueba se obtendrán imágenes “calientes” (Figura 7), correspondiente a actividad en las glándulas salivales, glándula tiroides y a nivel de mucosas bucal y nasal <sup>(7)</sup>.

**Figura 7. Identificación de la Anatomía en una Gammagrafía Salival normal**



Tomado de: Ramos Casals M. Pag 145. 2003

Captación de: (1) Mucosa Nasal, (2) Glándula Parótidas, (3) Glándulas Submaxilares, (4) Captación correspondiente a Mucosa Bucal y (5) Glándula tiroides

Se administra una dosis intravenosa de  $^{99m}\text{Tc}$  pertecnetato de 10 milicurios. Desde el inicio de la prueba se obtienen imágenes, que permite valorar la vascularización y la capacidad para concentrar el trazador. Posteriormente se obtienen imágenes a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos postinyección, que evalúan tanto la captación como la eliminación del trazador. Para valorar la fase excretora glandular se suele administrar zumo de limón, cuando se supone que ya se ha acumulado suficiente cantidad en las glándulas salivales, hacia los minutos 30 a 45. <sup>(7)</sup>.

Se acepta que el estudio normal se desarrolla en tres fases:

1.- Fase de flujo vascular: revela un flujo bilateral y simétrico a las glándulas salivales.

2. Fase de concentración: se caracteriza por un marcado, gradual y simétrico incremento de actividad a nivel de glándulas parotídeas y submandibulares durante los primeros 5-15 minutos.

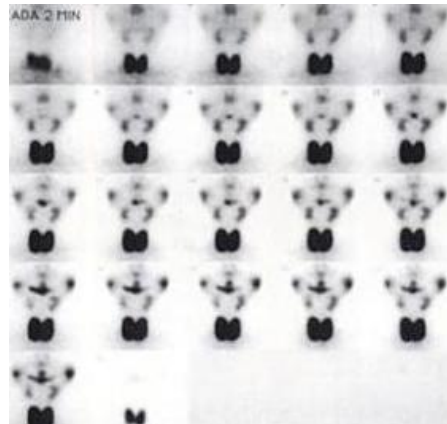
3.- Fase secretora: tiene lugar desde los minutos 15 al 30 postinyección. La actividad intraglandular disminuye tanto a nivel parotídeo como Submandibular, y el  $^{99m}\text{Tc}$  pertecnetato es transportado a la saliva, apareciendo y aumentando la actividad en boca. A los 60 minutos, la actividad en la boca es mayor que en las glándulas.

Tras el estímulo con limón, habitualmente el vaciamiento de la glándula parótida es mucho más rápido que en las glándulas submandibulares. La dosis absorbida por la glándula parótida durante esta prueba es de 0.06 rad por mCi de  $^{99m}\text{Tc}$  <sup>(7)</sup>.

La alteración de la gammagrafía salival por hipofunción glandular quedó definida por Schall (1971), quien evaluó su uso en 20 pacientes con SS, y observó que existe asociación entre el resultado de la gammagrafía salival y el flujo parotídeo no estimulado, dividiéndolo en cuatro grados:

Grado I (Normal): rápida captación del trazador por las glándulas salivales en los primeros 10 minutos, con concentración progresiva y excreción a cavidad bucal a los 20 – 30 minutos, al final de la prueba, la actividad en boca es mayor que en las glándulas salivales <sup>(68)</sup>. (Figura 8)

**Figura 8. Paciente diagnosticado con SS y alteración en la Gammagrafía (Grado I)**



Tomado de: Ramos Casals M. Pag 146. 2003

Grado II (Leve): dinámica normal, pero con disminución en la concentración del trazador, o una captación normal con enlentecimiento en la secuencia de la prueba. Al final, la actividad en boca es inferior al normal, e igual que en las glándulas salivales <sup>(68)</sup>. (Figura 9)

**Figura 9. Paciente diagnosticado con SS y alteración en la Gammagrafía (Grado II)**

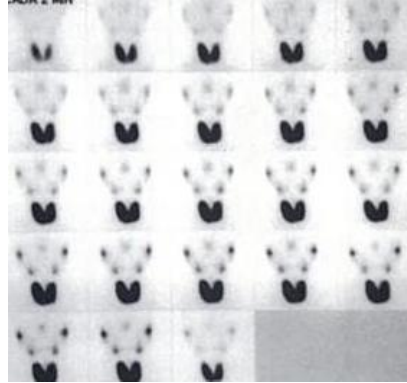


Tomado de: Ramos Casals M. Pag 147. 2003

Grado III (Moderado): existe marcado enlentecimiento, con disminución tanto en la concentración como en la excreción del

trazador. No se observa actividad en la boca al final de la prueba <sup>(68)</sup>.  
(Figura 10)

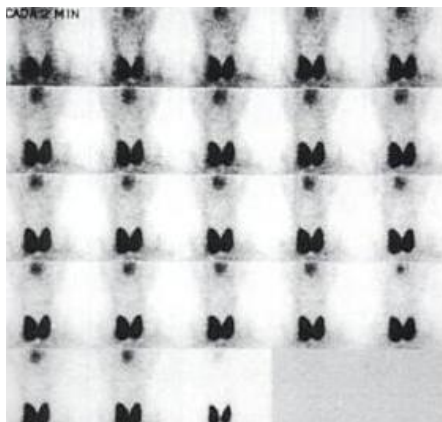
**Figura 10. Pacientes diagnosticados con SS y alteración en la Gammagrafía (Grado III)**



Tomado de: Ramos Casals M. Pag 147. 2003

Grado IV (Grave): se comprueba ausencia de actividad glandular a lo largo de la prueba. (Figura 11) <sup>(68)</sup>.

**Figura 11. Paciente diagnosticado con SS y alteración en la Gammagrafía (Grado IV)**



Tomado de: Ramos Casals M. Pag 148. 2003

### 5.1.13.3.- Sialografía:

El estudio requiere del uso de contraste yodado y de radiación ionizante (rayos x) en los conductos extraglandulares e intraglandulares y de los acinos de las glándulas salivales mayores (parótida y submaxilar) <sup>(70)</sup>.

El estudio se ejecuta en unidades de Radiología. Debe efectuarse una correcta limpieza bucal previa al estudio. El paciente se sitúa sentado frente al explorador, se le pedirá que se enjuague la boca con una solución ácida (generalmente zumo de limón concentrado) que actúa como secretagogo (sustancia favorecedora de la secreción salivar), de forma que el examinador podrá reconocer la salida de los conductos salivales de las dos glándulas de mayor tamaño: parótida y submaxilar; una vez identificados se procederá a la dilatación de los conductos mediante el uso de pequeños dilatadores de diámetro ascendente y finalmente se colocará una cánula a través de la cual se administrará una pequeña cantidad de contraste hidrosoluble. Una vez el contraste se ha distribuido por el interior de los conductos y sus ramificaciones se proceden a la toma de una radiografía en dos proyecciones (frente y perfil) <sup>(70)</sup>.

La sialografía es indolora para el paciente aunque es una técnica molesta al tener que mantener la boca abierta mientras se procede a la administración del contraste. Durante la colocación de los dilatadores y de la cánula el paciente puede sentir presión o molestia leve que desaparece en poco tiempo. <sup>(70)</sup>.

La sialografía permite detectar alteraciones anatómicas localizadas en los conductos salivales y en sus ramificaciones producidas por múltiples causas como quistes, estenosis, fístulas,

inflamación, infecciones, cuerpos extraños, traumatismos, etc. en pacientes que presentan síntomas como dolor, inflamación, secreción hemática o purulenta y/o ausencia o excesiva secreción salivar de las glándulas salivales de mayor tamaño. Permite localizar el lugar exacto de la alteración y en muchos casos decidir un posible tratamiento posterior <sup>(70)</sup>.

Las Imágenes sialográficas anormales que se pueden observar con más frecuencia son las Sialectasia, que son acúmulo de contraste en el parénquima, a nivel del acino. Puede tener distintos tamaños, lo que las divide en:

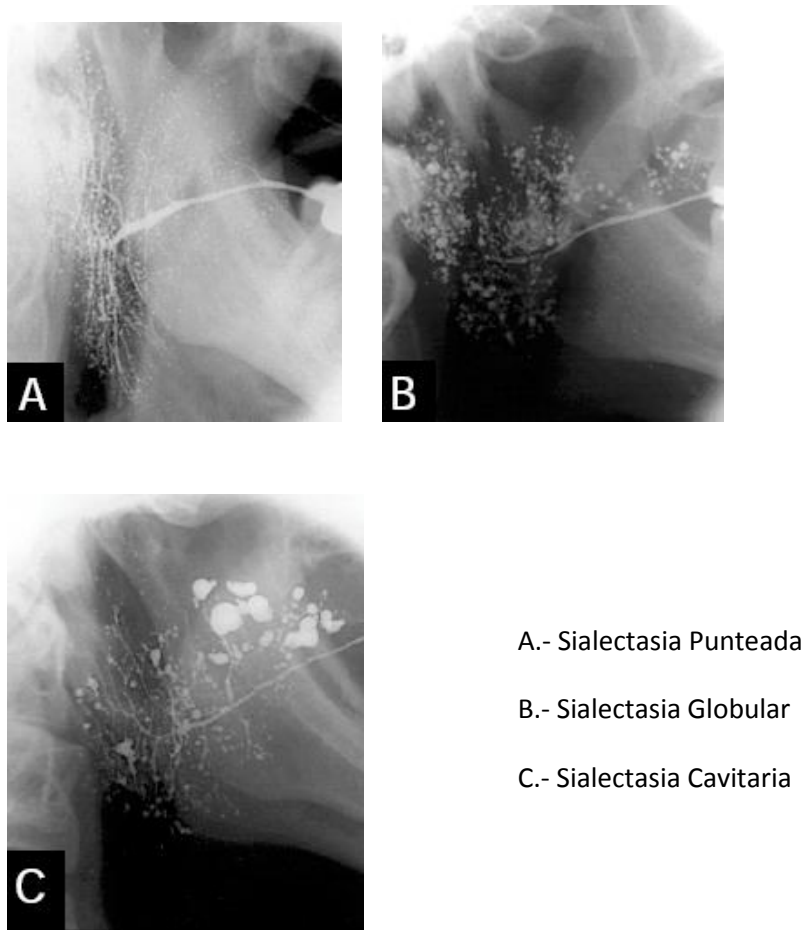
Punteadas: mide menos de 1 mm <sup>(69)</sup>. (Figura 12 A)

Globular: imágenes de diámetro de 1 a 2 mm. Ambas indicativas de procesos inflamatorios crónicos o autoinmunes <sup>(69)</sup>. (Figura 12B)

Cavitaria: más de 2 a 3 mm. Procesos inflamatorios crónicos de larga data o abscesos intraglandulares. También llamada naranjo con frutos <sup>(69)</sup>. (Figura 12C)

Destructiva: brochazo de medio de contraste bastante irregular. Asociada a múltiples abscesos y a neoplasias malignas que provocan sección de los conductos, permitiendo que el medio de contraste escurra <sup>(69)</sup>.

**Figura 12. Estados de Sialectasia en Pacientes con SS**



Tomado de: Kalk W.W.I y col. Parotid sialography for diagnosing SS. Pag 86.

## **5.2.- SINTOMAS OCULARES EN EL SS**

Uno de los síntomas que es referido con mayor frecuencia por los pacientes con SS, la sensación de ojo seco o xeroftalmia, es un desorden de la película lagrimal debido a un déficit de lágrimas o a excesiva evaporación, que causa daño a la superficie ocular interpalpebral y se acompaña de síntomas incómodos <sup>(71)</sup>.

En general, estos pacientes refieren parpadeo frecuente, sensación de cuerpo extraño en la superficie ocular ("como arena"), producción de abundante moco ("lagañas"), lagrimeo reflejo, producido por resequedad excesivo de la superficie ocular <sup>(72)</sup>.

Mencionan, además, la presencia de irritación ocular permanente ("ojos rojos") que varía de leve a moderada, fotofobia, visión fluctuante y en algunos casos, cuando hay defectos epiteliales corneales o filamentos, dolor intenso al parpadear <sup>(7)</sup>.

La evidencia del componente ocular en los pacientes con SS se realizan a través de:

#### 5.2.1.- El test de Schirmer:

Su utilidad es en la medición de la cantidad máxima de secreción lagrimal, el volumen de lágrimas en los fondos de saco es de 5 a 10 ml y la tasa de producción es de 1 a 2 ml por minuto. El examen se realiza con un papel filtro Whatman No. 41 al que se le doblan 5 mm para quedar anclado en el párpado inferior, ubicándolo en el tercio externo del mismo para evitar así el contacto corneano. El examen se realiza pidiéndole al paciente que mantenga sus ojos cerrados con el fin de evitar el movimiento ocular y la estimulación lagrimal refleja. Se cuantifica en 5 minutos la cantidad, en milímetros, de papel filtro que es humedecido. Siendo positivo  $\geq 5\text{mm} / 5$  minutos <sup>(7)</sup>. (Figura 14)

**Figura 13. Realización del Test de Schirmer**



Tomado de: SICCA Argentina. Proyecto de Investigaciones en SS

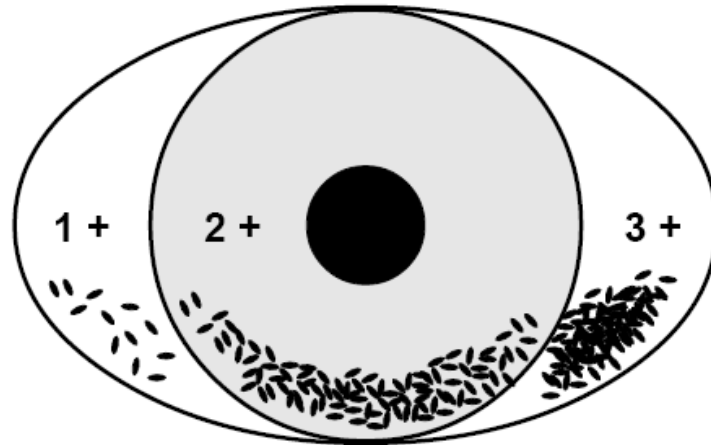
#### 5.2.2.- Rosa de Bengala:

Este es un colorante vital que es muy específico para teñir células desvitalizadas, células muertas y mucina, partículas de moco, filamentos y placas mucho mejor que la fluoresceína. La tinción se promueve por una insuficiente protección por la película lagrimal <sup>(73)</sup>.

Se debe aplicar anestésico al usar la Rosa de Bengala ya que ésta es bastante irritativa. Por la gran afinidad de este colorante, su permanencia en la superficie ocular es prolongada. Se le debe informar al paciente que verá sus ojos teñidos por varias horas <sup>(7)</sup>.

Después de aplicada, se le pide al paciente que parpadee, luego se evalúan los puntos de tinción que aparecen en la superficie ocular, la cual, para efectos de la medición, se divide en tres regiones: conjuntiva lateral, córnea, y conjuntiva nasal. En cada región los puntos rojos son valorados de 0 a 3+, y la suma de las tres regiones de un ojo es calculada formando la puntuación del Rosa de Bengala. (Figura 15) Esta puntuación se considera positiva si es mayor a 4: 1+ = pocos puntos separados, 2+ = muchos puntos separados y 3+ = puntos confluentes <sup>(74,75)</sup>.

**Figura 14. Puntuación de la Prueba de Rosa de Bengala**



Tomado de: Anaya JM y col. Síndrome de Sjögren. Corporación para Investigaciones Biológicas. Primera edición. Colombia. 2001:6-8pag 75

### **5.3.- MANIFESTACIONES SISTEMICAS DEL SS:**

#### **5.3.1.- Síntomas Generales:**

La sintomatología derivada de la afectación general que presenta el paciente con SS, es diversa y suele estar presente en una gran parte de los pacientes, siendo la sensación de fatiga, experimentada por más del 80% de pacientes con SSP, es uno de los síntomas que más afecta a la calidad de vida del paciente. Estudios recientes han relacionado la fatiga con hipotensión, disautonomía o con hipertensión pulmonar <sup>(12, 76)</sup>.

Existe una relación entre el SS y los procesos alérgicos. Un trabajo realizado por Thisler y col. (1998) demostró que hasta un 65% de pacientes presentan al menos algún tipo de manifestación alérgica, especialmente reacción alérgica a fármacos y dermatitis de

contacto. Las manifestaciones alérgicas fueron más frecuentes en aquellos pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A <sup>(12, 76)</sup>.

Se ha descrito fiebre intermitente hasta en un 40% de los pacientes con SS, aunque sin alteraciones significativas en los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) (a diferencia de la fiebre de origen infeccioso). Su persistencia siempre obliga a descartar procesos linfoproliferativos <sup>(12,76)</sup>.

### 5.3.2.- Afección Renal:

La incidencia de infección renal, varía según diferentes autores, desde el 18 al 67%. Las afecciones más comunes y mejor estudiadas asociadas al SS, son la nefritis intersticial, la mayoría de los casos son asintomáticos y escapan de la atención clínica. Le siguen en importancia, diferentes formas de Glomerulonefritis, debidas a complejos inmunes. La significancia clínica real del compromiso renal en SS es desconocida. Sin embargo, en un estudio reciente de 471 casos de SS, seguidos durante 10 años, se trató de valorar la verdadera significancia clínica del compromiso renal, basándose en casos con síndromes clínicos establecidos de nefritis intersticial y Glomerulonefritis, con su consecuente biopsia renal. Se encontraron 20 casos (4.2%), que desarrollaron un evidente síndrome clínico: 10 pacientes con nefritis intersticial, 8 con Glomerulonefritis y 2 con ambas entidades <sup>(12, 77,78)</sup>.

### 5.3.3.- Afectación Pulmonar:

El SS se caracteriza por la destrucción de las glándulas exocrinas mediada por infiltración linfocítica, y siendo el tejido pulmonar uno de los que más posee este tipo de glándulas, lo hace blanco fácil de los procesos patológicos observados en la enfermedad <sup>(79)</sup>.

La disfunción y la atrofia de las glándulas mucosas que recubren el árbol traqueobronquial originan una disminución de la secreción de la mucosa. La principal consecuencia es la formación de tapones de moco en los bronquios que ocasionan infecciones posteriores <sup>(12)</sup>.

El denominado síndrome seco traqueobronquial (xerotráquea) se considera la afección principal de paciente con SS y se caracteriza principalmente por la presencia de tos seca. Este síntoma fue observado en el 17% de los casos de SSp reportados por Constantopoulos <sup>(80)</sup>.

El funcionalismo pulmonar muestra resultados impares, desde 42 a 60% en los casos de hipersensibilidad o hiperactividad bronquial; y de 0 a 50% en afecciones obstructivas <sup>(12)</sup>.

La prevalencia de la enfermedad intersticial pulmonar en los pacientes con SSp, se ha reportado entre el 8% y 38% de los casos, el hallazgo patológico más comúnmente informado es el de neumonitis intersticial linfocítica, radiológicamente tiene varios patrones radiológicos, entre los que se incluyen un infiltrado intersticial fino y la apariencia reticulonodular <sup>(80)</sup>.

#### 5.3.4.- Afección Gastrointestinal:

El tubo digestivo tiene aproximadamente 9 metros de longitud y presenta una mucosa con gran número de glándulas exocrinas que liberan sus secreciones hacia el lumen. Además, existen varias glándulas exocrinas accesorias, como son las glándulas salivales, así como el hígado y el páncreas, que contribuyen con sus secreciones al proceso digestivo. Dado que el SS es una enfermedad cuyo blanco son los epitelios acinares y tubulares, el tracto digestivo con sus estructuras, se ve afectado frecuentemente <sup>(81)</sup>.

El hallazgo más común a nivel gástrico, desde el punto de vista endoscópico es la gastritis y microscópicamente se demuestra gastritis atrófica con o sin metaplasia <sup>(82)</sup>.

El Compromiso del intestino delgado, en pacientes con SS, no ha sido bien definido, pero se han descrito algunos casos de síndrome de mala absorción, incluso se ha podido comprobar el diagnóstico de enfermedad celiaca. Algunos casos presentan deficiencias nutricionales aparentemente relacionadas con deficiencias en la absorción, quizás esté implicado un proceso infiltrativo linfocitario en las situaciones descritas <sup>(81)</sup>.

#### 5.3.5.- Afección Pancreática:

Las manifestaciones pancreáticas, que se han descrito en pacientes con SS son la pancreatitis aguda, pero no es una condición común ni prominente de la enfermedad. Otra alteración descrita ha sido la hipofunción pancreática crónica secundaria a un proceso infiltrativo linfocitario similar a lo observado en las glándulas salivales. La hiposecreción pancreática se ha estudiado utilizando la

prueba con secretina. Se ha descrito también la presencia de anticuerpos contra las células epiteliales ductales pancreáticas <sup>(81)</sup>.

#### 5.3.6.- Afectación Hepática:

Cuando se detecta alteración clínica o biológica hepática en pacientes con SS, debe analizarse si existe alguna otra enfermedad asociada, en primer lugar la infección por Virus de hepatitis C y en segundo lugar la Cirrosis biliar primaria, siendo esta la enfermedad hepática más común asociada al SS. El 90% de los casos pueden tener incremento de los anticuerpos antimitocondriales, diversos estudios indican que entre un 40 a 75% de pacientes con Cirrosis biliar primaria presentan SS asociado <sup>(12, 81)</sup>.

#### 5.3.7.- Afección Cutánea:

Las manifestaciones cutáneas del SS, incluyen púrpura, eritema anular, erupciones similares al eritema multiforme, liquen plano, eritema nodoso y xerosis, entre otras. Las lesiones cutáneas del SS, especialmente la púrpura y el eritema anular, se asocian a la presencia de anti-Ro/SS-A y La/SS-B. Por otra parte, las mujeres con SS pueden tener hijos con lupus eritematoso neonatal, detectándose en todos ellos la presencia de anticuerpos anti-Ro. Además, algunas de las manifestaciones cutáneas se presentan tanto en el SS, como en el Lupus eritematoso sistémico, y los anticuerpos anti-Ro y La probablemente desempeñan un papel importante en el desarrollo de estas lesiones <sup>(7)</sup>.

La vasculitis cutánea es una manifestación extraglandular frecuente en el SS. Se han descrito dos tipos histopatológicos de vasculitis en estos pacientes. Uno de ellos se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico y se asocia con títulos elevados de anticuerpos anti-Ro, factor reumatoideo (FR), hipergamaglobulinemia e hipocomplementemia. El otro tipo de vasculitis presenta un infiltrado fundamentalmente monocitario y se asocia con bajos títulos de anti-Ro, normocomplementemia, y ausencia de hipergamaglobulinemia y FR. Ambos tipos de vasculitis se pueden asociar con compromiso del sistema nervioso periférico <sup>(7)</sup>.

#### 5.3.8.- Afectación Tiroidea:

Existen otros trastornos, entre los cuales se pueden mencionar los de la tiroides siendo más común la tiroiditis autoinmune y el hipotiroidismo subclínico. La coexistencia del SS y la tiroiditis es frecuente, se sugiere un factor de predisposición genética o el medio ambiente con similares mecanismos patogénicos. Un 30-40% de los pacientes con SSp, pueden presentar alteración en el perfil tiroideo <sup>(76)</sup>.

#### 5.3.9.- Manifestaciones Neurológicas:

Las manifestaciones neurológicas en el paciente con SS, son muy amplias, e incluye desde formas asintomáticas con hallazgo exclusivo de lesiones T2-hiperintensas en sustancia blanca, a formas de afectación focal o difusa cerebral, de médula espinal o epilepsia, siendo las más frecuentes, aunque se han reportado pocos casos. En

pacientes con SSp y sospecha de afección del SNC se debe realizar RM, análisis del LCR <sup>(76)</sup>.

El sistema nervioso periférico puede afectar a casi un 20% de los pacientes con SSp, e incluye diversas afecciones:

Polineuropatía mixta sensitivo-motora. Es la forma más frecuente de neuropatía periférica en el SSp Su distribución característica es distal y simétrica, generalmente con predominio de la afectación sensitiva, en forma de parestesias dolorosas y disestesias, suele predominar en extremidades inferiores, es generalmente leve, no discapacitante <sup>(76)</sup>.

Mononeuritis múltiple. Se denomina así a la neuropatía que afecta simultánea o secuencialmente a los troncos nerviosos individuales no contiguos de forma multifocal o aleatoria <sup>(76)</sup>.

Neuronopatía sensitiva atáxica. Causada por la infiltración ganglionar linfocitaria de la raíz dorsal. Consiste en la pérdida de la función sensitiva, fundamentalmente profunda (propioceptiva, y vibratoria), suele iniciarse en las extremidades superiores de forma asimétrica y con progresiva afectación de las inferiores <sup>(76)</sup>.

## **6.- CRITERIOS PARA LA TOMA DE BIOPSIA DE GLANDULAS SALIVALES LABIALES:**

La Biopsia se debe realizar en mucosa clínicamente intacta. Anestesia infiltrativa en la parte media entre la comisura labial y la cara interna del labio inferior con lidocaína al 2%. Incisión horizontal de 1.5 a 2 cm penetrando el epitelio. Las glándulas surgen a través

de la mucosa y se realiza una disección roma. Los especímenes deben incluir 4 a 7 lóbulos glandulares, dado que estos son pequeños y la apariencia histopatológica puede variar de una glándula a otra. No debe incluir epitelio de superficie. Se sutura la mucosa con 3 puntos separados. Las glándulas se fijan en formol neutro al 10%. El análisis histológico se realiza en cortes de 6 micras luego de haber procesado el tejido en parafina, y coloreado con hematoxilina eosina<sup>(83)</sup>. (Figura 15)

**Figura 15. Procedimiento para la toma de Biopsia de Glándulas Salivales Labiales menores**





Toma de Biopsia excisional de Glándulas salivales menores. Post grado de Cirugía Bucal U.C.V

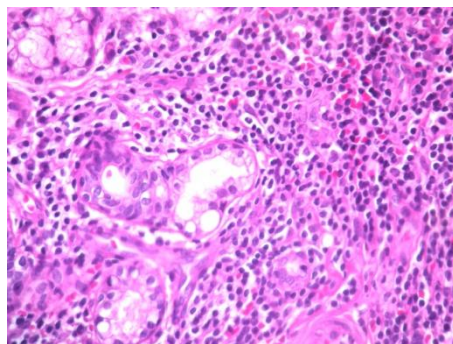
La recuperación es satisfactoria, sin efectos secundarios, algunos pacientes pueden quejarse de molestias en la zona de la biopsia y de alteraciones sensitivas locales <sup>(83)</sup>.

#### **6.1.- DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO:**

La histopatología de la glándula salival labial ha sido aceptada casi universalmente como el indicador preferencial para el diagnóstico del SS, así lo reporta la literatura <sup>(10,83)</sup>.

La característica típica histopatológica es la presencia de un infiltrado inflamatorio (al menos 50 linfocitos y células plasmáticas) en todas o la mayoría de las glándulas de la muestra <sup>(84)</sup>. (Figura 16)

**Figura 16. Histopatología de pacientes diagnosticados con SS**



. Fuente: Laboratorio Central histopatológico Bucal, Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

La realización de biopsias de glándulas menores fue introducido a finales de los años 60 por Chisholm y Mason quienes aplicaron criterios objetivos estandarizados para la distribución del infiltrado inflamatorio, en 40 muestras de biopsias de pacientes con enfermedad reumatológica y 60 controles seleccionados postmortem, observando más de un foco de linfocitos por sección de 4 mm<sup>2</sup> de glándula, lo cual Sólo fue visto en pacientes con Síndrome de Sjögren y no estuvo presente en las muestras de pacientes postmortem <sup>(7)</sup>.

El puntaje por focos se estableció teniendo en cuenta los agregados de células inflamatorias focales que tuvieran 50 o más linfocitos, células plasmáticas o macrófagos en áreas de 4 mm<sup>2</sup> de glándula salivar (un foco). Los lóbulos con conductos dilatados o atrofia del parénquima fueron excluidos, e igualmente las glándulas que mostraron extravasación de polimorfonucleares <sup>(7)</sup>.

Un puntaje por foco mayor de 1 es un hallazgo específico (95.4%) para el diagnóstico del compromiso oral del SS. Puntajes de 1 pueden ser transicionales y son observados en otras patologías autoinmunes. Es importante recordar que el infiltrado inflamatorio progresa con el curso de la enfermedad, y ha sido utilizado como medida objetiva de severidad de la misma. Focos de marcaje menores de 1 o muestras con inflamación no focal sugieren inflamación no específica o sialoadenitis crónica. Existen diferentes criterios de clasificación, basados en el infiltrado linfocitario, fibrosis y atrofia acinar (tablas 6, 7,8) <sup>(85,86)</sup>.

**Tabla 1. Clasificación histológica de las Glándulas menores en el SS de acuerdo al criterio de Chisholm y Mason (1968)**

<b>Grado</b>	<b>Linfocitos/4mm<sup>2</sup></b>
0	Ninguno
1	Infiltrado escaso
2	Infiltrado moderado
3	1 foco
4	Mayor o igual a 2

Tomado de: C. Bodeutsch, P.C.M de Wilde, L. Kater, R.J Hene, F.H.J van den Hoogen L.B.A van de Putte y G.P Vooijs. Netherlands Journal of Medicine, 40 (1992) 148-15

**Tabla 2. Clasificación histológica de las Glándulas menores en el SS de acuerdo a los criterios de Tarpley y col. (1974)**

<b>Clase</b>	<b>Criterio</b>
0	Normal
I	Infiltrado mínimo. Uno o dos agregados celulares, compuestos de linfocitos, plasmocitos e histiocitos (cada agregado es similar a un foco)
II	> 2 agregados
III	Infiltrado difuso y destrucción parcial de acinos
IV	Infiltrado difuso, con o sin fibrosis, y destrucción acinar completa

Tomado de: C. Bodeutsch, P.C.M de Wilde, L. Kater, R.J Hene, F.H.J van den Hoogen L.B.A van de Putte y G.P Vooijs. Netherlands Journal of Medicine, 40 (1992) 148-157

**Tabla 3. Clasificación Histológica de las Glándulas salivales en el SS de acuerdo a los criterios de Greenspan y col. (1974)**

<b>Puntaje por foco</b>	<b>Linfocitos/4mm<sup>2</sup></b>
1	1 foco
2	2 focos (así o hasta 10 focos)
12	Infiltrado confluyente

Tomado de: Juan-Manuel Anaya Cabrera, Manuel Ramos Casals, Mario García Carrasco .Síndrome de Sjögren, corporación para investigaciones biológicas, (2001), Pag. 89

Los focos linfocíticos están constituido principalmente por linfocitos T (75%) con una adquisición tardía de células B (5 al 10%) y células plasmáticas <sup>(83)</sup>.

El estudio de la biopsia salivar, mediante técnicas de inmunohistoquímica, también permite diferenciar si el infiltrado linfoide es de origen policlonal o monoclonal, pudiendo, descartar así, la existencia de un linfoma. Las islas de células mioepiteliales están permeadas por linfocitos: éstos a menudo son más grandes que los linfocitos alrededor y tienen citoplasma claro, éstas son llamadas células monocitoides B del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT). Recientemente, la aplicación de técnicas de biología molecular ha mostrado que linfomas de bajo grado tipo MALT, pueden originarse de lesiones linfoepiteliales salivales adquiridas MALT <sup>(7)</sup>.

## **7- AUTOANTICUERPOS EN EL SS:**

Cuando se sospecha la existencia de una enfermedad autoinmune, como el SS, se requiere de una serie de datos inmunológicos dentro de los cuales se tienen:

### **7.1.- Anticuerpos Antinucleares:**

Su positividad forma parte de los criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico, del SS y de otras enfermedades autoinmunes. La positividad de los Anticuerpos Antinucleares en pacientes con SS suele ser superior al 80%, aunque los trabajos publicados respecto a su asociación con manifestaciones clínicas son escasos. Se han encontrado asociaciones entre los Anticuerpos Antinucleares y la presencia de purpura cutánea, miosis, fenómeno de Raynaud y linfopenia. Así como la presencia de los Anticuerpos Antinucleares con un mayor grado de infiltración en la biopsia salivar. Y la presencia de los Anticuerpos Antinucleares sugiere, la existencia de Anticuerpos Anti-Ro/SS-A y Anti La/SS-B, según estudio realizado por Ramos y cols., en 1997 <sup>(7, 86)</sup>.

### **7.2.- Anticuerpo Anti-Ro/SS-A y Anticuerpo Anti-La/SS-B:**

Anticuerpo Anti-Ro/SS-A, en pacientes con sospecha clínica de SS, se consideran con una alta especificidad para el diagnóstico, aunque aparezcan en porcentajes variables (30 – 70%). Se ha observado una relación entre los hallazgos de este tipo de anticuerpos y el desarrollo de diversas manifestaciones extraglandulares e inmunológicas presentes en el SS <sup>(7)</sup>.

Existe una relación entre el compromiso cutáneo que presentan los pacientes con SS y la positividad de Anti-Ro/SS-A, así lo demuestra un estudio Japonés, en donde el 100% de los pacientes con SS, que desarrollaron eritema anular producen Anti-Ro/SS-A. <sup>(87)</sup>. Por otra parte, se ha relacionado la presencia de anticuerpos Anti-Ro/SS-A con la presencia de vasculitis cutánea en pacientes con SS <sup>(88)</sup>.

Se ha encontrado una mayor prevalencia de anticuerpos Anti-Ro/SS-A en aquellos pacientes con Anticuerpos Antinucleares positivos (97%), Factor Reumatoideo positivo (88%), Anti-La/SS-B positivo (50%) y biopsia salival positiva (95%) <sup>(89)</sup>.

Anticuerpo Anti-La/SS-B, se ha relacionado su presencia con la infiltración linfocitaria de glándulas salivales, Atkinson y cols (1992) encontraron una correlación significativa entre la presencia de Anticuerpo Anti-La/SS-B y el grado histológico de inflamación en glándula salival, aunque otros autores no lo confirmen <sup>(7, 90)</sup>.

Se han encontrado asociaciones entre Anticuerpo Anti-La/SS-B y manifestaciones clínicas como paratomegalia y purpura cutánea. Así como también un mayor compromiso articular, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, compromiso tiroideo y presencia de Anticuerpo Antinuclear, Factor Reumatoideo y Anticuerpo Anti-Ro/SS-A <sup>(89)</sup>.

### 7.3.- Factor Reumatoideo:

Es una inmunoglobulina IgM dirigida contra la fracción Fc de inmunoglobulinas IgG autologas circulantes. En la mayoría de estudios realizados en pacientes con SS, demuestran una positividad cerca al 50%. Son escasos los estudios que analizan la relación entre factor Reumatoideo y las manifestaciones clínicas, sin embargo Atkinson en 1992, reportó una relación significativa entre la presencia de Factor Reumatoideo y el flujo estimulado salival parotideo, otros autores relacionan la positividad del Factor Reumatoide con un mayor infiltrado linfocitario en la biopsia salival <sup>(7, 90,91)</sup>.

### 7.4.- Autoanticuerpos alfa Fodrina:

Alfa-fodrina es una proteína del citoesqueleto de órganos. Se trata de un dímero compuesto por una subunidad alfa y una subunidad beta. La red de actina y fodrina situada debajo de la membrana plasmática de las células secretoras, es importante para la alineación de las vesículas secretoras a la membrana plasmática durante los procesos de secretores. Durante la apoptosis el dímero alfa-fodrina se escinde en un producto kDa desglose 120, que se encuentra abundantemente en la glándula salival. Esta proteólisis de fodrina puede ser una consecuencia de la activación de la proteasa durante la apoptosis. El producto de la división de 120 kDa alfa-fodrina resultó ser un autoantígeno importante en la patogénesis de la respuesta autoinmune órgano-específica. Los estudios clínicos han señalado controversias, ya que unos sugieren que en pacientes con SS, la alfa fodrina está involucrada en la estimulación de las células T de sangre periférica, sin embargo, otros estudios, sugieren que su valor diagnóstico es limitado <sup>(92)</sup>.

Dentro de los estudios clínicos, Torsten (2003), estudió la prevalencia del anticuerpo alfa fodrin aplicando 2 criterios de clasificación del SS, el de San Diego y el Europeo, concluyendo que de 85 pacientes con SS, diagnosticados con el criterio de San Diego, 83% presentaban anticuerpo alfa fodrin y que de 51 pacientes con SS, diagnosticados con el criterio Europeo, 73% presentaban anticuerpo alfa fodrin, por lo que sugiere que el alfa fodrin es detectado en casi todos los sueros obtenidos en pacientes con SS <sup>(93)</sup>.

Otro estudio, en el mismo año, evaluó a 13 niños y a 11 personas adultas diagnosticadas según el criterio Europeo con SS, (tabla 9) en los cuales se obtuvo el siguiente resultado:

**Tabla 4. Prevalencia de la presencia de Autoanticuerpos Alfa fodrina en pacientes diagnosticados con SS**

<b>Serología</b>	<b>Niños</b>	<b>Adultos</b>
Anti-Ro/SS-A	61,5 %	63,6 %
Anti-La/SS-B	53,8 %	45,5 %
$\alpha$ fodrin IgA	53,8 %	45,5 %
$\alpha$ fodrin IgG	61,5%	81,8 %

Tomado de: Mohamed F (2003)

Observando que el Alfa Fodrin fue positivo en los pacientes con SS, que presentaban Anti-SS/A y Anti-SS/B negativo, por lo que sugieren que podría ser un marcador útil para el diagnóstico precoz del SS <sup>(94)</sup>.

Un estudio más reciente, evaluó a 89 pacientes diagnosticado según el criterio Americano Europeo con SS; 74 con SSp y 15 con SSs , 44 con artritis reumatoide, 41 con Lupus eritematoso sistémico y 59 sanos; (Tabla Nro. 10) presentándose el siguiente resultado:

**Tabla 5. Prevalencia de Autoanticuerpos Alfa Fodrina en pacientes diagnosticados con SS**

<b>Pacientes</b>	<b><math>\alpha</math> Fodrin</b>	<b>%</b>
74 SSp	54	73
15 SSs	6	40
44 A.R	13	30
41 L.E.S	18	20
59 Sanos	2	3

Tomado de: Él J, (2006)

Sugieren que la alfa Fodrina es una variable serológica del SS, que aparece en la primeras etapas de la enfermedad, lo que indica que es de utilidad para el diagnostico precoz del SS <sup>(95)</sup>.

Por otra parte, hay autores que se oponen a los criterios anteriores; uno de ellos, Nurant en el 2006, quien evaluó a 20 pacientes con SSp, 20 pacientes con SSs, 10 pacientes con artritis reumatoide y 10 pacientes con Lupus eritematoso sistémico, y 20 pacientes sanos; (Tabla 11) obteniendo los siguientes resultados:

**Tabla 6. Prevalencia de Alfa Fodrina circulantes y Autoanticuerpos en pacientes con SS**

<b>Serología</b>	<b>SSp</b>	<b>SSs (AR)</b>	<b>SSs (LES)</b>	<b>A.R</b>	<b>L.E.S</b>	<b>Sano s</b>
IgA $\alpha$ fodrin	20%	10%	20%	-	-	-
IgG $\alpha$ fodrin	10%	-	10%	-	-	-
Anti Ro/SS-A	55%	40%	90%			
Anti La/SS-B	20%	20%	20%			

Tomado de: Nurant (2006)

Sugieren que la alfa fodrina no contribuye con el diagnóstico del SS, mientras que Anti-SS/A y Anti-SS/B son útiles marcadores serológicos en el diagnóstico del SS <sup>(97)</sup>.

Un estudio reciente, de la Sociedad Reumatológica de la Comunidad de Madrid, evaluó a 128 pacientes diagnosticados con SS, según los criterios Europeos, de los cuales Sólo 7 pacientes presentaban alfa Fodrin, lo que sugieren, que son pocos frecuentes y que no parecen tener una asociación clínica particular <sup>(98)</sup>.

## 8.- TRATAMIENTO:

Debido a que la etiología del SS es desconocida, no existe actualmente terapia dirigida hacia su curación, los tratamientos que se han aplicado se orientan básicamente al control de síntomas, prevención de complicaciones y progresión de la enfermedad, tanto a nivel sistémico como a nivel local, pero los reumatólogos, los oftalmólogos y los odontólogos disponen de recursos que pueden aliviar notablemente los síntomas y limitar los efectos perjudiciales que puede ocasionar la sequedad crónica de los ojos y de la boca. (Tabla 11) <sup>(113)</sup>.

Los síntomas oculares pueden mejorar con medidas dirigidas a mantener la humedad en los ojos, entre las que se incluyen las siguientes: utilización de lágrimas artificiales, varias veces a lo largo del día, y humidificadores ambientales en la casa, por la mañana, después de levantarse, es útil poner un paño o gasas húmedas sobre los ojos, durante varios minutos, debe evitarse la evaporación de las lágrimas durante la noche, por lo que son útiles los ungüentos oculares y la utilización de gafas de natación ajustables, muchos pacientes toleran mal la luz del sol y mejoran utilizando lentes de sol y deben realizarse revisiones oftalmológicas periódicas.

El tratamiento de la xerostomía debe diseñarse para aliviar los síntomas y signos clínicos que produce esta hipofunción glandular <sup>(114)</sup>. La higiene bucal es indispensable para evitar las caries y las infecciones potenciales. Se aconseja cepillar los dientes tres veces al día, utilizando dentífricos especiales para bocas secas, enjuagar la boca con elixires ricos en flúor y evitar los alimentos o las bebidas con un alto contenido de azúcar. Lo ideal es que el dentista revise la boca cada 6 meses.

## **8.1.-TRATAMIENTO DE XEROSTOMIA EN SS:**

### **8.1.1.- Estimulación Local:**

El objetivo de este tratamiento consiste en aumentar la humedad de la mucosa bucal, estimulando los botones gustativos de la lengua, músculos masticatorios, nervios sensoriales de las mucosas y del periodonto <sup>(67)</sup>.

Dentro de los cuales se mencionan:

#### **8.1.1.1.- Estimulación Masticatoria:**

La masticación constituye el estímulo normal y fisiológico para aumentar el proceso de salivación <sup>(114)</sup>. Es recomendable para el paciente:

- Consumir alimentos para los cuales se requiera una vigorosa actividad masticatoria (zanahoria, celery, etc.)
- Utilizar gomas para masticar a base de xilitol, manitol y fosfato de calcio
- Mantener una semilla de oliva o de cereza en la boca

#### **8.1.1.2.- Estimulación Química:**

La utilización de ácido cítrico, así como de otras sustancias ácidas, se han usado para estimular la función glandular. Se presentan en tabletas y enjuagues al 2,5% saturado con fosfato de calcio son los más utilizados. El uso prolongado de este producto origina descalcificación y erosiones en el esmalte dentario, además de sensibilidad, lo cual ofrece el inconveniente a este procedimiento

<sup>(114)</sup>.

#### **8.1.1.3.- Estimulación Eléctrica:**

A través de un aparato denominado Salitron, el cual emite impulsos eléctricos sobre la superficie de la lengua y el paladar

aumentando el reflejo fisiológico salival <sup>(114)</sup>. Este aparato fué aceptado por la Federación de Drogas y Alimentos.

### **8.1.2. Uso de Saliva Artificial y Humectantes Bucales:**

Son usadas antes, durante y después de las comidas, la mayoría son compuestos de carboximetilcelulosa, hidroxixelulosa y mucina, deben tener un pH neutro y electrolitos de flúor, en general los pacientes los encuentran demasiado viscosos o no lo suficientemente viscoso <sup>(10)</sup>. En un ensayo clínico, se evaluó, la saliva artificial comercializada (Optimoist) en pacientes con SS, administrándola diariamente por 2 semanas; el 75% de los sujetos manifestaron un alivio mejor y duradero <sup>(102)</sup>, algunas salivas artificiales parecen prometedoras, así lo demuestra el estudio de la mucina en spray, la cual se utilizo en 39 pacientes con xerostomía, obteniéndose buenos resultados, ya que reduce la sensación de sequedad bucal y mejora las funciones orales. <sup>(115)</sup>.

### **8.1.3.- Estimulación Sistémica:**

#### **8.1.3.1.- Estimulantes de Secreción:**

Se han utilizado diferentes tipos de drogas que inducen un incremento en la secreción salival entre los cuales se puede mencionar: HCL de pilocarpina, HCL de Cevimeline, Anetoltritone

De estas drogas la más utilizada en el tratamiento de la hipofunción glandular es la Pilocarpina, es un agonista muscarinico colinérgico que actúa a nivel de los receptores muscarinico presentes en la membrana de la célula acinar. Se piensa que esta sustancia produce una vasodilatación y un incremento de la secreción de las glándulas exocrinas incluyendo las sudoríparas, salivales, lacrimales, etc. Así lo demuestran estudios realizados: Vivino en 1999, aplico 5 miligramos de pilocarpina 4 veces al día por 12 semanas, en 373 pacientes con SSp y SSs, observando un incremento de la tasa de flujo salival y mejoría en los síntomas de resequead ocular y oral <sup>(100)</sup>.

Rhodus en 1999, al aplicar 5mg de pilocarpina 3 veces al día por 6 semanas, observando un incremento del 75% en la secreción salival tanto estimulada como no estimulada en 18 pacientes con SS <sup>(10)</sup>. Sin embargo se han reportado efectos colaterales tales como: alteraciones del sistema cardiovascular, pulmonar y gastrointestinal; por lo que se debe limitar su uso en personas asmáticas, y pacientes con tratamiento de beta bloqueadores

Otro medicamento utilizado es Hidrocloruro de Cevimelina, estimulador de los subtipos de receptores muscarinicos, están localizados en las células acinares y ductales de las glándulas salivales y lagrimales, solamente actúa sobre el tejido acinar remanente sano, así lo demuestran varios estudios realizados: Shiozawa en el 2002, administro 30mg de hidroclorhidrato de cevimelina intraduodenal, 3 veces al día por 4 semanas, en ratones sanos y ratas autoinmunes, observándose un incremento del flujo salival <sup>(104)</sup>.

Nishinarita en el 2004, estudio 9 pacientes con SS que presentaban tos seca, mejoraron 8 de estos 9, y se observó aumento

de la secreción de la mucosa de las vías respiratorias, mejorando las condiciones secas bronquiales <sup>(105)</sup>.

Suzuki en el 2005, estudio el efecto de la civemelina sobre los diferentes componentes de la saliva humana (IgA, lisozimas, alfa amilasa), en 12 pacientes con SS y 14 pacientes sanos, en ambos grupos la tasa de flujo salival y las concentraciones de amilasa aumentaron, en cuanto a lisozima e IgA no se modificó <sup>(106)</sup>.

El anetol trithione, fue introducido en la terapia de la xerostomía en 1966, por su acción eficaz sobre los efectos en la secreción salival, conocido comercialmente como Sialor, pocos estudios han sido reportados en la literatura, uno de ellos el de Epstein en 1982, aplicó 50 mg de ANT durante dos semanas en pacientes con xerostomía producto del SS, observándose un incremento de la tasa de flujo salival. Otro estudio fue el de Santos en 1999, suministrando 75mg de ANT por 90 días, en pacientes con xerostomía inducida por SS, observándose un incremento en la tasa de flujo salival estimulada y no así en la tasa de flujo no estimulada <sup>(5,116)</sup>.

Sin embargo existen efectos colaterales observándose en este medicamento: dolores gastrointestinales, diarreas, flatulencias, estreñimiento.

#### 8.1.3.2.- Antiinflamatorios sistémicos:

(Rituximac) muestran mejoría en la evaluación subjetiva de los síntomas de xerostomía y xeroftalmia, pero sin cambios significativos en las pruebas objetivas, así lo demuestran varios estudios; realizados como el de Pijpe, Gottenberg en el 2005, y Seror en el 2007 <sup>(108, 109,110)</sup>.

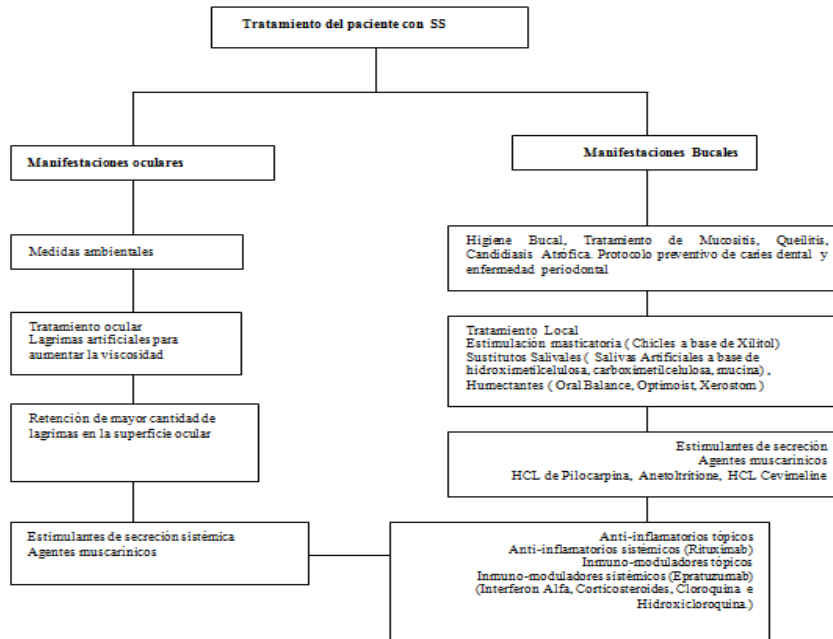
#### 8.1.3.3.- Fármacos Inmunomoduladores:

- Hidroxiclороquina: se le conoce también con el nombre comercial de Plaquinol, es una terapia reconocida para los pacientes con SSp, y los datos de la mayoría de los estudios han indicado que resultados con esta terapia mejora los marcadores inmunológicos de la enfermedad, además de mejorar la tasa de flujo salival. Dentro de los estudios realizados se encontraron en 1996 a Fox, que utilizó hidroxiclороquina de 6 a 7 mg/kg/día en 50 pacientes con SS, observando una disminución del 50% a 60 % de los síntomas de sequedad ocular y bucal, además de un incremento de la tasa de flujo salival, en 1999 Tishler, uso 200mg al día de hidroxiclороquina en 14 pacientes con SS, observando una reducción de los marcadores inflamatorios salivales <sup>(111,112)</sup>.

- Interferon Alfa: Recientemente se ha ensayado el uso de interferon alfa por vía oral, 150 UI por 12 semanas, para el tratamiento de la xerostomía del SS, mejorando la producción salival y la disminución de las molestias de xerostomía sin causar importantes efectos adversos <sup>(99)</sup>.

En caso de complicaciones graves, especialmente vasculitis, pueden en la evaluación necesitarse dosis altas de corticoides y medicamentos inmunosupresores, como azatioprina o ciclofosfamida.

**Figura 17. Tratamiento del SS**



Tomado de: Felberg y Correa. Arq Bras Oftalmol. (2006)

## **II.- MATERIAL Y METODO:**

El presente estudio se realizó tomando como referencia la información presente en las Historias Clínicas de pacientes con xerostomía y patologías Buceo Maxilofaciales, provenientes del Laboratorio Central de Histopatología Bucal "Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V

### **METODOS:**

La presente investigación posee un diseño de carácter transversal, descriptivo, retrospectivo y exploratorio

Se evaluaron 6500 Historias Clínicas de pacientes con xerostomía y patologías Buceo Maxilofaciales, provenientes del Laboratorio Central de Histopatología Bucal "Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V, desde 1995 hasta 2010. Del universo total de historias se seleccionaron 100 historias clínicas, las cuales tenían información registrada como: xerostomía, xeroftalmia, pruebas serológicas, gammagrafías, biopsia de glándula salival labial, tasa de flujo salival no estimulado (ANEXO 1), toda esta información obtenida con el fin de diagnosticar el SS según el criterio de diagnóstico Americano Europeo

La recolección de datos fue realizada a través historias clínicas de pacientes con xerostomía y patologías Buceo Maxilofaciales, donde se analizaron las siguientes variables: edad, género, xerostomía,

xerofthalmia, signos oculares, características histopatológicas, alteraciones de las glándulas salivales, autoanticuerpos, enfermedades sistémicas. Posteriormente se efectuó la codificación de cada una de las variables de los casos estudiados, en el periodo 1995 – 2010 en una tabla mediante el programa Excel (ANEXO 2)

Los datos obtenidos se registraron mediante tablas y figuras relacionadas con las variables. El análisis de los mismos se llevo a cabo a través de cifras absolutas y relativas. Además, al analizar los resultados, se utilizaron medidas de tendencia central, frecuencias, promedios y porcentaje.

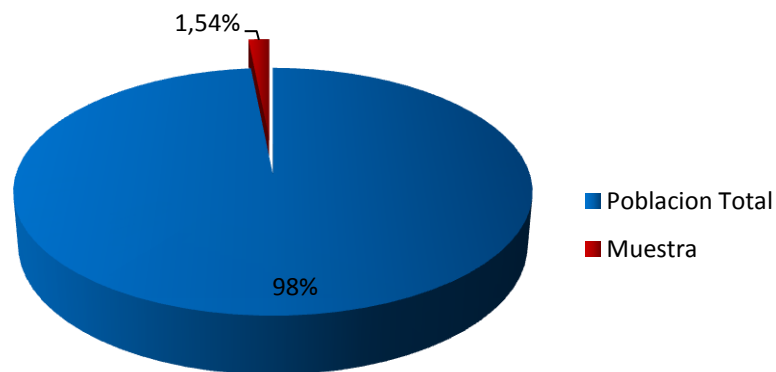
Se hizo uso también del Método correlación de dos variables de Spearman  $p < 0,05$ , para medir el grado de asociación entre estas variables.

### III.- RESULTADOS

#### 1.- Distribución de casos diagnosticados con SS con respecto a la población total

En esta investigación fueron estudiados 100 pacientes con diagnóstico definitivo de SS, lo que representa el 1,54% casos, de un total de 6500 (100%) pacientes con xerostomía y patologías Buco Maxilofaciales, provenientes del Laboratorio Central de Histopatología Bucal "Dr. Pedro Tinoco" Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V, en la ciudad de Caracas, en el periodo 1995- 2010. (Fig.18)

Figura 18. Distribución de casos diagnosticados con SS con respecto a la población total



Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

#### 2- Distribución de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo a los Grupos de Edad

En la muestra observada se encontró que la edad promedio fue de 45,8 años, la desviación típica fue de 18,59, con una edad mínima de 5 años y máxima de 83 años..

Como puede notarse en la tabla 12, en cuanto a la distribución del SS de acuerdo a grupos de edad, se encontraron 36/94 casos (38,2%) correspondiente a las edades de 51 a 70 años, siendo el grupo más numeroso; seguido del grupo de 31 a 50 años con 32/94 casos (34,3%); como tercer grupo se reportaron 14/94 casos (14,8%) entre 11 a 30 años; seguido del grupo de los mayores de 71 años con 8/94 casos (8,5%) y el grupo con menor número de casos fue el correspondientes a menores de 10 años con 4/94 casos (4,2%)

**Tabla 7. Distribución de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo al Grupo de Edad**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>Válidos</b>	< de 10 años	4	4,2	4,2
	11 a 30 años	14	14,8	19,0
	31 a 50 años	32	34,3	53,3
	51 a 70 años	36	38,2	91,5
	> de 71 años	8	8,5	100,0
	Total	94	100	

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### 3.- Distribución de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo al Género

En la muestra estudiada 92/100 casos (92%) correspondieron al género femenino, mientras que 8/100 casos (8%), corresponden al género masculino. (Tabla 13)

**Tabla 8. Distribución de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo al Género**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	Femenino	92	92,0	92,0
	Masculino	8	8,0	100,0
	Total	100	100	

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### 4.- Distribución del SS según los Criterios de Diagnóstico

Se pudo comprobar que de 94 pacientes, 39 casos fueron diagnosticados como SSp, representando un 41,4%; 48 casos fueron diagnosticados como SSs, representando un 51,2% y 7 casos fueron diagnosticados como SS probables, representando un 7,4%. (Tabla 14)

**Tabla 9. Distribución del SS según los Criterios de Diagnóstico**

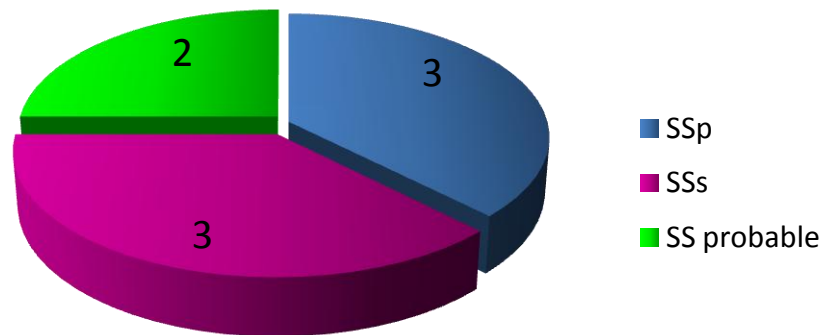
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje Acumulado</b>
<b>Válidos</b>	SSp	39	41,4	41,4
	SSs	48	51,2	92,6
	SS probable	7	7,4	100,0
	Total	94	100,0	

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

**- Distribución del SS Juvenil con respecto a la población total**

Cabe destacar que 8/100 (8%) casos fueron diagnosticados en menores de 16 años, de los cuales 3/8 (37,5%) casos fueron diagnosticados como SSp, 3/8 (37,5%) casos como SSs y 2/8 (25%) como SS probable. (Figura 19)

**Figura 19. Distribución del SS Juvenil con respecto a la población total**



Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### **5.- Distribución del SS según los criterios de Diagnóstico y el Grupo de Edad**

En la muestra estudiada se observó que el SSs se presentó con mayor frecuencia en el grupo etario de los 51 a 70 años; seguido del SSp en donde se observó con mayor frecuencia el grupo de edad de los 31 a 50 años, el SS probable se evidenció en 7 casos de los cuales 2 pertenecieron al grupo de menos de 10 años y los restantes al grupo de mayores de 71 años. (Tabla 15)

**Tabla 10. Distribución del SS según los criterios de diagnóstico y el grupo de edad**

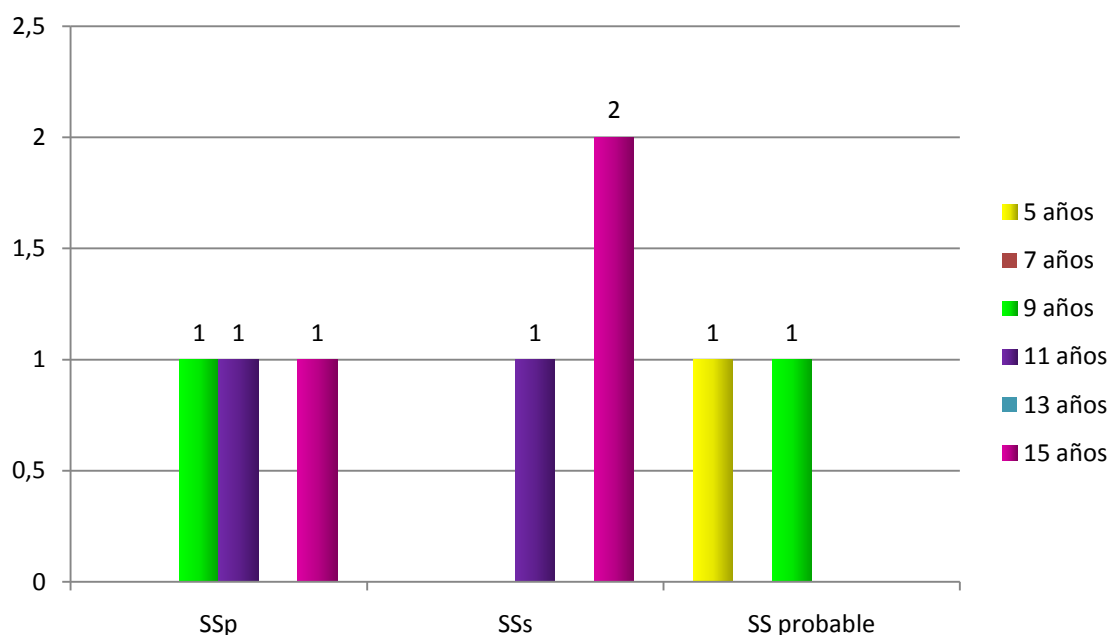
		<b>Diagnóstico</b>			
		<b>SSp</b>	<b>SSs</b>	<b>SS probable</b>	<b>Total</b>
<b>Rangos</b>	< de 10 años	1	1	2	4
<b>etarios</b>	11 a 30 años	14	0	0	14
	31 a 50 años	24	8	0	32
	51 a 70 años	0	36	0	36
	> de 71 años	0	3	5	8
	<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>48</b>	<b>7</b>	<b>94</b>

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

**- Distribución del SS juvenil según los criterios de diagnóstico y el grupo de edad**

Los casos de SS juvenil se presentaron entre 5 y 15 años, y no se observó predominio en cuanto al rango de edad con respecto a los criterios de diagnóstico del SS, encontrándose 3/8 casos de SSp en edades comprendidas entre los 7,11 y 15 años; mientras que para el SSs se encontraron 3/8 casos de los cuales 1/3 es de 11 años y 2/3 de 15 años; y para el SS probable se encontraron 2 casos 1 de 5 años y otro de 15 años.(Figura 20)

**Figura 20. Distribución del SS Juvenil según los criterios de diagnóstico y el grupo de edad**



Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

## **6.- Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Síntomas Bucales:**

La xerostomía fue el síntoma principal reportado, ya que se pudo comprobar que de 100 pacientes, 78 la referían, 75/78 casos (96,2%), respondieron positivamente en la historia clínica realizada siguiendo el protocolo específico para pacientes con xerostomía y 3/78 casos (3,8%) respondieron negativamente, es decir, que no referían xerostomía. (Tabla 16)

**Tabla 11. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Síntomas Bucales (Xerostomia)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>Válidos</b>	Si	75	96,2	96,2
	No	3	3,8	100,0
<b>Total</b>		<b>78</b>		

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

**7.- Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Síntomas Oculares:**

Se pudo comprobar que de 100 pacientes, 73 referían síntomas oculares (Xeroftalmia), 65/73 casos (89%), respondieron positivamente a la presencia de "Ojo seco" en la historia clínica, y 8/73 casos (11%) respondieron negativamente, es decir, no referían xeroftalmia. (Tabla 17)

**Tabla 12. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Síntomas Oculares (Xeroftalmia)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<b>Válidos</b>	Si	65	89,0	89,0
	No	8	11,0	100,0
	total	73	100,0	

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

## **8- Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Autoanticuerpos circulantes en suero**

### 8.1.- Autoanticuerpos Anti SS-A/Ro y anti SS-B/La:

Se pudo evidenciar que de 100 pacientes, 41 presentaban Anti SS-A/Ro circulante en suero, siendo positivos 14/41 casos (34,1%) y 27/41 casos fueron negativos (65,9%); mientras que 39/100 para Anti SS-B/La de los cuales 14/39 (35,9%) casos fueron positivos y 25/39 casos fueron negativos (64,1%). (Tabla 18)

**Tabla 13. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Autoanticuerpos Anti SS-A/Ro y Anti SS-B/La**

		Anti SS-A/Ro		Anti SS-B/La	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Validos</b>	Negativo	27	65,9	25	64,1
	Positivo	14	34,1	14	35,9
	Total	41	100,0	39	100,0

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### 8.2.- Anticuerpos Antinucleares (A.N.A) y Factor Reumatoide (F.R)

Se pudo demostrar que de 100 pacientes ,a 32 se le realizaron la prueba de Anticuerpos A.N.A, siendo estos positivos en 18/32 casos (56,23%) y en 14/32 casos fueron negativos (43,8%); mientras que para el F.R, 30 casos se realizaron esta prueba, siendo positivos 19/30 casos (63,3%) y 11/30 casos fueron negativos (36,7%). (Tabla 19)

**Tabla 14. Porcentaje de pacientes diagnosticados con SS que presentaron Anticuerpos Antinucleares (A.N.A) y Factor reumatoide (F.R)**

		A.N.A		F.R	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Validos</b>	Negativo	14	43,8	11	36,7
	Positivo	18	56,2	19	63,3
Total		32	100,0	30	100,0

Fuente: Laboratorio Central Histopatología Bucal, Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### **9.- Enfermedades Autoinmunes Asociadas en los pacientes diagnosticados con SS**

La tabla 20 representa la distribución de las enfermedades autoinmunes asociadas evidenciándose en 38/100 pacientes, siendo la artritis rematoidea la primera asociación encontrada en 25/38 casos lo que representó el 65,8%; seguido del Lupus eritematoso sistémico como la segunda asociación encontrada en 8/38 casos lo que representó el 21,1%, la tiroiditis representó el 10,5% con 4/38 casos y la Esclerosis sistémica progresiva con Sólo 1 caso (2,6%). (Tabla 20)

**Tabla 15. Enfermedades Autoinmunes asociadas en pacientes diagnosticados con SS**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje Acumulado</b>
<b>Válidos</b>	25	65,8	65,8
Lupus eritematoso sistémico	8	21,1	86,9
Tiroiditis	4	10,5	97,4
Esclerosis sistémica progresiva	1	2,6	100,0
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### **10.- Distribución y porcentaje de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo al Número de Focos linfocíticos por campo**

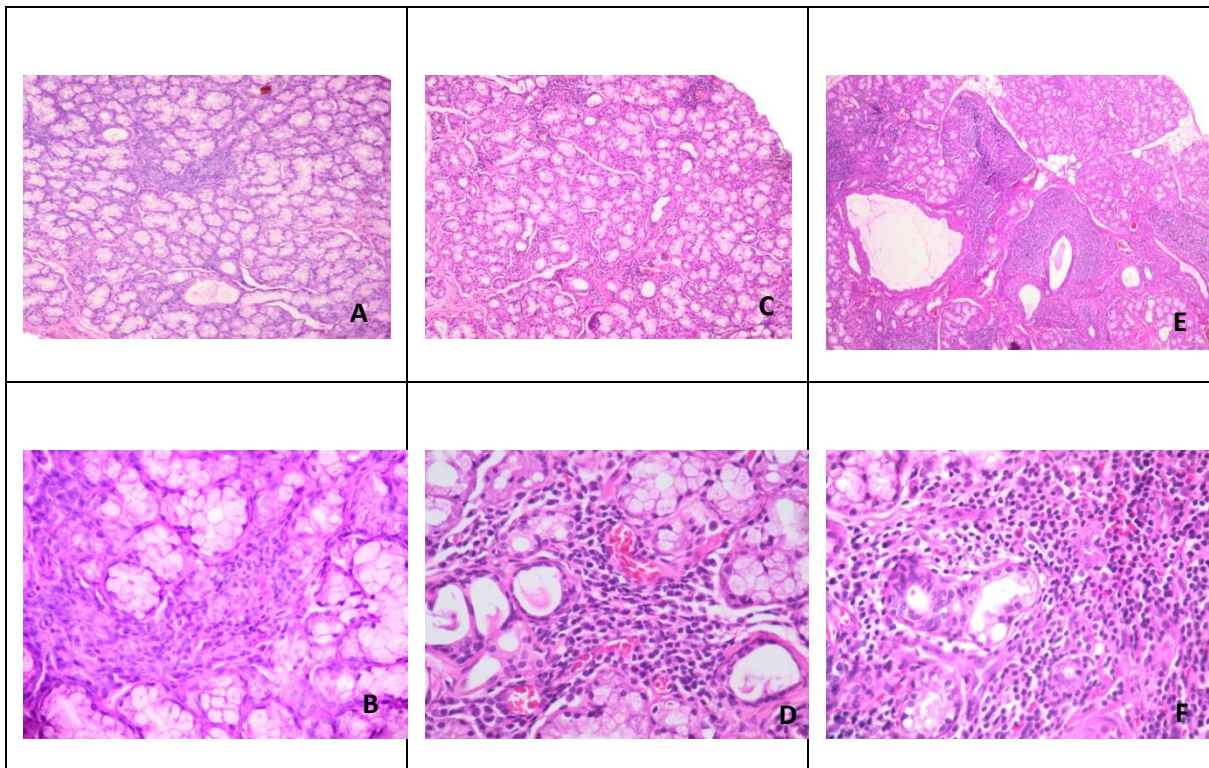
De un total de 100 pacientes, 74 se realizaron biopsia de glándulas salivales menores accesorias de labio. Como estándar de oro para el diagnóstico de SS. Mediante la observación de 50 células linfocítica (1foco) por campo de observación (4mm<sup>2</sup>); en este estudio se observó 1 foco en sólo 3 casos representando un 4,1%, en 4 casos 2 focos representando un 5,4%, 7 casos 3 focos representando un 9,5%, 46 casos 4 focos representando un 62,2%, y 14 casos 5 focos representando un 18,9%.(Tabla 21)

**Tabla 16. Distribución y porcentaje de pacientes diagnosticados con SS de acuerdo al Número de Focos linfocíticos por campo**

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje Acumulado</b>
<b>Válidos</b>	1 Foco	3	4,1	4,1
	2 Focos	4	5,4	9,5
	3 Focos	7	9,5	18,9
	4 Focos	46	62,2	81,1
	5 Focos	14	18,9	100,0
	Total	74	100,0	

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

**Figura 21. Aspectos histopatológicos de la biopsia de glándulas salivales menores de pacientes diagnosticados con SS**



Aspecto histopatológico del SS, A y B de 1 foco por campo a menor y mayor aumento; C y D de 4 focos por campo a menor y mayor aumento; E y F de 5 campo por foco a menor y mayor aumento. Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal "Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### **11- Frecuencia de pacientes diagnosticados con SS positivos y negativos al Test de Schirmer**

Se pudo comprobar que de 100 pacientes, 18 presentaron resultados del test de Schirmer, siendo positivos 13/18 casos (72,2%) y 5 casos fueron negativos a la prueba lo que representó el 27, 8%. (Tabla 22)

**Tabla 17. Frecuencia de pacientes diagnosticados con SS positivos y negativos al Test de Schirmer**

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje Acumulado</b>
<b>Válidos</b>	Positivo	13	72,2	72,2
	Negativo	5	27,8	100,0
	<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

**12- Frecuencia de pacientes diagnosticados con SS positivos y negativos a la prueba de Rosa de Bengala**

Se pudo demostrar que de 100 pacientes, 16 casos presentaban resultados a prueba, siendo positivas en 10/16 casos lo que representó el 62,5% y 6/16 casos negativos, lo que representó el 37,5%. (Tabla 23)

**Tabla 18. Frecuencia de pacientes diagnosticados con SS positivos y negativos a la prueba de Rosa de Bengala**

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje Acumulado</b>
<b>Válidos</b>	Positivo	10	62,5	62,5
	Negativo	6	37,5	100,0
	<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### **13.- Funcionalidad de Glándulas Salivales en pacientes diagnosticados con SS:**

#### **13.1.- Captación y Vaciamiento por Gammagrafía (Tc99) en pacientes diagnosticados con SS:**

##### 13.1.1.- Glándula Parótida

Se pudo comprobar que 33/100 casos presentaban gammagrafía de Glándula Parótida, observándose alteraciones a nivel de la captación en 16/33 casos (48,5%), de los cuales 6/16 casos (18,2%) presentaron alteraciones en ambas glándulas, otros 6/16 casos (18,2%) con predominio en la glándula del lado izquierdo y 4/16 casos (12,1%) en la glándula del lado derecho y 17/33 casos se observaron sin alteración en la captación (51,5%). (Tabla 24)

Así mismo, se pudo comprobar que 31/100 casos presentaban gammagrafía de Glándula Parótida, observándose alteraciones a nivel del vaciamiento o excreción en 19/31 casos (61,3%), de los cuales 10/19 casos (32,5%) presentaron alteraciones en ambas glándulas, otros 5/19 casos (16,1%) con predominio en la glándula del lado derecho y 4/19 casos (12,9%) en la glándula del lado izquierdo y 12/31 casos se observaron sin alteración en el vaciamiento o excreción (51,5%). (Tabla 24)

**Tabla 19. Funcionalidad de la Glándula Parótida en pacientes diagnosticados con SS según la Captación y Vaciamiento con Tc99**

		Captación		Vaciamiento	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Válidos</b>	Normal	17	51,5	12	38,7
	Izquierda	6	18,2	4	32,3
	Derecha	4	12,1	5	16,1
	Ambas	6	18,2	10	12,9
	Total	33	100,0	31	100,0

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### 13.1.2.- Glándula Submandibular:

Se pudo comprobar que 30/100 casos presentaban gammagrafía de Glándulas Submandibular, observándose alteraciones a nivel de la captación en 12/30 casos, lo que representa el 40%, de los cuales 8/12 casos (26,7%) presentaron alteraciones en ambas glándulas, otros 3/12 casos (10%) con predominio en la glándula del lado izquierdo y 1/12 caso (3,3%) en la glándula del lado derecho y 18/30 casos sin alteración en la captación (60%). (Tabla 25)

Así mismo, se pudo comprobar que 27/100 casos presentaban gammagrafía de Glándula Submandibular, observándose alteraciones a nivel del vaciamiento o excreción en 12/27 casos (44,4%), de los cuales 7/12 casos (25,9%) presentaron alteraciones en ambas glándulas, otros 3/12 casos (11,1%) con predominio en la glándula

del lado izquierdo y 2/12 casos (7,4%) en la glándula del lado derecho y 15/27 casos se observaron sin alteración en el vaciamiento o excreción (51,5%). (Tabla 25)

**Tabla 20. Funcionalidad de la Glándula Submandibular en pacientes diagnosticados con SS según la Captación y Vaciamiento por Tc99**

		Captación		Vaciamiento	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Válidos</b>	Normal	18	60,0	15	55,6
	Izquierda	3	10,0	3	11,1
	Derecha	1	3,3	2	7,4
	Ambas	8	26,7	7	25,9
	Total	30	100,0	27	100,0

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### 13.1.3.- Glándula Sublingual:

Se pudo comprobar que 19/100 casos presentaban gammagrafía de Glándulas Sublingual, observándose alteraciones a nivel de la captación en 4/19 casos (21,1%), de los cuales 3/4 casos (15,8%) presentaron alteraciones en ambas glándulas y 1/4 casos (5,3%) con predominio en la glándula del lado izquierdo y 15/19 (78,9%) casos sin alteración en la captación. (Tabla 26)

Así mismo, se pudo comprobar que 19/100 casos presentaban gammagrafía de Glándula Sublingual, observándose alteraciones a nivel del vaciamiento o excreción en 6/19 casos (31,6%), de los cuales 4/6 casos (21,1%) presentaron alteraciones en ambas glándulas y 2/6 casos (10,5%) en la glándula del lado izquierdo y 13/19 casos se observaron sin alteración en el vaciamiento o excreción (68,4%). (Tabla 26)

**Tabla 21. Funcionalidad de la Glándula Sublingual en pacientes diagnosticados con SS según la Captación y Vaciamiento con Tc99**

		Captación		Vaciamiento	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<b>Válidos</b>	Normal	15	78,9	13	68,4
	Izquierda	1	5,3	2	10,5
	Derecha	0	0,0	0	0,0
	Ambas	3	15,8	4	21,1
	Total	19	100,0	19	100,0

Fuente: Laboratorio Central de histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### **13.2.- Tasa de Flujo Salival en pacientes diagnosticados con SS:**

En cuanto a la tasa de flujo salival en 38/100 casos evaluados por Sialometría reportados en las historias clínicas, se observó una tasa de flujo salival en reposo disminuida en 20/38 casos que corresponden al 52,6%, y la tasa de flujo salival estimulado mediante masticación de tiras de parafina, observándose disminuida en 32/38 (84,2%). (Tabla 27)

**Tabla 22. Tasa de Flujo Salival en pacientes diagnosticados con SS**

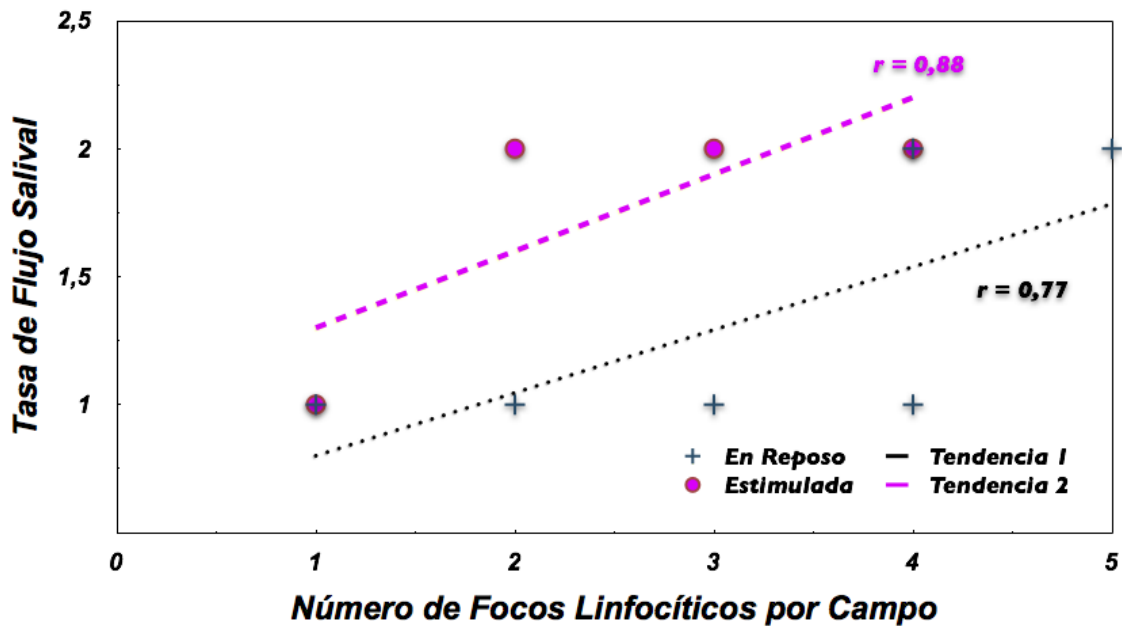
		Tasa de flujo salival en reposo		Tasa de flujo salival Estimulado	
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Disminuido	20	52,6	32	84,2
	Normal	18	47,4	6	15,8
	Total	38	100,0	38	100,0

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

#### **14.- Correlación entre el Número de Focos Linfocíticos por campo y la Tasa de Flujo Salival en pacientes diagnosticados con SS**

La Figura 22 representa la correlación entre la tasa de flujo salival tanto en reposo como estimulada y la presencia de focos linfocíticos por campo; al aplicar la prueba de correlación de Ro Sperman, se pudo observar una relación positiva entre las 2 variables estudiadas ( $r=0,77$ ;  $p < 0,05$  para la tasa de flujo salival en reposo y  $r=0,88$ ;  $p < 0,05$  para la tasa de flujo salival estimulado)

**Figura 22. Correlación entre el Número de focos linfocíticos por campo y la Tasa de Flujo Salival en Reposo y estimulada en pacientes diagnosticados con SS**



Valores de Tasa Flujo salival: 1 normal y 2 disminuido

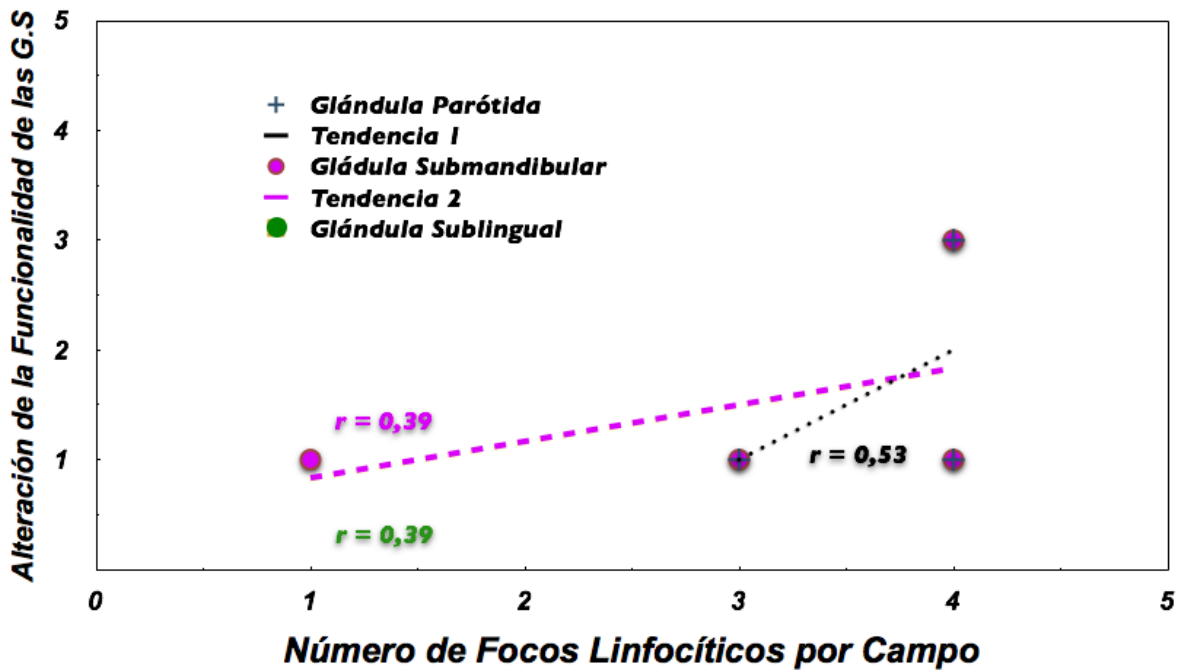
Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

### **15.- Correlación entre el Número de Focos Linfocíticos por campo y la Alteración de la Funcionalidad de Glándulas Salivales en pacientes diagnosticados con SS**

La Figura 23 representa la correlación entre la presencia de focos linfocítico por campo y la alteración en la captación con Tc99 de las glándula salivales (Parótida, Submandibular y sublingual); al aplicar la prueba de correlación de Ro Sperman, se pudo observar que el coeficiente de correlación es bajo ( $r=0,53$  para la glándula

parótida,  $r=0,39$  para la glándula Submandibular y  $r=0,39$  para la glándula sublingual)

**Figura 23. Correlación entre el Número de focos linfocíticos por campo y alteración en la captación con Tc99 en la funcionalidad de la Glándula Salivales en pacientes diagnosticados con SS**



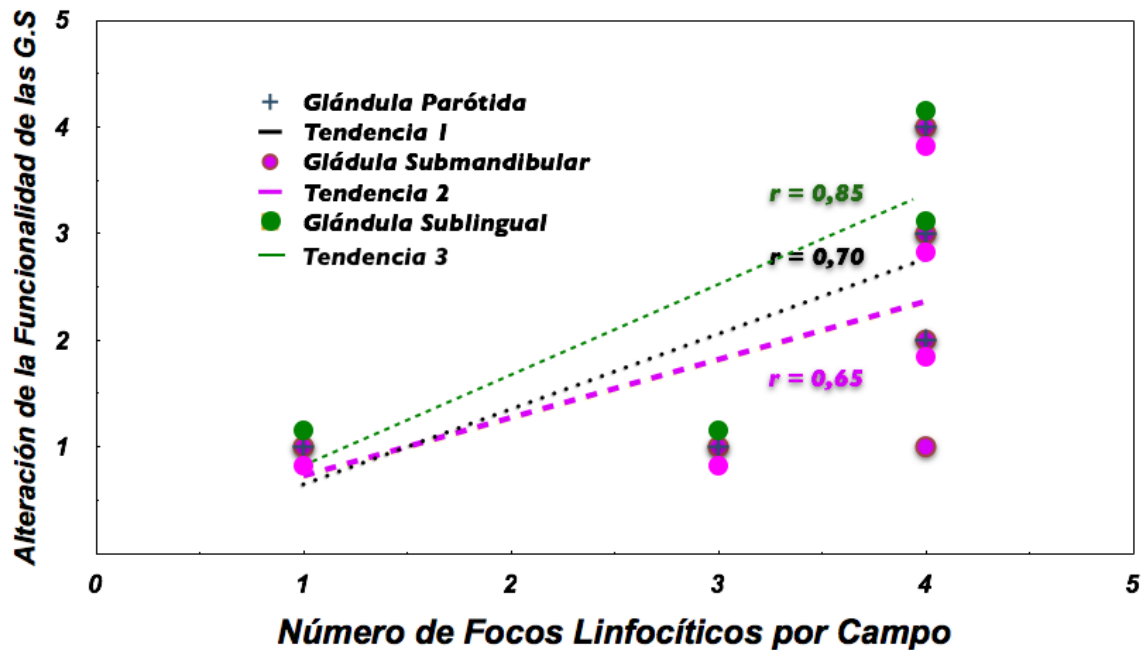
Valores de la Captación de Glándulas salivales: 1 normal, 2 captación del lado derecho anormal, 3 captación del lado izquierdo anormal y 4 captación en ambas glándulas anormal

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

La Figura 24 representa la correlación entre la presencia de focos linfocíticos por campo y alteración en el vaciamiento con Tc99 en las Glándula salivales (Parótida, Submandibular y sublingual); al aplicar la prueba de correlación de Ro Spermán, se pudo observar

una relación positiva entre las 2 variables analizadas (siendo  $r=0,70$ ;  $p < 0,05$  para la glándula parótida,  $r=0,65$ ;  $p < 0,05$  para la glándula submandibular y  $r=0,85$ ;  $p < 0,05$  para la glándula sublingual)

**Figura 24. Correlación entre el Número de focos linfocíticos por campo y alteración en el Vaciamiento con Tc99 en la funcionalidad de la Glándula Salivales en pacientes diagnosticados con SS**



Valores de Vaciamiento de Glándulas salivales: 1 normal, 2 vaciamiento del lado derecho anormal, 3 vaciamiento del lado izquierdo anormal y 4 vaciamiento en ambas glándulas anormal

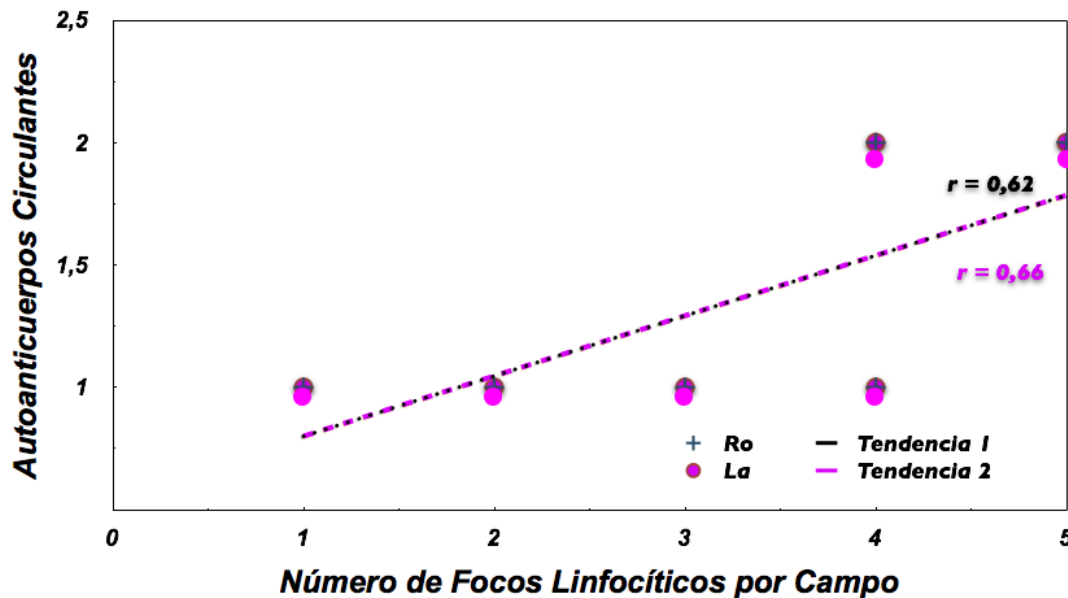
Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

## 16.- Correlación entre el Número de Focos linfocíticos por campo y presencia Autoanticuerpos circulantes en suero

La Figura 25 representa la correlación entre la presencia de focos linfocíticos por campo y la presencia de autoanticuerpos anti

SS-A/Ro y anti SS-B/La circulantes en suero; al aplicar la prueba de correlación de Ro Spermán, se pudo observar que el coeficiente de correlación es bajo ( $r=0,62$  para anti SS-A/Ro y  $r=0,66$  para anti SS-B/La)

**Figura 25. Correlación entre el Número de focos linfocíticos por campo y presencia de Autoanticuerpos Anti SS-A/Ro y anti SS-B/La circulante en pacientes diagnosticados con SS**

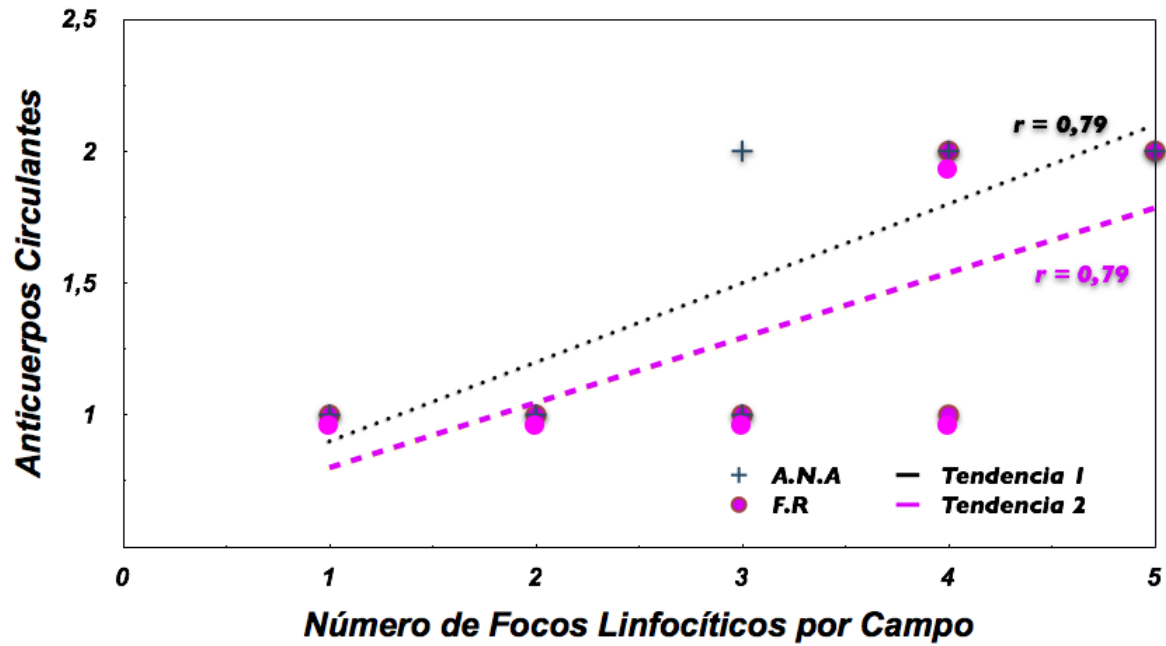


Valores de Autoanticuerpos: 1 negativo y 2 positivo

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 201

La Figura 26 representa la correlación entre la presencia de focos linfocíticos por campo y la presencia de anticuerpos antinucleares (A.N.A) y factor reumatoideo (F.R) circulantes en suero; al aplicar la prueba de correlación de Ro Spermán, se pudo observar positividad entre las 2 variables estudiadas ( $r=0,79$ ;  $p < 0,05$  para A.N.A y  $r=0,79$ ;  $p < 0,05$  para F.R)

Figura 26. Correlación entre el Número de focos linfocíticos por campo y Anticuerpos Antinucleares (A.N.A) y Factor reumatoideo (F.R) circulante en pacientes diagnosticados con SS



Valores de anticuerpos: 1 negativo y 2 positivo

Fuente: Laboratorio Central de Histopatología Bucal " Dr. Pedro Tinoco", Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la U.C.V durante el periodo 1995- 2010

#### IV.- DISCUSION

El SS es una exocrinopatía autoinmune caracterizada por la inflamación de glándulas exocrinas, principalmente salivales y lagrimales principalmente; <sup>43, 35,19</sup> cuyos síntomas característicos son boca y ojos secos, están asociados con infiltrado linfocítico en ambas glándulas <sup>44, 41,13.</sup>

Su etiología es aún desconocida, pero se sugieren factores desencadenantes que actúan sobre un individuo genéticamente predispuesto o susceptible, activando mecanismos inflamatorios, los cuales se transforman en lesiones exocrinas. El trastorno inmunológico esta dado por la hiperactividad de los linfocitos B, por la producción de múltiples autoanticuerpos y la pérdida de tolerancia inmunológica. Esta exocrinopatía autoinmune tiene lugar en dos fases; detonante no inmunológico, representado por infecciones virales, ya que ellos poseen un mimetismo molecular con las proteínas del hospedero, por lo que las glándulas salivales son el principal tejido afectado además de ser el sitio de latencia de cierto número de agentes virales. Y la otra fase es la autoagresión del sistema inmunológico, las glándulas salivales, precisamente son el tejido blanco a destruir. <sup>46, 51,62</sup>

Algunos estudios reportan que la frecuencia del SS en la población general oscila entre el 0,16% al 3,30%. El presente trabajo representa el primer estudio de series de casos diagnosticados con SS en la población venezolana, obteniendo una frecuencia de 1,54%, datos similares a los obtenidos por Kabasakal y col. <sup>(36)</sup> con 1,56% así como Haugen y col. <sup>(40)</sup> con 1,40%; sin embargo se han reportado resultados que difieren con la presente investigación como los

descritos por Zhang y col. <sup>(33)</sup> en donde la prevalencia se observó en menor porcentaje 0,77% y 0,33%, Dafni y col. <sup>(34)</sup> con 0,60%, Tomsic y col. <sup>(35)</sup> con 0,60%, Alamos y col. <sup>(43)</sup> con 0,09%; cabe destacar que existen estudios con mayor porcentaje de prevalencia que varían entre 4,8 a 13,3% ; como Drosos y col. <sup>(38)</sup> con 4,8%, Thomas y col. <sup>(13)</sup> con 3,30% y Sánchez y col. <sup>(44)</sup> con 13,3%.Las diferencias encontradas entre los diferentes estudios podrían deberse a las diversas metodologías y a los criterios de clasificación utilizados.

En SS puede manifestarse a cualquier edad, pero el grupo más susceptible y frecuente esta comprendido entre los 40 a 50 años; sin embargo el presente análisis difiere de estos resultados, ya que el porcentaje mayor se presentó en pacientes entre los 51 a 70 años (37,7%), similar a los de Pillemer y col. <sup>(41)</sup>, donde el mayor porcentaje de su muestra fue de 26,42% en individuos de 55 a 64 años, pero otros estudios refieren resultados con frecuencia inferior a la reportada, como el estudio de Kabasakal y col. <sup>(36)</sup>, en donde el grupo con mayor porcentaje fue entre los 25 a 34 años con un 26,6%. Esto esta en relación con el género ya que las mujeres son más propensas a presentar SS, debido, entre otras causas, a factores hormonales como la menopausia y posmenopausia, evento natural que ocurre normalmente entre los 45 y 55 años de edad

El SS puede afectar principalmente mujeres, cabe destacar que este predominio femenino se encuentra reportado en toda la literatura. En el presente estudio el 92% correspondió al género femenino, (92/100), mientras que 8/100 (8%) de los casos restantes, correspondieron al género masculino. Datos similares a los resultados obtenidos en el estudio previo realizado en una población

Venezolana, realizado por Arias y col. <sup>(32)</sup>, en el Hospital Universitario de Caracas, en donde el 96% de los casos fueron pertenecientes al género femenino y el 4% al género masculino. Así mismo en el estudio de Cañas y col. <sup>(45)</sup> en Colombia, el 97,3% correspondieron al género femenino y el 2,3% restante corresponde al género masculino. Otros estudios arrojan un porcentaje mayor en mujeres, pero en comparación con esta investigación son de menor proporción, tales como los descritos por Thomas y col. <sup>(13)</sup> en donde el porcentaje para el género femenino es de 73% y 27% para el género masculino, o el de Sánchez y col. <sup>(44)</sup> en donde el 79% pertenecieron al género femenino y el 21% al género masculino. Esto podría ser porque son las que más acuden a la consulta y por ende a los tratamientos, y además se infiere que, las hormonas reproductivas pueden jugar un papel importante. Aunque los estudios han demostrado que los niveles de estrógeno y progesterona difieren poco entre las mujeres con SS y las que no lo presentan; sin embargo, los niveles de prolactina se encuentran en mayor proporción en las mujeres con SS.

El SS se caracteriza por la triada de la queratoconjuntivitis seca, xerostomía y un trastorno de tejido conectivo. Clínicamente, el SSp se manifiesta por la afección ocular y un grado de disfunción de las glándulas salivales. Clínicamente, el SSs se manifiesta con queratoconjuntivitis seca o xerostomía, en presencia de una enfermedad sistémica diagnosticada del tejido conjuntivo. Un estudio Brasileño <sup>(19)</sup> reporta que el SSp (65,4%) se presenta en mayor porcentaje que el SSs (34,6%), estos datos difieren con la presente investigación, donde el mayor porcentaje de la enfermedad se reportó en el SSs en un 51,2% y 41,4% en el SSp, resultados similares fueron reportados por Sánchez y col. <sup>(44)</sup>. Esta diferencia entre los estudios observados se debe a que en la presente investigación se

observó un alto porcentaje de pacientes con artritis reumatoide, como enfermedad autoinmune asociada más frecuente, lo que se relaciona además con la serología positiva para A.N.A y F.R.

El SS probable, categoría destacada a partir del 2002 representó el 7,4% en esta investigación, lo cual difiere de los estudios previos en esta enfermedad, tal como el de Arias y col. <sup>(32)</sup> donde se obtuvo un 11% y Dafni y col. <sup>(34)</sup> donde se observó un 2,99%. esto claramente se expresa por la diferencia en los criterios de diagnóstico utilizado.

Existen escasos estudios de SS Juvenil, cabe destacar que en el presente trabajo se presentaron 8 casos, entre los 5 y 15 años, 3 con SSp, 3 con SSs y 2 con SS probable, lo cual discrepa con otros estudios como el de Nikitakis y col. <sup>(15)</sup> y Civilibal y col. <sup>(17)</sup>, donde evaluaron 1 caso, cada uno respectivamente diagnosticados como SSp, o el de Cimaz y col. <sup>(16)</sup>, donde evaluaron 40 pacientes pediátricos entre 9 y 12 años diagnosticados solamente SSp; esto refleja los escasos estudios en este grupo etario. Sin embargo, los presentes estudios son muy pobres lo que no nos permite establecer ninguna conclusión en este grupo etario.

Las manifestaciones más relevantes son a nivel ocular y bucal con el desarrollo de síntomas y signos relacionados con la hiposecreción de lágrima y saliva. En la presente investigación el 96,2% y 89 % respectivamente presentaban esta sintomatología, muy similar a lo observado por Arias y col. <sup>(32)</sup>, en una muestra de 54 pacientes, en la cual 53 y 52 casos presentaron xerostomía y

xeroftalmia respectivamente lo que representó un 98% y 96% igualmente coincide con el estudio de Cañas y col. <sup>(45)</sup>, quienes evaluaron a 74 pacientes, y todos los casos presentaban xerostomía y xeroftalmia, es decir, el 100%. Por otro lado existen estudios que difieren en cuanto a la sintomatología como lo observado por Thomas y col. <sup>(13)</sup>, donde la prevalencia de la xerostomía y la xeroftalmia fue de 28% y 24% respectivamente, así como el de Sánchez y col. <sup>(44)</sup>, quienes observaron un 13% y 27% de xerostomía y xeroftalmia, y el de Kabasakal y col. <sup>(36)</sup>, quienes observaron una prevalencia de 27,2% y 16,7% respectivamente. La xerostomía no indica necesariamente una sequedad objetiva de la mucosa de la cavidad bucal, pues el umbral de la sensación de boca seca es variable en cada persona y no todos los casos de hipofunción salival se acompañan de sequedad bucal. Es por ello que tanto la xerostomía como la xeroftalmia pueden estar relacionadas con la edad sobre todo por enfermedades asociadas y la toma de fármacos. También puede ser por ausencia o destrucción del parénquima salival por enfermedades autoinmunes o enfermedades sistémicas.

En cuanto a los signos oculares, el Test de Schirmer como prueba objetiva permite evaluar la cantidad máxima de secreción lagrimal, observándose en la presente investigación un 72,2% positiva; similar a los resultados de Arias y col. <sup>(32)</sup>, en donde el Test de Schirmer se observó en un 83%, pero en contraposición, con los resultados obtenidos por Álamos y col. <sup>(43)</sup>, donde la prevalencia del Test de Schirmer fue superior hasta un 95,2% a presente investigación, o al estudio de Pillemer y col <sup>(41)</sup>, donde se obtuvo positividad al Test de Schirmer menor en un 35,8%. Con respecto a los resultados de la prueba de Rosa de Bengala específica para teñir células desvitalizadas, muertas y mucina, se observó un 62,5% en esta investigación, similar a los resultados obtenidos por Arias y col.

<sup>(32)</sup>, y de Pillemer y col <sup>(41)</sup> en donde la prueba de Rosa de Bengala se observó en un 52% y 64,2% respectivamente. Pero en contraste, con los resultados obtenidos por Álamos y col. <sup>(43)</sup>, donde la prevalencia de la prueba es superior, 99,5% de los casos fueron positivos a la prueba. Esto podría ser producto de las diversas modificaciones que se han realizado a los criterios de clasificación, como la del Consenso Americano Europeo (2002) en donde se especifica que el test de Schirmer se debe realizar sin anestesia, y la prueba de rosa de bengala no esta disponible en muchos países, por lo que sugieren otras tinciones oculares.

En la presente investigación, en lo que respecta a la medición de la tasa de flujo salival en reposo se observó disminuida en un 52,6%; lo que difiere del resto de las investigaciones, como la de Thomas y col <sup>(13)</sup>, Tomsic y col. <sup>(35)</sup> y Kabasakal y col. <sup>(36)</sup>, donde sus resultados fueron de 27%, 17,7% y 29,5% respectivamente. Por otra parte Álamos y col. <sup>(43)</sup> reportaron resultados mayores de 87,4% con respecto a la tasa de flujo salival en reposo disminuida. Las discrepancias observadas entre los diferentes estudios pueden ser por la multiplicidad de técnicas de sialometría, y como resultado, muchos sistemas de nomenclatura, como las mediciones de flujo salival en reposo, o el flujo basal o flujo no estimulado. También hay muchas técnicas de estimulación y además, muchas variaciones en relación a la recogida de tiempo y los parámetros de lo normales.

En cuanto a la presencia de autoanticuerpos anti SS-A/Ro; se encontraron positivos un 34,1% en esta investigación, coincidiendo con los resultados de Arias y col. <sup>(32)</sup> en Venezuela, quienes presentaban un 37%; mientras otros autores discrepan de estos resultados y describen entre un 9,4%, a 2,6% (Pillemer y col. <sup>(41)</sup> 9,4%, Sánchez y col. <sup>(44)</sup>, 16%; Kabasakal y col. <sup>(36)</sup> 2,6% y Haugen y col. <sup>(40)</sup>

5,5%) de presencia de autoanticuerpos circulante Anti SS-A/Ro. Sin embargo otros autores han encontrado valores mayores de autoanticuerpos Anti SS-A/Ro, como el estudio de Álamos y col. <sup>(43)</sup> y Cañas y col. <sup>(45)</sup>, quienes encontraron valores de 50,5% y 74,3% respectivamente. En cuanto a la presencia o positividad del autoanticuerpo anti SS-B/La; se notó en un 35,9%, coincidiendo con los resultados de Arias y col. <sup>(32)</sup>, un 37%; Álamos y col. <sup>(43)</sup> con un 40% y Cañas y col. <sup>(45)</sup> con un 35%; pero en contraste con menores porcentajes reportados tales como los resultados de Pillemer y col. <sup>(41)</sup> con 7,5%, Sánchez y col. <sup>(44)</sup>, con 7%; Kabasakal y col. <sup>(36)</sup> con 0,2% y Haugen y col. <sup>(40)</sup> con 5,5% de positividad al autoanticuerpo. La literatura refiere que estos autoanticuerpos se presentan en mayor porcentaje en pacientes con SSp y en menor proporción en pacientes con SSs, lo cual se correlaciona con la presente investigación ya que el mayor porcentaje de casos reportados fue para el SSs.

Con respecto a la positividad de anticuerpos antinucleares (A.N.A); un 56,3% de los casos fueron observados en la presente investigación, existen diferencia en cuanto a los valores observados, encontrándose valores superiores al 50% (Arias y col. <sup>(32)</sup> un 85%; Álamos y col. <sup>(43)</sup> un 94% y Cañas y col. <sup>(45)</sup>, 81,1%.); así como valores inferiores al 50% (Tomsic y col. <sup>(35)</sup> 22,9%; Pillemer y col. <sup>(41)</sup> 39,6%; Sánchez y col. <sup>(44)</sup>, 21%; Kabasakal y col. <sup>(36)</sup> 18,7% y Haugen y col. <sup>(40)</sup> del 6,7%) En relación al Factor reumatoide (F.R), se observó positividad en un 63,3%, similar al estudio de Cañas y col <sup>(45)</sup> donde obtuvo un 52,7% de estos anticuerpos. Por otra parte, otros análisis presentan resultados menores en comparación con la presente investigación tales como, Tomsic y col. <sup>(35)</sup> con un 5,6%; Pillemer y col. <sup>(41)</sup> un 24,5%; Sánchez y col. <sup>(44)</sup>, un 9%; Álamos y col. <sup>(43)</sup> un 32,2%; Kabasakal y col. <sup>(36)</sup> un 7,5% y Haugen y col. <sup>(40)</sup> un 11,1% de positividad del anticuerpo. Otros resultados contrastan con los de la

presente investigación revelando valores aun mayores con respecto a la investigación, Arias y col. <sup>(32)</sup>, con un 89%. Esto se debe a que la enfermedad autoinmune asociada al SS más frecuente fue la artritis reumatoide, seguida del lupus eritematoso sistémico lo que refleja el alto porcentaje de estos anticuerpos; y permite correlacionar los resultados serológicos de F.R y A.N.A con la enfermedad autoinmune

En la presente investigación, se considera positiva la biopsia de glándula salival labial, si revela sialoadenitis linfocítica focal, con 1 o más focos en 4mm<sup>2</sup>, según los criterios de Chisholm y Mason, encontrándose un 96% grado 4, seguida de un 4,1% con el grado 3; en contraposición a los resultados obtenidos en el estudio realizado por Yazisiz y col. <sup>(19)</sup>, donde el mayor porcentaje se observó en grado 3 con un 43% y en menor proporción el grado 4 con un 35%. Un diagnóstico definitivo del SS se realiza sólo cuando una biopsia de glándula salival labial demuestra hallazgos anormales, por ello es actualmente considerada como el estándar de oro, para el criterio de clasificación del Consenso Americano Europeo (2002), siendo obligatoria la realización de la misma como criterio objetivo.

En cuanto a distribución de las enfermedades autoinmunes asociadas, en el presente trabajo se observó que la Artritis reumatoide fué la enfermedad con mayor frecuencia representando el 65,8% de los casos, lo cual difiere de otros autores donde la prevalencia es menor en comparación con los resultados de estudios, tales como el de Thomas y col. <sup>(13)</sup> quienes evidenciaron un 31%; Castillo y col. <sup>(46)</sup> un 44,4% y Álamo y col. <sup>(43)</sup> un 39% de esta enfermedad. Por otra parte existen otras investigaciones, quienes describen porcentajes aún mayores, tales como Arias y col. <sup>(32)</sup> un 87% y Liquidato y col. <sup>(19)</sup> un 77,8% de asociación. Otra enfermedad autoinmune relacionada fué el Lupus eritematoso sistémico el cual se

encontró en la investigación en un 21,1%, similar a los resultados obtenidos en estudio preliminar en nuestro país de Castillo y col. <sup>(46)</sup> quienes obtuvieron un 22,2%, y Thomas y col. <sup>(13)</sup> quien observó entre un 8 a 30%, lo cual difiere con otros autores como Liquidato y col. <sup>(19)</sup> quienes reportaron un 11,1%, es decir, en menor proporción a los presentados en esta investigación. Interesantemente, la Tiroiditis autoinmune se presentó en un 10,5% en esta investigación, lo cual discrepa de los reportes de Cañas y col. <sup>(45)</sup> quienes observaron mayor porcentaje de tiroiditis en un 31,1%, y un sólo caso (2,6%) de Esclerosis sistémica progresivo asociada. Esta diferencia se debe a aspectos geográficos, nutricionales y ambientales, por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico es más común en asiáticos y africanos, oscila entre los 15 y 45 años, mientras que la artritis reumatoide es más común en América, y suele ocurrir entre los 40 y 50 años.

Al correlacionar las variables número de focos linfocíticos por campo, siendo un foco mayor de 1 un hallazgo específico (95.4%) para el diagnóstico exacto del SS. Puntajes de 1 pueden ser transicionales y son observados en otras patologías autoinmunes. Es importante recordar que el infiltrado inflamatorio progresa con el curso de la enfermedad, y ha sido utilizado como medida objetiva de severidad de la misma. Focos de marcaje menores de 1 o muestras con inflamación no focal sugieren inflamación no específica o sialoadenitis crónica. Existen diferentes criterios de clasificación, basados en el infiltrado linfocitario, fibrosis y atrofia acinar, de ahí la importancia de correlacionar esta variable con la tasa de flujo salival disminuida tanto en reposo como estimulada, y la alteración de la funcionalidad de las glándulas salivales en cuanto a la captación y excreción con Tc99.

Existe en la población una importante proporción de individuos con xerostomía subjetiva y agrandamientos parotideo uni y/o bilaterales, sin patología demostrable; sin embargo puede ser la manifestación principal de enfermedades que afectan las glándulas salivales. Es por ello que se debe determinar la asociación entre la xerostomía y los agrandamientos parotideo con la evidencia objetiva de alteración funcional de las Glándulas salivales, empleándose diferentes pruebas, tales como: Tasa de flujo salival, la sialografía, la gammagrafía, ecografía y más recientemente la tomografía axial computarizada. Una causa frecuente de xerostomía objetiva y agrandamientos parotideo es el SS, y la utilidad de las pruebas objetivas ha sido destacada para el diagnóstico y la correlación entre ellas. Por esto es importante resaltar que existen enfermedades donde se presenta la misma sintomatología y se deben hacer diagnósticos diferenciales tales como: sialoadenitis viral (virus Parotiditis, Citomegalovirus, Sarampión, Coxsackie A y B, Echo, Herpes Zoster, Influenza A, Parainfluenza 1 y 3, virus Epstein Barr y VIH), Sialoadenitis bacteriana, D.I.L.S, Tumores parotídeos Sarcoidosis, Sialoadenosis (cirrosis, DM, alcoholismo), anorexia.

Por ello, en la presente investigación, se correlacionaron los diferentes métodos de diagnósticos, y se demostró que a mayor de focos linfocíticos por campo (4 o más) los pacientes presentaban alteraciones en la gammagrafía y disminución en la tasa de flujo salival tanto en reposo como estimulada, al haber mayor número de focos linfocíticos por campo hay destrucción del parénquima residual, lo que sugiere una hipofunción glandular, dando como resultado que la excreción en la gammagrafía este retardada o nula y a su vez este disminuida la tasa de flujo salival.

En cuanto a la correlación entre el número de focos linfocíticos por campo y la presencia de autoanticuerpos, se notó que los Autoanticuerpos Anti SS-A/Ro y Anti SS-B/La circulantes, no se correlacionan con el número de focos linfocíticos, y que ambas variables son independientes. Caso contrario, se pudo observar con los anticuerpos A.N.A y F.R donde se demostró que se relacionan, por lo que se considera que al aumentar el número de focos linfocíticos por campo aumenta la probabilidad de que estos autoanticuerpos se presenten positivamente circulando en suero de los pacientes afectados. Esto corresponde a que en la presente investigación, la primera enfermedad autoinmune asociada fue la artritis reumatoide; el F.R y A.N.A a menudo son positivos en personas con A.R, casi siempre se presentan en personas con lupus eritematoso (L.E.S) y otras enfermedades autoinmunes.

Cabe destacar que estos hallazgos de correlaciones no han sido reportados en las series de investigaciones previas publicadas de SS.

## V.- CONCLUSIONES

- La prevalencia del SS en el presente estudio fue de 1,54%; en relación a la población general, representa el primer estudio de prevalencia de SS en nuestro país
- La presente investigación aborda la realización no sólo del diagnóstico sino del manejo del SS en la población afectada.
- En la población Venezolana, el SS fue más frecuente en el género femenino, predominando tanto en el grupo de SS<sub>p</sub> como en el SS<sub>s</sub>; de un total de 100 casos con SS, el 41,4% SS<sub>p</sub> y el 51,2% a SS<sub>s</sub>. El grupo de edad más afectado fue entre los 51 a 70 años
- Se observaron 8 casos de SS Juvenil, lo cual llama mucho la atención ya que se han reportado escasos estudios al respecto, esto nos permitirá estudiar más detalladamente las manifestaciones clínicas y el comportamiento de dicha enfermedad en este grupo etario.
- De las enfermedades autoinmune asociadas la A.R, fue la más observada, seguida del L.E.S.
- El diagnóstico definitivo fue por la biopsia excisional de glándulas salivales labiales, por personal calibrado, la cual debe incluir el número de lóbulos correcto, permitiendo el

diagnóstico histopatológico exacto en esta enfermedad de acuerdo al número de focos linfocíticos presentes en el parénquima.

## **VI.- RECOMENDACIONES**

Realizar estudios multicentricos para obtener datos de prevalencia en el SS.

Creación de equipos multidisciplinarios para realizar el diagnóstico de acuerdo a los criterios aceptados.

En los casos de SS probable realiza otras pruebas serológicas que permitan realizar diagnósticos de SS precoz tales como la Alfa fodrina

Realizar estudios genéticos moleculares en las poblaciones más afectadas.

Realizar estudios de complejo HLA.

## VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ferraz A. Iván: Nuevos autoantígenos en el Síndrome de Sjögren. Departamento de medicina interna, dermatología y Psiquiatría Universidad de la Laguna, España. 2002. S/I
2. - Strand V, Talal N: Advances in the diagnosis and concept of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). Bull Rheum Dis. 1980; 30: 1046-1052.
3. - Moutsopoulos HM: Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. Clin Immunol Immunopathol. 1994; 72:162-165.
4. - Talal N: Sjögren's syndrome: historical overview and clinical spectrum of disease. Rheum Dis Clin NA. 1992; 18: 507-516.
5. Santos M. Marina: Efecto del Anethol Trithione (ANT) en pacientes con Xerostomía inducida por el Síndrome de Sjögren. Universidad central de Venezuela, Facultad de Odontología, 1999, Pág. 73.
6. - Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann D, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, Lawley TJ, Hamburger MI: Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid atthritis. Am J Med 1979; 66: 733-736
- 7.- Juan-Manuel Anaya Cabrera, Manuel Ramos Casals, Mario García Carrasco: Síndrome de Sjögren. Corporación para Investigaciones Biológicas. Primera edición. Colombia. 2001:6-8 S/I
8. - Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, et al: Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2000; 29: 296-304
9. - Anaya JM, McGuff HS, Banks PM, et al: Clinic pathologic factors relating malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. Semin Arthritis Rheum. 1996; 25: 337-346.
10. - Rhodus Nelson L.: Síndrome de Sjögren. Quintessence (ed. Esp.) 2000 Volumen 13, Numero 10, 665-674.
11. - Talal, N: Overview of Sjögren's syndrome. J. Dent Res. 1987. 66: 672-674
- 12.- Brito Z, María del P: Marcadores Inmunológicos como factores pronósticos en el Síndrome de Sjögren primario. Universidad de Barcelona. España. 2006. Pág. 35.

13. - Thomas E, E.M Hay, A. Hajeer and A. J. Silman: Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *British Journal of Rheumatology*. 1998; 37: 1069-1076.
- 14.- Castillo S, Rivera H, Escalona L y Acevedo AM: Prevalencia del Síndrome de Sjögren Secundario en una Población Venezolana. 1998
15. - Nikitakis N, Rivera H, Lariccia C, Papadimitriu J, Sauk J: Primary Sjögren Syndrome in childhood: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 96: 42-7.
16. - Cimaz R, Casadei A, Rose C, et al: Primary Sjögren Syndrome in the pediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr*. 2003; 162 (10): 661-5 S/I
17. - Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, et al: A child with Primary Sjögren Syndrome and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* Oct. 2007, 46 (8) 738-42.
- 18.- Nahir S y Rivera H: Diagnostico Multidisciplinario del Síndrome de Sjögren Primario en un paciente Pediátrico. Reporte de un caso. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Odontología. Caracas 2008. Pág. 18-21. TESIS
- 19.- Liquidato M., Filbo I., Evaluation of sialometry and minor salivary gland biopsy in classification of Sjögren's syndrome patients. *Rev. Bras Otorrinolaringol*. V.71, n.3, 346 – 54, may/jun. 2005
20. - Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action Supported by the European community. *Arthritis Rheum*. 1993; 36: 340-347.
21. - Vitali C: PostScript. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 94-96
22. - Daniels T.E.:Sjögren's Syndrome: Clinical Spectrum and Current Diagnostic Controversies *Adv Dent Res* 10:3-8, April, 1996 S/I
- 23.-Forstot JZ, Forstot SL, Greer RO, Tan EM (1982). The incidence of Sjögren's sicca complex in a population of patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 25:156-160
- 24.- Daniels TE, Whitcher JP (1994). Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 37:869-877
25. -Gleeson MJ, Cawson RA, Bennett MH (1986). Benign lymphoepithelial lesion: a less than benign disease. *Clin Otolaryngol* 11:47-51.

26.- Daniels TE, Benn DK (1996). Is sialography effective in diagnosing the salivary component of Sjögren's syndrome? *Adv Dent Res* 10:25-28.

27. - Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV (1986). Sjögren's syndrome: proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 29:577-585.

28.- Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM (1986). Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 61:22-25.

29.- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels T E, Fox P C, Kassan S S, Pillemer S R, Talal N, Weisman, and the European Study Group on Classification criteria for SS. Classification criteria for Sjögren Syndrome; a revised version of the European criteria proposed by the American European consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558

30. - Rubin H, Holt M. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *AJR Am J Roentgenol* 1957;77:575-98.

31.- Shall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome: evaluation by sequential scintigraphy. *JAMA* 1971;216:2109-16

32.- Arias I, Camejo O, Calebotta A y Rodriguez M: Síndrome de Sjögren primario. Estudio de una población del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. *Invest Clin* 39 (3): 199-212. 1998.

33.- Zhang, NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, Li XC, Dong Y: Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. *J.Rheumatol.*1995. 22(4): 659-61

34.- Urania G. Dafni, Athanasios G Tzioufas, Panayiotis Staikos, Fotini N Skopouli, Haralampos M Moutsopoulos: Prevalence of Sjögren's Syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 521-525

35. - M. Tomsic<sup>1</sup>, D. Logar, M. Grmek<sup>1</sup>, T. Perkovic<sup>2</sup> and T. Kveder: Prevalence of Sjögren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology* 1999; 38:164-170

36.- Y. Kabasakal G. Kitapcioglu T. Turk G. Ö der R. Durusoy N. Mete S. Egrilmez T. Akalin: Prevalence of Sjögren's syndrome in adult Woman. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2006, 35 ( 5):379 – 383. S/I

37. - Birlik M., Akar S, Gurler O., Sari I., Birlik B, Sarioglu S, Oktem MA, Saglam F, Can G., Kayahan H., Akkoç N., Onen F.: prevalence of primary Sjögren's syndrome in turkey: a population- based epidemiological study. *International Journal of Clinical Practice*. 2009, 63 (6): 954-961.

38. - Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JM, Papadimitrio CS y Moutsopoulos HM: Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. *Rheumatology*. 1988, 27 (2): 123-127.

39. - Fox P, Speight P: Current concepts of autoimmune exocrinopathy: immunologic mechanisms in the salivary pathology of Sjögren's syndrome. *Crit Rev Oral Bio Med* 1996, 7: 144-58.

40. - A. J. Haugen, E. Peen, B. Hultén, A. C. Johannessen, J. G. Brun, A. K. Halse and H. -J. Haga: Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2008, 37, (1): 30-34 S/I

41.- Stanley R. Pillemer, Eric I. Matteson, Lennart t. H. Jacobsson, Peter B. Martens, I. Joseph Melton w. Michael O'fallon, And Philip C. Fox: Incidence of Physician-Diagnosed Primary Sjögren Syndrome in Residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76:593-599. S/I

42.- M Plešivčnik Novljan, B Rozman, A Hočevar, M Grmek, Kveder T, M Tomšič : Incidence of primary Sjögren's syndrome in Slovenia .*Ann Rheum Dis* 2004; 63:874-876.

43.- Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C and Drossos AA: Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology*, 2006, 45: 187-191.

44.- J. Sánchez-Guerrero, Pérez-Dosal, F. Cárdenas-Velázquez A. Pérez-Reguera, E. Celis-Aguilar, AE Soto-Rojas y C. Avila-Casado:\_Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology* 2005 44 (2):235-240.

45.- Cañas Carlos Alberto, Gabriel Jaime Tobón, Sócrates Herrera, Miriam Arévalo: Descripción de una cohorte de 74 pacientes del suroccidente colombiano con síndrome de Sjögren primario. *Acta Médica Colombiana* vol. 31 n° 4. 2006.

46.- Castillo C. Sleygi: Síndrome de Sjögren Patogénesis. *Venezuela Odontológicas*. 2000. 120-125

47. - Koike K, Moriya K, Ishibashi K et al. Sialoadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 233-6.

48.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Xerostom%C3%ADa>

49. - Dawes C.: Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res.* 1987 Feb; 66 Spec No: 648-653
50. -Sreebny Leo M. and Anthony Valdini: Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1988, 66, (4): 451-458
- 51.- Malchiodialbedi B Gabriella: La Xerostomía en el Síndrome de Sjögren. Tratamientos paliativos. Revisión bibliográfica actualizada. *Acta Odontológica Venezolana*, 2007, volumen 45 nº 2.
52. - Daniels TE, Fox PC: Salivary and oral Components of Sjögren´s Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 1992; 8: 571-589.
53. - Fox PC, Brennan M, Radfar L, et al. Sjögren Syndrome: A model for dental care in the 21st century. *JADA.* 1998; 129: 719-727.
54. - Hillman JD. Principles of microbial ecology and their application to xerostomia-Associated opportunistic infections of the oral cavity. *Adv Dent Res.* 1999; 10: 66-68.
55. - Hernández YL, Daniels TE. Oral Candidiasis in Sjögren´s syndrome: Prevalence, clinical correlations and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 324-329.
56. - Mott AE, Grushka M, Sessle BJ. Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome. *Dent Clin NA Jan.* 1993; 37: 33-71.
- 57.- Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, et al. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *JADA.* 1985; 110: 519-525.
- .58. - Scully C, Sjögren´s Syndrome: Clinical and laboratory features, inmunopathogenesis, and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 62(5):510-523.
59. - Jordan RC, Speight PM. Lymphoma in Sjögren´s Syndrome. From histopathology to molecular pathology. *Oral Surg Oral Med Pathol.* 1996; 81: 308-320.
- 60.- Najera MP, Al-Hashimi I, Rivera-Hidalgo F, et al. prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83: 453-457.
- 61.- Celenligil H, Eratalay K, Kansu E, et al. Periodontal status and serum antibody responses to oral microorganisms in Sjögren Syndrome. *J Periodontol.* 1998; 69: 571-577.

- 62.- Kolavic SA, Gibson G, AL-Hashimi I, et al. The level of cariogenic microorganisms in patients with Sjögren syndrome. *Spec Care Dentist*. 1997; 17: 65-69.
- 63.- Nathavitharana KA, Tarlow MJ, Bedi R, et al. Primary Sjögren's syndrome and rampant dental caries in a 5- year old child. *Int J Pediatr Dent*. 1995; 5: 173-176
64. -[http://www.otorrinoweb.com/\\_izquie/glosario/s/Sialometría.htm](http://www.otorrinoweb.com/_izquie/glosario/s/Sialometría.htm)
65. - Sreebny LM. Saliva in health and disease: An appraisal and update. *Int Dent J*. 2000; 50: 140-161.
66. - Navazesh M: Methods for collecting Saliva. -*Ann N Y Acad Sci*. 694: 72-77.
67. - Sreebny LM. FDI working group 10, core. Saliva: its role in health and disease. *Int Dent J*. 1992; 42: 291-204.
- 68.- Manuel Ramos Casals - 2003 - Health & Fitness - 602 pages glándulas salivales mediante el resultado de la gammagrafía **salival** Retraso unilateral del vaciado glandular gammagrafía salival [books.google.com/books?isbn=8445812688](http://books.google.com/books?isbn=8445812688)
- 69.- [www.idap.com.mx/apuntes/Diagnostico/Imagenologia\(6\).doc](http://www.idap.com.mx/apuntes/Diagnostico/Imagenologia(6).doc)
- 70.- <http://www.mapfre.com/salud/es/cinformativo/sialografia.shtml>
- 71.- Schein OD, Tielsch JM, Muñoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997; 104: 1395-401.
- 72.- Tabara K, Vera-Cristo C. Sjögren syndrome. *Curr opin Ophthal*. 2000; 11: 449-454.
- 73.- Murillo F, Pflugfelder S. Dry eye. En: *Krachmer Cornea: Fundamentals of Cornea and External Disease*; WB Sanders. 1998.
74. - Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969; 82: 10-14.
- 75.- Paschides CA, Kitsios G, Karakostas KX, Psillas C, Moutsopoulos HM. Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7:155-7.
- 76.- Manuel Ramos-Casals y colaboradores: Guía de Práctica Clínica Semi diagnóstico Sjögren 2009. Sociedad Española de Medicina Interna. Pag. 12-23 S/I.
- 77.- Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawlwey TJ, et al. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med*. 1978; 64: 955-960.

- 78.- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AT, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine*. 2000; 79:241-249
- 79.- Colby TV. Pulmonary pathology in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Medicine*. 1998; 19: 587-612.
- 80.- Constantopoulos SH, Papadimitrio CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Chest*. 1985; 88: 226-229.
- 81.- Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome and the gut. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1989; 3: 357- 370.
- 82.- Pokorny G, Karacsony G, Lonovics J, et al. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50: 97-100.
83. – Greenspan JS, Daniels TE, Talal N and Sylvester RA: The histopathology of Sjögren's Syndrome in labial salivary gland Biopsies. *Oral Pathology*. 1974, 37(2): 217- 229
- 84.- Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J: *Oral y Maxillofacial Pathology*. 2da. Edicion.Estados Unidos, 2003. Pag. 403.
85. - Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S, et al. The European community study group on diagnosticcriteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of test for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 637-647
- 86.- Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD. Síndrome de Sjögren primario. Manifestaciones clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb*. 1999; 24: 127-136
- 87.- Katayama I, Teramoto N, Arai H, et al. Annular erythema. A comparative study of Sjögren syndrome with subacute cutaneous lupus erythematosus.*Int J Dermatol*. 1991; 30: 635-9.
88. - Alexander EL, Hirsch TJ, Arnett FC, et al. Ro(SS-A) and La(SS-B) antibodies in the clinical spectrum of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1982; 9: 239-46.
- 89.- Ramos M, Cervera R, García-Carrasco M et al. Síndrome de Sjögren primario: características clínicas e inmunológicas en una serie de 80 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 1997; 108: 652-657.
- 90.- Atkinson JC, Travis WD, Slocum L, et al. Serum anti-SSB/La and IgA rheumatoid factor are markers ofsalivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992; 35: 1368-1372.

91. - Fox RI, Howell FV, Bone RC, et al. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum.* 1984; 14: 77.

92.- <http://www.uscnk.com/directory/Alpha-Fodrin-0292.htm>

93.- Torsten Witte, Torsten Matthias, Martina Oppermann, Klaus Helmke, Hans H Peter, Reinhold E Schmidt, and Moshe Tishler. Prevalence of antibodies against alpha fodrin in Sjögren's syndrome: comparison of 2 sets of classification criteria. *J Rheumatol* October 2003 30 (10): 2157-2159

94.-, Mohamed Lawind , Alyasky, Ahmed ; Elwan, Nahed M, Mourad, Heba ; Al-Bendary, Amal; *The Egyptian journal of immunology / Egyptian Association of Immunologists (Egypt J Immunol)*, published in Egypt.: 2004-; vol 11 (issue 1): pp 75-81

95.- Él J, Chen QL, y Li ZG Los anticuerpos contra péptidos derivados  $\alpha$ -fodrina en el síndrome de Sjögren *Rheum Dis Ann.* Abril de 2006; 65 (4): 549-550. Doi: 10.1136/ard.2005.041038

97. - Nuran Turkc,apar Æ Umit Olmez Æ Huseyin Tutkak Murat Duman The importance of alpha-fodrin antibodies in the diagnosis of Sjögren's syndrome *Rheumatol Int* (2006) 26: 354–359 DOI 10.1007/s00296-005-0607-9

98. - <http://www.sorcom.es>. Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid. Mayo 2010.

99.- Ship J, Cummins M, Fox P, Rhodus N, et al. Interferon alfa for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Cytokines.* 2002, 6: 345-347

100.- Vivino F, Al-Hashimi I, Khan Z, Rhodus NL, et al. A double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of pilocarpine HCl tablets for Sjögren's syndrome. *Archives of Int. Medicine.* 1999. Accepted for publication

101.- Rhodus NL and Schuh MJ. The effects of Pilocarpine on salivary flow in Sjögren's syndrome patients, *Journal of Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology*, 72 (11): 545-9. 1991.

102.- Rhodus NL. Oral Pilocarpine HCl stimulates labial (minor) salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *Journal of Oral Diseases*, 1997; 3(6):116-123

103.- Petrone D., Condemi J.J., Fife R., Gluck O., Cohen S., Dalgin P.: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* (2002);46(3):748-54

104.- Shiozawa A. Cevimeline hydrochloride hydrate (Saligren capsule 30mg): a review of its pharmacological profiles and clinical potential in xerostomia. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* (2002);120(4):253-8.

105.- Nishinarita M; Hanzawa M; Iikuni N; Ota S. The effectiveness of cevimeline hydrochloride on dry cough in Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* (2004);27(2):99-102.

106.- Suzuki K; Matsumoto M; Nakashima M; Takada K; Nakanishi T; Okada M; Ohsuzu F. Effect of Cevimeline on salivary components in patients with Sjögren syndrome. *Pharmacology.* (2005);74(2):100-5.

107.- LJ Dawson, Caulfield VL · Stanbury JB · Campo AE y SE de Navidad PM Smith. Terapia de Hidroxicloroquina en pacientes con síndrome de Sjögren primario puede mejorar la hipofunción de las glándulas salivales por la inhibición de la colinesterasa glandulares. *Reumatología* 2005 44 (4) :449-455; doi: 10.1093/rheumatology/keh506

108.-Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Wolbink GJ, Mansour K et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-2750

109.-Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:351-357.

110. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):913-20. Epub 2004 Nov 18.

111. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis.* 1999 Apr;58(4):253-6.

112.-Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996; 5 suppl 1: S31-S36.

113. - Fox RI: Epidemiology, Pathogenesis, animal models, and treatment of Sjögren's Syndrome. *Current Opin in Rheumatol.* 1994, 6: 501-508

114. - Sreebny LM: Xerostomia: diagnosis, management and clinical complications in Salival and Oral health. Eds Edgar WN and O'Mullane DM, Ed British Dental Association, second edition. London, 1996, pp 43-66

115.- Vissink A, Schaub RMH, Van Rijn, S'Gravenamde EJ, Panders AK, Vermey A: The efficacy of a mucin- containing artificial saliva in alleviating symptoms of Xerostomia. Gerodontology, 1987; 6: 391-407.

116. - Epstein JB: Clinical trials of sialogogue in Humans: a preliminary report. Geriatric Dentistry, 1982, 2 (1): 17-19

## **VIII.- ANEXOS**