



**IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE  
SJÖGREN DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE**

**MAESTRA EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL**

**P R E S E N T A**

**MONTSERRAT ESCUADRA LANDEROS**

**Comité tutorial:**

Co-Directora: Dra. Velia Aydée Ramírez Amador

Co-Directora: Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra

Asesora: Dra. María Esther Irigoyen Camacho

Asesora: M en C. Lilly Esquivel Pedraza

Ciudad de México, mayo de 2019

**La Maestría en Patología y Medicina Bucal de la Universidad Autónoma  
Metropolitana pertenece al Padrón Nacional de Posgrados de Calidad de CONACYT  
y cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el registro 5020**

El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Unidad Xochimilco aprobó la ICR que presentó:

**MONTSERRAT ESCUADRA LANDEROS**

**Comité Tutorial:**

---

Co-Directora: Dra. Velia Ramírez Amador

---

Co-Directora: Dra. Gabriela Anaya Saavedra

---

Asesora: Dra. Esther Irigoyen Camacho

---

Asesora: M en C. Lilly Esquivel Pedraza

**Jurado:**

---

M. en SP. Martha B. González Guevara (Presidenta)

---

M. en C.O. Estela de la Rosa García (Secretaria)

---

C.D con Esp. Angélica Araceli Cuapio Ortiz (Vocal)

---

M en P.M.B. Itzel Castillejos García (Vocal)

<b>ÍNDICE</b>	<b>Pág.</b>
Abreviaturas .....	IV
Índice de cuadros .....	V
Resumen .....	VI
1. Antecedentes .....	1
1.1 Epidemiología del SS.....	2
1.2 Etiopatogenia del SS.....	2
1.3 Características clínicas del SS.....	9
1.4 Características histológicas del SS.....	12
1.5 Clasificaciones del SS.....	14
1.6 Métodos diagnósticos del SS.....	15
1.7 Tratamiento del SS.....	20
2. Planteamiento del problema y justificación .....	24
3. Objetivos .....	25
4. Material y método .....	26
Criterios de inclusión y exclusión .....	26
Análisis estadístico .....	27
5. Resultados .....	28
6. Discusión .....	37
7. Limitaciones y alcances .....	44
8. Conclusiones .....	44
9. Referencias .....	45
10. Anexos .....	54

**Abreviaturas:**

SS	Síndrome de Sjögren
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
AR	Artritis Reumatoide
ESC	Esclerodermia
LES	Lupus eritematoso sistémico
ANA	Anticuerpos antinucleares
UAM-X	Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco
<i>sicca</i>	xeroftalmia y xerostomía
PRR	Patógeno receptor de reconocimiento
TLR	Receptores toll-like
IFN	Interferón
IL	Interleucina
AECG	American European Consensus Group
ACR	American College of Reumathology
SICCA	Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance
CPH	Complejo principal de histocompatibilidad
VEB	Virus de Epstein Barr
VHC	Virus de hepatitis C
VIH	Virus de Inmunodeficiencia humana
BAAF	Factor activador de células B
TDM	Trastorno depresivo mayor
DM	Diabetes Mellitus

## ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Patogénesis del SS.....	4
<b>Cuadro 1</b>	Características demográficas y clínicas de 60 pacientes con Síndrome de Sjögren del Servicio de Dermatología Bucal del INCMNSZ.....	31
<b>Cuadro 2</b>	Características clínicas y de laboratorio de utilidad en el diagnóstico de 60 pacientes con síndrome de Sjögren.....	32
<b>Cuadro 3</b>	Valores de anticuerpos realizados en 60 pacientes con SS del INCMNSZ.....	33
<b>Cuadro 4</b>	Pruebas diagnósticas objetivas y subjetivas en 60 pacientes con SS primario y secundario del INCMNSZ.....	34
<b>Cuadro 5</b>	Diagnóstico emitido en el estudio histopatológico de 44 pacientes con criterios compatibles con Síndrome de Sjögren del INCMNSZ (enero 2001- abril 2016).	35
<b>Cuadro 6</b>	Lesiones bucales en 60 pacientes previas al diagnóstico de Síndrome de Sjögren del INCMNSZ (enero 2001- abril 2016).....	36

## Resumen

**Introducción:** El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune, órgano específico, que presenta diversas manifestaciones clínicas. Los síntomas principales son la xerostomía y xeroftalmia producto de la infiltración de células linfocíticas en el parénquima glandular provocando hipofunción de las mismas. Por su naturaleza puede ser primario o secundario, éste último asociado a una enfermedad autoinmune.

**Objetivo:** Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren atendidos en la consulta de Dermatología bucal del INCMNSZ.

**Material y método:** El presente estudio es de tipo descriptivo, observacional y analítico, retrospectivo y retrolectivo, que se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en colaboración con la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco (UAM-X). Los datos sociodemográficos (sexo y edad) y clínicos se obtuvieron de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes diagnosticados con SS entre enero de 2001 y abril de 2016.

**Resultados:** Se incluyeron 60 mujeres con diagnóstico de SS, con una mediana de edad de 55 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 29-81) años. La mayoría de las pacientes no tenían antecedentes de consumo de tabaco o alcohol (82.6%). La enfermedad autoinmune más frecuente en las mujeres estudiadas fue la artritis reumatoide 36.7% (22/60). La mayor parte de ellas recibían 3 medicamentos simultáneamente (22/36.6%), siendo el más frecuente el uso de psicotrópicos (30%). El 58.3% (35/60) de las pacientes presentaron como síntomas xerostomía + xeroftalmia. El 76.6% (46/60) de las pacientes resultaron positivas a Prueba de Schirmer, 46 pacientes contaron con estudio histopatológico y todas contaron con anticuerpos anti SSA/SSB; obteniéndose diferentes combinaciones entre los patrones clínicos, serológicos e histológicos. Adicionalmente 95% presentó candidosis bucal. La prueba de Schirmer fue positiva en un mayor porcentaje (p=0.028) en el SS primario en comparación con el SS secundario (87.5% vs. 64.3%).

**Conclusiones:** La variabilidad en las manifestaciones clínicas y en los resultados de las pruebas diagnósticas para SS, resalta la importancia de contar con la mayor cantidad de criterios descritos para efectuar un diagnóstico correcto. La evaluación objetiva de los síntomas *sicca* parece tener mayor impacto en el SS primario, principalmente para la xeroftalmia. Sin embargo, la falta de estandarización del estudio histopatológico de glándulas salivales es necesaria para continuar como estándar de oro en la validación de la xerostomía.

### 1. Antecedentes

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune de tipo crónico que afecta órganos específicos y presenta diversas manifestaciones sistémicas (Shiboski y cols., 2018; González y cols., 2014). Los síntomas principales son disminución de la función de las glándulas salivales y lagrimales, lo que clínicamente provoca xerostomía y xeroftalmia, respectivamente, producto de la infiltración de células linfocíticas en el parénquima glandular (Nocturne y cols., 2015; Reksten y Jonsson, 2014). Dichos síntomas pueden no ocurrir simultáneamente (Rusthen y cols., 2017; Goules y cols., 2014; Gómes y cols., 2012).

De acuerdo con su etiología y evolución, el SS se divide en primario y secundario (López-Pintor y cols., 2015; Goules y cols., 2014; Malladi y cols., 2012). El SS primario es diagnosticado en ausencia de otra enfermedad del tejido conectivo (Douglas, 2018) y se caracteriza principalmente por síntomas sicca, como xeroftalmia (queratoconjuntivitis) y xerostomía (López-Pintor y cols., 2015). Sin embargo, pueden presentarse manifestaciones extraglandulares, como vasculitis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastornos hepáticos, pulmonares, renales y del sistema nervioso periférico (Kalliopi y Vlachoyiannopoulos, 2012).

Además de la presencia de los síntomas *sicca*, el SS secundario se asocia con otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia (ESC) y la cirrosis hepática primaria (CHP) (Douglas, 2018; Błochowiak y cols., 2016).

### **1.1 Epidemiología del SS**



Es difícil determinar la prevalencia del SS debido a las variaciones en la definición de la enfermedad y a la ausencia de un estándar de oro para el diagnóstico (Shiboski y cols., 2018; Kalliopi-Bournia y Vlachoyiannopoulos, 2012); sin embargo, se estima que ocurre entre 0.1 y 3% de la población en general. Afecta principalmente al género femenino en una proporción 9:1 con respecto al género masculino, y se presenta en una edad promedio de 50 años (Maślińska y cols., 2015; Baldini y cols., 2013). Así mismo, se ha descrito que la población caucásica es el grupo demográfico más afectado por esta entidad (Beckman y cols., 2015; Patel y Shahane, 2014).

## **1.2 Etiopatogenia del SS**

La etiopatogenia del SS es multifactorial y poco definida, lo cual lo hace muy controversial. Algunos de los factores asociados con el desarrollo de la enfermedad son genéticos, hormonales y ambientales (Bayetto y Logan, 2010). La respuesta inmune innata permite el reconocimiento del agente patógeno por el receptor de reconocimiento (PRR) y activa la vía de señalización de los receptores toll-like (TLR). Después de la activación, la respuesta inmune innata de los TLR, la apoptosis celular y los complejos RNA-SS estimulan a las células dendríticas plasmocíticas, las cuales producen altos niveles de interferón, así como estimuladores de la producción de factor activador de células B (BAAF) por células epiteliales, monocitos y neutrófilos, lo que resulta en la proliferación y diferenciación de células B y la producción de anticuerpos.

Se sugiere que la apoptosis de células epiteliales glandulares se asocia a la infección por agentes virales (VEB, VHC Y VIH), lo que provoca el daño progresivo de las glándulas y

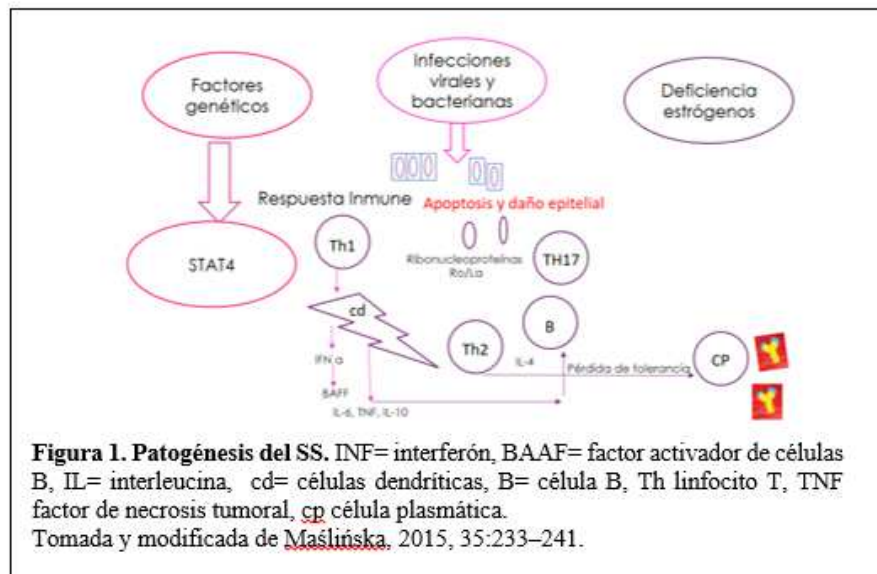
su disfunción, y trae como resultado la disminución en las secreciones; clínicamente se identifica como síntomas *sicca* característicos (Goules y cols., 2017; Maślińska y cols., 2015; Tzioufas y cols., 2012). Como se muestra en la Figura 1, las células epiteliales dañadas liberan autoantígenos, principalmente Ro/SSA y La/SSB, los cuales crean autoinmunidad y secreción de autoanticuerpos. La presencia de anticuerpos Ro/SSA (anti-Ro52 y anti-Ro60) está relacionada a un mayor tiempo de evolución del SS, mayor destrucción y manifestaciones extraglandulares (Maślińska y cols., 2015; Jonsson y cols., 2011; Nikolov e Illei, 2009).

Las células dendríticas plasmocitoides migran al sitio de daño; son la fuente del INF tipo 1 e inician la activación de células B por medio de la vía BAAF. Sin embargo, el epitelio es infiltrado principalmente por linfocitos CD4 y la respuesta inmune es dirigida hacia la respuesta Th1 y Th17, así como con la IL-17, la cual es la principal citocina. Las células Th1 producen interferón gamma (IFN  $\gamma$ ), el cual induce al sistema activador de plasminógeno; y en conjunto, se promueve la inflamación local (Maślińska y cols., 2015; Nikolov y Illei, 2009).

En etapas avanzadas de la inflamación, las células B se detectan en glándulas salivales y otros sitios del sistema exócrino. Recientemente, se ha descrito que la IL-34 promueve la sobreexpresión de CD14+ en las glándulas salivales (Ciccia y cols., 2013). Asimismo, se ha observado que la IL-21 (citocina producida por linfocitos CD4 y células NK) desempeña un papel esencial en la patogénesis del SS, porque aumenta la producción de autoanticuerpos y estimula la diferenciación de TH1 y TH17 y la expresión de BAAF, lo que contribuye a la estimulación de la diferenciación de linfocitos B (Maślińska y cols., 2015; Cornec y cols.,

2014). En las primeras etapas de la enfermedad, las células T y macrófagos infiltran las glándulas salivales que, conforme avanza, se acumulan células B de memoria y los niveles de éstos disminuyen en la sangre periférica (Cornec y cols., 2014).

Los autoanticuerpos más comunes en SS son los antígenos celulares de ribonucleoproteínas denominados Ro/anti-SSA (Ro52) y La/SSB, que se asocian al daño glandular, duración de la enfermedad, presencia de esplenomegalia, linfadenopatía y vasculitis. Los anticuerpos Ro52 se han reportado positivos en cerca del 80% de los pacientes con SS (Hartwig y cols., 2016). El factor reumatoide, presente en el 74% de los pacientes, se relaciona a inicio temprano de la enfermedad, a pacientes jóvenes y a presencia de artralgia y artritis reumatoide (Mašlińska y cols., 2015). Los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran en cerca de 80% de los casos con SS; sin embargo, no son patognomónicos de la enfermedad, ya que puede ser positivo en LES, ESC y AR (Mašlińska y cols., 2015).



Se ha reportado que el infiltrado inflamatorio puede ser una guía para conocer las etapas de la enfermedad, en cuya etapa inicial, en la que se observan manifestaciones locales, se ha

identificado una mayor cantidad de linfocitos T-CD4. Conforme la enfermedad avanza, se identifican manifestaciones locales y sistémicas, en la que se identifica una mayor cantidad de células B, macrófagos y linfocitos NK (Campos y cols., 2016; Christodoulou y cols., 2010).

Asimismo, los receptores de células epiteliales (TLR3) y de células plasmáticas (TLR7, TLR8) se encuentran relacionadas con una etapa inicial de la enfermedad, debido a la regulación de los genes de interferón tipo I, tanto en células epiteliales glandulares como en células plasmáticas (Campos y cols., 2016; Christodoulou y cols., 2010). El interferón se asocia a los genes IRF5 y STAT4, para los que existe susceptibilidad de desarrollar la enfermedad; asimismo, estimula al BAAF, el cual induce a la activación de células B, a la producción de anticuerpos y a la formación de complejos inmunes que estimulan el reclutamiento de células plasmáticas (Campos y cols., 2016; Christodoulou y cols., 2010).

Las células epiteliales glandulares son responsables de la producción de citocinas de homeostasis de células T, como la IL-7 clave para mediar la activación de células T en la glándula salival; del mismo modo, los niveles de esta citocina se encuentran asociados al número de focos de infiltrado inflamatorio por campo. El índice de esta citosina es muy alto en pacientes con SS (Campos y cols., 2016; Christodoulou y cols., 2010).

### **1.2.1 Factores asociados con el SS**

**Factores genéticos.** La predisposición genética al desarrollo de SS es demostrada por diversas asociaciones clínicas y moleculares; por ejemplo, se ha identificado que los miembros de la familia de pacientes con SS tienen una mayor incidencia de presentar la enfermedad y una mayor prevalencia de anomalías serológicas autoinmunes que los controles por edad y sexo (Tzioufas y cols., 2012).

El desarrollo de SS entre familiares de primer grado se ha descrito hasta 7 veces mayor que en los pacientes sin SS; se ha mencionado también, que los hermanos tienen más riesgo a desarrollar la enfermedad que otros familiares de primer grado (como padres y descendientes), lo que se asocia a una influencia genética y exposición ambiental compartida como factores que contribuyen al desarrollo de la misma (Nezos y Mavragani, 2015).

Independientemente de las diferencias étnicas, se ha sugerido que los pacientes con SS presentan el alelo DQA1\*0501, lo que sugiere un probable factor determinante en la predisposición de ciertos individuos a presentar la enfermedad (Teos y Alevizos, 2017; Tzioufas y cols., 2012). Los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) están asociados a la patogénesis de enfermedades autoinmunes y codifican para componentes del antígeno humano leucocitario incluyendo el CPH tipo I y tipo II, los cuales presentan antígenos endógenos y exógenos a los linfocitos T, respectivamente. Las moléculas del CPH tipo II, en especial, los que codifican para los antígenos de hla-dr y hla-dq han sido propuestos como los genes más asociados a la susceptibilidad para desarrollar ss (Nezos y Mavragani, 2015; Tzioufas y cols., 2012).

De manera similar a LES, los pacientes con SS muestran una mayor expresión del gen IFN de tipo I y tipo II en tejido salival y sangre periférica. Aunque las causas subyacentes de la activación de IFN continúan siendo poco conocidas, es posible que los virus y los complejos inmunes induzcan a la expresión de estos genes. Están implicados en la inmunidad innata, siendo STAT4, IRF5, IL-12A Y TNIP1 los más específicos (Goules y cols., 2017).

La evaluación de la expresión génica de IFN y la actividad clínica se ha identificado en una asociación de mayor cantidad de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-Ro (SSA). Las anomalías genéticas subyacentes que rigen la patogénesis del SS continúan siendo poco conocidas y se requiere definir las vías y las redes reguladoras que contribuyen a la enfermedad (Kiripolsy y cols., 2017).

**Factores ambientales.** Los factores ambientales —y particularmente las infecciones virales— se han propuesto como factores desencadenantes de SS (Brito-Zerón y cols., 2015). La respuesta inmune aberrante en las glándulas salivales caracterizadas por la sobreexpresión de IFN tipo I apoya la implicación de la infección viral en la patogenia del SS. La persistencia de Citomegalovirus, virus herpes tipo 6 y 8, Epstein-Barr y Coxsackie producen una citólisis baja, lo que produce una integración del material genético viral persistente en las células epiteliales, alterando sus propiedades biológicas y provocando una respuesta inmune aberrante (Tzioufas y cols., 2012; Bayetto y Logan, 2010).

Las infecciones por Hepatitis C y el VIH están asociados con el desarrollo de sialoadenitis crónica que imita SS, pero no se caracterizan por la producción de respuestas humorales contra autoantígenos Ro/SSA y La/SSB. El virus de hepatitis C es considerado un criterio de

exclusión en la clasificación del Grupo de Consenso Americano Europeo (Bayetto y Logan, 2010). Se han realizado diversos estudios para comprobar la presencia de estos virus; sin embargo, no aclaran la evidencia de infección previa con estos antígenos, por lo que no ha sido concluyente la asociación entre la presencia del virus y el desarrollo de la enfermedad (Mariette y Criswell, 2018; Carrozzo, 2008).

**Factores hormonales.** El alto porcentaje de mujeres con SS respecto de los hombres sugiere que las propiedades inmunitarias reguladoras de las hormonas sexuales están relacionadas en el desarrollo de la enfermedad (Kontinen y cols., 2015; Yamamoto, 2003). Los estrógenos son estimuladores inmunitarios que tienen un rol en el crecimiento linfocitario, diferenciación, proliferación, presentación de antígenos, producción de citocinas, producción de anticuerpos y apoptosis (Fox y cols., 2005). Asimismo, se ha demostrado que los estrógenos estimulan la respuesta dependiente de células B en enfermedades autoinmunes, lo que incrementa la producción de anticuerpos (Bayetto y Logan, 2010; Taiym y cols., 2004). Los niveles estrogénicos bajan durante la menopausia, lo que complica el mantenimiento de las células serosas; la ausencia de estas hormonas conduce a su apoptosis, lo que sugiere por qué la enfermedad se desarrolla en personas que cursan esta etapa de la vida (Kontinen y cols., 2015).

La prolactina es una hormona proinflamatoria que estimula la actividad de estrógenos y, una vez que alcanza niveles elevados, inhibe la producción de éstos. Esta hormona es un estimulador inmunitario que se encuentra relacionado con la proliferación de células T, inducción de la expresión del receptor de interleucina-2, producción de interferón gamma y la estimulación de producción de anticuerpos (Bayetto y Loga., 2010). Estudios recientes

sugieren una elevación de la prolactina entre 16 y 46% de pacientes con SS, con respecto a pacientes que no presentan la enfermedad (Riega-Torres y cols., 2016).

Asimismo, se ha identificado que los pacientes con SS presentan una hipoactividad en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya sea por un defecto hipofisiario o disfunción glandular adrenal, provoca una disminución en los niveles de andrógenos (DHEA-S). Las hormonas andrógenas han sido consideradas protectoras de la autoinmunidad, por lo que la relación entre éstas y los estrógenos modulan la respuesta inmune celular y el remodelado del tejido glandular salival; en ausencia de ellas, las células epiteliales sufren apoptosis, lo que conlleva a una respuesta inmune aberrante y la destrucción de las glándulas exócrinas (Riega-Torres y cols, 2016; Bayetto y Logan, 2010).

### **1.3 Características clínicas del SS**

El SS es una enfermedad autoinmune que afecta a las glándulas secretoras del organismo; se divide en SS primario y SS secundario (Malladi y cols., 2012). Los pacientes con SS presentan anticuerpos séricos Ro (SSA) y La (SSB), que desencadenan una respuesta inflamatoria conformada por procesos linfoproliferativos, localizados, sobre todo, en las glándulas exócrinas (lagrimales y salivales, principalmente). En el ámbito clínico, se identifican como xeroftalmia y xerostomía (síntomas *sicca*); pueden ocurrir conjuntamente o de manera aislada (Fox, 2005). Del mismo modo, puede identificarse xerosis en otras mucosas, principalmente la vaginal, nasal y en piel (Fox, 2007).



El síndrome de Sjögren puede manifestarse con los síntomas *sicca* y además estar asociado a enfermedades autoinmunes (SS secundario), como la AR, el LES y la esclerodermia (Reksten y Jonsson, 2014). Además, los pacientes con SS pueden presentar manifestaciones extraglandulares. (Maier-Moore, 2014; Shiboski y cols., 2012). A continuación, se desglosan estas características principales:

**Xeroftalmia.** Se define como la sensación de ojo seco asociada a la disminución o ausencia de secreción lagrimal, lo que provoca hiperosmolaridad lagrimal e inflamación de la superficie ocular (Jacobi y Messmer, 2018; Messmer, 2015; Vishwanath y cols., 2014), con la consecuente dificultad visual, inestabilidad de la película lagrimal y daño potencial de la superficie ocular (Beckman y cols., 2015; Vishwanath y cols., 2014). La xeroftalmia se acompaña de sintomatología no específica como sensación de arenilla ocular, ardor, enrojecimiento, prurito o incluso fotofobia (Messmer, 2015). Estos datos subjetivos deben ser tomados en cuenta para una correlación con los datos objetivos, los cuales no siempre concuerdan, ya que el paciente puede experimentar xeroftalmia sin ser objetivo en las pruebas oftálmicas. Por lo tanto, la xeroftalmia no es un síntoma patognomónico, pero es considerado un criterio diagnóstico importante del SS (Beckman y cols., 2015).

**Xerostomía.** Se define como la sensación de boca seca y puede o no estar asociada a hiposalivación (Villa y cols., 2015). La prevalencia de xerostomía en la población oscila entre 5.5 y 46% y se identifica principalmente en la población geriátrica (González y cols., 2014). La xerostomía influye directamente en la calidad de vida del paciente, ya que afecta la dificultad del habla y la deglución, así como disgeusia (Giovelli y cols., 2015; Fox y cols., 2008).

La xerostomía causada por hiposalivación puede deberse a diversos factores como el consumo de algunos fármacos (diuréticos, antidepresivos, antihistamínicos, neurolépticos, broncodilatadores, ansiolíticos, agentes hipotensivos, opioides, inmunoestimulantes y supresores del apetito), enfermedades sistémicas crónicas e historia previa de radiación de cabeza y cuello (Turner, 2016). La saliva se torna pastosa y provoca un deterioro en varios aspectos de la función oral, por lo que clínicamente los pacientes presentan una mucosa atrófica y seca, de aspecto pálido y fisuras generalizadas. Asimismo, presentan susceptibilidad a gingivitis, enfermedad periodontal, halitosis, caries cervicales y candidosis bucal (Chapa y cols., 2012).

En el SS, la pérdida de la función de las glándulas exócrinas se relaciona con la pérdida de células glandulares epiteliales y acinares, debido a la presencia de infiltrado inflamatorio linfocitario y a la producción de anticuerpos. Estos datos permiten conocer el grado de gravedad de la enfermedad, ya que en ocasiones se observa agrandamiento o dolor glandular (Tanasiewicz y cols., 2016).

***Manifestaciones extraglandulares.*** El SS también se caracteriza por la presencia de manifestaciones extraglandulares. Se subdividen en no viscerales (piel, artralgia y mialgia) y viscerales (pulmones, corazón, riñón, gastrointestinales, endocrinas, sistema nervioso periférico). La artralgia se define como dolor en las articulaciones con o sin inflamación (Fox; Liu, 2006). Diversos estudios han identificado la prevalencia de ésta en pacientes con SS e indican que 53% de los pacientes presenta esta sintomatología (Ramos-Casals y cols., 2015; Ramos-Casals y cols., 2008). Asimismo, pueden presentar manifestaciones musculares como mialgia, poliomiositis y polimialgia reumática (Fox y Liu, 2006).

Los problemas gastrointestinales como disfagia y la cirrosis biliar primaria se encuentran asociados a los síntomas *sicca*. Alrededor de 10% de los pacientes pueden presentar eritema cutáneo (rash) y atrofia de la piel en extremidades superiores, tronco y manos (Mariette y Criswell, 2018; Fox y Liu, 2006). En ocasiones, existe afección de arterias, venas o capilares (vasculitis) que se presentan clínicamente como lesiones cutáneas (Ramos-Casals y col., 2004).

Dentro de las lesiones viscerales, se encuentra la hipertensión pulmonar y pericarditis como las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes y disnea con tos no productiva asociada a síntomas *sicca* traqueobronquiales, como las manifestaciones pulmonares más identificadas en pacientes con SS (Bertoni y cols., 2015; (González y cols., 2014; Fox y Liu, 2006); igualmente, la nefritis crónica tubulointersticial y la acidosis tubular renal causada por la disfunción de los túbulos renales asociados a la pérdida de bicarbonatos y ausencia de retención de ácidos renales (Ramos-Casals, 2014).

#### **1.4 Características histológicas en pacientes con SS**

El estudio histopatológico se lleva a cabo en las glándulas salivales de la mucosa labial, principalmente, debido a su accesibilidad y rápida cicatrización (Colella y cols., 2010; Soto-Rojas y Kraus, 2002). Éste es considerado un criterio diagnóstico tanto en la clasificación (AECG como en la ACR) (Goules y cols., 2014).

Los anticuerpos séricos presentes en el SS presentan tropismo al tejido glandular, por lo que los cambios en la estructura glandular se identifican tanto en glándulas salivales mayores como en menores (Colella y cols, 2010; Soto y Kraus, 2002).

En el estudio histopatológico se observa sialoadenitis crónica. Ésta se caracteriza por presentar infiltrado inflamatorio de tipo crónico. El infiltrado inflamatorio se localiza perivascular y periductal principalmente y se conforma de agregados celulares de 50 o más linfocitos; en general, se localizan de manera perivascular o periductal. Sin embargo, estos focos pueden distribuirse adyacentes a acinos glandulares de tipo mucoso principalmente; además, puede identificarse dilatación del conducto o fibrosis intersticial (Giovelli y cols., 2015; Llamas-Gutiérrez y cols., 2014).

En el reporte histopatológico para valorar si existen hallazgos compatibles con SS, las clasificaciones se basan en la medida de Daniels (Fisher y cols., 2017), según la cual debe considerarse el número de focos de infiltrado inflamatorio por campo de 4 mm<sup>2</sup>, si existe pérdida de la estructura glandular y si presenta destrucción de ésta (Campos y cols., 2016; Costa y cols., 2015). Asimismo, se ha identificado la presencia de fibrosis, la cual sugiere que se incrementa conforme progresa la enfermedad; sin embargo, no ha podido determinarse una asociación entre las manifestaciones bucales y las características histológicas (Costa y cols., 2015). Alrededor de 20% de los casos puede presentar procesos linfoproliferativos, siendo el linfoma MALT (linfoma asociado a mucosas) el más común (Campos y cols., 2016; Llamas-Gutiérrez y cols., 2014).

### **1.5 Clasificaciones de SS**

El SS puede presentarse de manera aislada o asociado a una enfermedad autoinmune. La etiopatogenia no está del todo clara, lo que complica obtener un grupo de pacientes

homogéneos en características clínicas y grados de intensidad de la enfermedad, por lo que se carece de una clasificación universal para el diagnóstico de SS (Baldini y cols., 2012).

Sin embargo, a lo largo de los años se han realizado múltiples clasificaciones; de ellas, las más utilizadas a nivel mundial se describen continuación (Sankar y cols., 2014).

**Grupo de Consenso Americano Europeo:** Esta clasificación es muy utilizada tanto en la práctica clínica como en trabajos de investigación epidemiológicos y ensayos clínicos (Baldini y cols., 2018; Gómez y cols., 2012). Consta de criterios subjetivos y objetivos (Anexo 1) (Goules y cols., 2014; Sankar y cols., 2014). Los criterios objetivos son el estudio histopatológico de las glándulas salivales menores, las pruebas serológicas (anticuerpos anti Ro/SSA y anti La/SSB), la sialografía o sialometría y la prueba de Schirmer o prueba de rosa de Bengala ocular (Baldini y cols., 2018; Sankar y cols., 2014). Para considerar positividad a SS primario, se debe contar con 4 de los 6 criterios (subjetivos y objetivos), tomando en consideración que el estudio histopatológico y las pruebas serológicas deben presentarse positivas; sin embargo, también se considera positivo el diagnóstico, con la presencia de 3 de los 4 criterios objetivos, descartando la valoración de criterios subjetivos (Shiboski y cols., 2018; Goules y cols., 2014; Shiboski y cols., 2018).

**Colegio Americano de Reumatología:** ACR, en colaboración con el SICCA (Rasmussen y cols., 2014), publicó en 2012 una clasificación basada en tres criterios diagnósticos objetivos (Shiboski y cols., 2012). Los criterios destacados de esta clasificación (anexo 2) son positividad serológica a anticuerpos Ro/SSA y La/SSB; en caso de ser negativos, debe evaluarse la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) y Factor Reumatoide (FR). Asimismo, debe realizarse el estudio histopatológico, una prueba oftálmica con un marcador

ocular para valorar la presencia de queratoconjuntivitis (excluyendo pacientes con glaucoma y cirugías oculares). Es importante señalar que esta clasificación no toma en cuenta datos subjetivos dentro de sus rubros (Sankar y cols., 2014; Shiboski y cols., 2012).

En la clasificación de la ACR, es indispensable cumplir 2 de los 3 criterios previamente descritos para considerar positividad a SS. Sin embargo, debe señalarse que se excluyen a pacientes con sarcoidosis, radiación de cabeza y cuello, infección por hepatitis C, VIH, amiloidosis, enfermedad-injerto contra huésped, pacientes que consumen anticolinérgicos o bien con enfermedad IgG4, en virtud de que éstas presentan síntomas similares que pueden sobreponerse (Sankar y cols., 2014; Shiboski y cols., 2012).

Esta clasificación presenta ciertas limitaciones, como la exclusión de pacientes con enfermedades autoinmunes como AR, LES, ESC, entre otras, fuertemente asociadas al SS secundario (Goules y cols., 2014; Sankar y cols., 2014). Por otro lado, se incluye positividad a anticuerpos ANA o FR, sin considerar anticuerpos anti-SSA /SSB; estos últimos son más específicos del SS, y tienen un porcentaje de hasta 80% de presentarse positivos y obtener el diagnóstico definitivo de SS (Rasmussen y cols., 2014; Goules y cols., 2014; Sankar y cols., 2014).

## **1.6 Métodos diagnósticos del SS**

Como ya se mencionó antes, se requieren diversos métodos para corroborar la positividad para SS. Si bien uno de los más importantes es el estudio histopatológico, la lesión inflamatoria glandular en SS es distintiva de esta entidad; no es patognomónica. Las glándulas salivales sufren hipofunción, lo que provoca signos y síntomas clínicos; por tanto, se requiere la toma de biopsia incisional de las glándulas salivales menores y su posterior estudio histopatológico (Llamas-Gutiérrez y cols., 2014). La biopsia generalmente es de la

mucosa labial inferior sana, ya que es accesible y poco invasiva comparada con otras estructuras (Soto-Rojas y cols., 2002).

En el estudio histopatológico de las glándulas salivales obtenidas, se identifica infiltrado inflamatorio de células mononucleares, principalmente periductal; sin embargo, puede identificarse perivascular o periacinar, lo que provoca cambio o destrucción de arquitectura glandular (Kim y cols., 2016; Ciurtin y cols., 2015). Estas células son cuantificadas en un campo de 4 mm<sup>2</sup> donde se buscan agrupaciones de más de 50 linfocitos, a los que se denominan *focos*. Para considerar positivo en las clasificaciones de Síndrome de Sjögren, deben estar presentes 1 o más focos de infiltrado linfocítico. Además, pueden encontrarse centros germinales ectópicos, los cuales han sido descritos en 20-25% de los pacientes con SS (Jonsson y cols., 2010) y se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar linfomas, principalmente el MALT (Ciurtin y cols., 2015; Jonsson y cols., 2010). Esta prueba diagnóstica es utilizada en ambas clasificaciones (Grupo Consenso Americano Europeo y Colegio Americano de Reumatología) como un criterio de suma importancia (Sankar y cols., 2014).

**Pruebas serológicas:** La destrucción de las glándulas lagrimales y salivales es producida principalmente por la presencia serológica de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti La/SSB (Hernández-Molina y cols., 2013). Los anticuerpos anti-Ro/SSA se encuentran en 50-70% de los pacientes con SS y pueden encontrarse en conjunto con los anticuerpos anti La/SSB entre 30 y 60% de los pacientes y es infrecuente encontrar estos últimos de manera aislada (Hernández-Molina y cols., 2013; Kalliopi y cols., 2012).

La presencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA se ha identificado más frecuentemente en pacientes menores de 70 años, así como con mayor prevalencia de desarrollar complicaciones extraglandulares y parotiditis (Gómez y cols., 2012; Kalliopi y cols., 2012). Los ANA son autoanticuerpos circulantes contra antígenos nucleares de las propias células del organismo; se identifican en rangos mayores a 1:640; sin embargo, no son patognomónicos (Prieto y cols., 2015; Bournia y cols., 2012). El factor reumatoide es un anticuerpo dirigido contra la porción Fc de la inmunoglobulina IgG. Este anticuerpo se presenta en 36-75% de los pacientes con SS (Vishwanath y cols., 2014; Kalliopi y cols., 2012).

***Pruebas de función salival:*** La xerostomía es un síntoma muy frecuente en pacientes con SS. Debe ser evaluada de manera objetiva y reproducible, para comprobar la disminución o ausencia del flujo salival con ayuda de la sialometría y la sialoquímica. Asimismo, es importante conocer el funcionamiento y arquitectura de las glándulas salivales, las cuales son valoradas en estudios de imagen como el ultrasonido, la sialografía y la tomografía computarizada (Geitung y Jonsson, 2012; Gómez y cols., 2012).

La sialometría y la sialoquímica son utilizadas con saliva total (secreción de todas las glándulas salivales o de una glándula salival en específico). La medición puede ser tomada de saliva estimulada o no estimulada; en cualquiera de los casos, debe ser tomada en la mañana, con higiene bucal previa, sin consumir alimentos ni fumar por lo menos dos horas antes de la prueba (Geitung y Jonsson., 2012).

La saliva no estimulada es colectada sin estímulo masticatorio o gustativo previo, además de evitar el movimiento de la lengua, mucosa yugal y labios, mientras que la saliva estimulada



es colectada posterior a la estimulación con sialogogos o caramelos. Ambas son recolectadas en un lapso de 5 minutos (Gómez y cols., 2012). Existen diversas técnicas de medición que nos permiten conocer si hay ausencia o disminución de saliva; sin embargo, si se obtiene menos de 1.5 cm durante 5 minutos, se considera hiposalivación (Kalk y cols., 2002).

Con respecto a los estudios de imagen, la sialografía permite valorar la integridad de los ductos glandulares con ayuda de medios de contraste colocados en los ductos salivales (Geitung y Jonsson., 2005; Kalk y cols., 2002). La tomografía computarizada es considerada un auxiliar de diagnóstico; sin embargo, en SS no es muy útil, ya que no permite valorar los cambios estructurales de las glándulas salivales (Fox y cols., 2012). El ultrasonido es económicamente accesible y permite valorar los cambios en el tejido glandular y ductos salivales. Mediante esta técnica, pueden detectarse áreas hipoecoicas acentuadas en las zonas que presentan infiltrado inflamatorio o fibrosis, dando una imagen en un patrón reticular y bien definido de la glándula salival (Gómez y cols., 2012; Soto-Rojas y Kraus, 2002).

***Prueba oftálmica:*** Como ya se mencionó, la xeroftalmia es sólo el término referido a la sintomatología; sin embargo, debe ser corroborado con pruebas objetivas, con el fin de demostrar la ausencia o anormalidad del epitelio corneal y conjuntiva mediante distintas técnicas. El examen físico del ojo se requiere, ya que existen variaciones como el cierre insuficiente del párpado que pueden provocar xeroftalmia y alteración de la integridad de la película lagrimal sobre la superficie ocular. El parpadeo es indispensable para distribuir el líquido lagrimal sobre la superficie ocular y apoya la secreción de las glándulas Meibomio. La velocidad de parpadeo normal oscila entre los 15.5+- 13.7 parpadeos/ minuto, por lo que los valores inferiores pueden tomarse como xeroftalmia (Srinivasan y cols., 2016).

**Evaluación de la película lagrimal:** Los patrones de tinción de la superficie ocular pueden ayudar a obtener datos sobre el ojo seco, valorar la superficie ocular y la película lagrimal, por lo que se utilizan frecuentemente colorantes como la fluoresceína, el verde lissamina y la Rosa de Bengala (Beckman, 2016). La fluoresceína se concentra en las células vivas de la película precorneal y en las erosiones epiteliales en la conjuntiva y la córnea, por lo que las áreas teñidas representan una ausencia de células epiteliales, incluyendo la muerte celular (Srinivasan y cols., 2016). La tinción de lisamina verde es colocada en el fórnix inferior de ambos ojos por unos minutos y se observa la cantidad de líquido retenido y distribuido a lo largo de la superficie corneal (Gómes y cols., 2012), destacando las células dañadas superficialmente con una capa de mucina defectuosa.

Las zonas con ausencia de epitelio corneal y grados graves de daño son teñidas de color amarillo a verde, mientras que los casos con daño epitelial moderado se observan en un patrón en puntilleo (Gómes y cols., 2012; Fox y cols., 2007). La Rosa de Bengala es otro colorante utilizado para la valoración de tejido ocular anormal y células corneales en pacientes con queratoconjuntivitis *sicca*. La prueba de Schirmer es la técnica más utilizada por los clínicos para diagnosticar xeroftalmia, ya que determina si la producción lagrimal es suficiente para mantener la humedad ocular. Esta técnica consiste en utilizar tiras de papel filtro, las cuales son colocadas en la ranura del margen inferior palpebral nasal durante 5 minutos. El valor considerado como normal, según Smolin y Thoft (1987), es igual o mayor a 15 mm en un tiempo de 5 minutos, lo que corresponde a la secreción total (Messmer, 2015; Vishwanatha, 2014; Durán y cols., 2006). La prueba de Schirmer II es una modificación de

la prueba de Schirmer, ya que se aplica anestésico tópico; el valor normal es igual o mayor a 10 mm en la secreción basal (Durán y cols., 2006).

La positividad a estas pruebas nos refleja la presencia de ojo seco; sin embargo, no es patognomónico de esta manifestación clínica (Vishwanath, 2014; Schiffman y cols., 2000).

### **1.7 Tratamiento del SS**

Las opciones de manejo terapéuticas para el SS se limitan a aliviar la sintomatología, por lo que es de suma importancia concientizar al paciente sobre la enfermedad, ya que es de curso crónico (Ciurtin y cols., 2015). Los factores agravantes como el consumo de tabaco, calefacción, aire acondicionado, entre otros deben ser evitados para un tratamiento exitoso (Messmer, 2015).

*Tratamiento para xeroftalmia:* El uso de lágrimas artificiales es el pilar de la terapia para todos los grados de severidad del ojo seco. Existen escasos estudios aleatorizados y controlados para evaluar los diferentes tipos de lágrimas artificiales; no obstante, se ha demostrado que aumentan la estabilidad de la película lagrimal, reducen el estrés de la superficie ocular, mejoran la sensibilidad al contraste y a la calidad óptica de la superficie y, como consecuencia, mejoran la calidad de vida del paciente con xeroftalmia (Chang y cols., 2010).

Los corticoesteroides inducen varios efectos antiinflamatorios, ya que suprimen citocinas inflamatorias y quimiocinas; asimismo, disminuyen la expresión de moléculas de adhesión celular y estimulan la apoptosis de los linfocitos (Ho Jung y cols., 2014). Por lo tanto, el uso de corticoesteroides tópicos es útil; sin embargo, no se recomiendan para uso prolongado

debido a sus posibles efectos adversos como cataratas, glaucoma inducido por esteroides y herpes (Fazaa y cols., 2014).

El Tacrolimus a 0.03% es un inmunomodulador que ha demostrado mejorar la estabilidad de la superficie ocular. Asimismo, la Ciclosporina reduce significativamente el número de linfocitos activados dentro de la conjuntiva, disminuye los efectos inflamatorios y apoptóticos de la conjuntiva y aumenta la densidad de células caliciformes conjuntivales. El uso de ácidos grasos omega 3 y omega 6 ha sido recientemente propuesto como tratamiento complementario para los pacientes con enfermedad ocular (International Dry Eye Workshop, 2007). La modificación del estilo de vida de los pacientes con SS debe incluir evitar el uso de tabaco, aire acondicionado, ambientes ventosos, polvorientos o ahumados. Se sugiere evitar el uso de aparatos electrónicos y utilizar compresas tibias y masaje en los párpados (Srinivasan y cols., 2016).

***Tratamientos para la xerostomía:*** Las medidas generales para el tratamiento de xerostomía son menos numerosas e incluyen higiene bucal, evitar irritantes como alcohol, tabaco y nicotina. Asimismo, debe estimularse la producción salival con un reemplazo salival, como la saliva artificial o productos que contienen carboximetil celulosa o glicerina, el cual genera una capa protectora que favorece a la lubricación y evita la fricción con las estructuras bucales; además, otorga humedad a la mucosa bucal (Meijer y cols., 2007; Nocturne y cols., 2015). Además, se utilizan sialogogos como el ácido ascórbico, caramelos y gomas de mascar sin azúcar que permiten la producción de saliva de las glándulas salivales residuales, las cuales actúan de forma mecánica y compensatoria (Turner, 2016).

Los pacientes que presentan bajo flujo salival son más susceptibles al desarrollo de candidosis, lesiones ulcerativas asociadas a trauma por falta de lubricación en la cavidad bucal, caries y enfermedad periodontal. Por ello, es muy importante la cooperación del paciente, quien debe ingerir líquidos suficientes durante el día y mantener una buena higiene bucal para evitar las lesiones previamente mencionadas (Ciurtin y cols., 2015; Turner, 2016).

Se ha utilizado la pilocarpina, un agonista colinérgico que se une de manera efectiva a los receptores muscarínicos (M3, principalmente) en el tracto gastrointestinal, aparato urinario y pulmonar. Además, estimula la producción de secreciones de glándulas salivales y sudoríparas (Gibson y cols., 2007; Turner, 2016). Puede causar disfunción de los aparatos ya mencionados, además de transpiración excesiva; por ello, debe prescribirse con precaución en pacientes con asma y cardiopatías, principalmente (Cifuentes y cols., 2018). Davies y Singer compararon el uso de saliva artificial y enjuague de pilocarpina en pacientes con xerostomía y encontraron que el enjuague de pilocarpina fue más efectivo que la saliva artificial (De Souza y cols., 2014).

Se han utilizado diversos fármacos biológicos dirigidos a las células B, como el Rituximab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido a la proteína de membrana de células B específicamente, en las que se identifica mejoría en los síntomas como fatiga, sequedad y dolor en los primeros seis meses de tratamiento. No obstante, después de este tiempo se sugiere sólo una mejoría transitoria (Devauchelle-Pensec y cols., 2014; Gottenberg y cols., 2005). En cuanto a los ensayos clínicos controlados aleatorizados, se realizó por primera vez en el Reino Unido con 17 pacientes, en quienes observaron mejoría en la sintomatología asociada a fatiga; sin embargo, no se logró mejoría en la producción de flujo

salival o lagrimal (Dass y cols., 2008). Los tratamientos biológicos son prometedores; sin embargo, no son concluyentes en la mejoría de los síntomas de pacientes con SS. Sumado al gran costo que tienen, deben ser evaluados para el uso en pacientes que presenten severa actividad de la enfermedad (Turner, 2016; Steinfeld y Simonart, 2003).

## **2. Planteamiento del problema y justificación**

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune heterogénea, con distintos grados de gravedad y diferentes manifestaciones clínicas que no cuentan con un criterio diagnóstico unificado, ya que, según la ubicación geográfica, el personal de salud bucal utiliza diversas clasificaciones.

Debido a esto, el Síndrome de Sjögren generalmente recibe un diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad, lo cual requiere un manejo interdisciplinario que ocasionalmente puede incumplirse. Por ello, es fundamental realizar estudios sobre dicho padecimiento, de modo que contribuyan al desarrollo de un estándar diagnóstico y terapéutico.

En ese sentido, es necesario conocer las características clínicas glandulares y extraglandulares presentes en los pacientes con SS y los métodos utilizados para el diagnóstico y tratamiento. Esta información será muy útil para conocer mejor la enfermedad y poder realizar un diagnóstico oportuno, lo que evitará complicaciones y proporcionará el mejor tratamiento de acuerdo con las características presentes en los pacientes.

### **3. Objetivos**

**Objetivo general.** Describir las características clínicas de pacientes con SS diagnosticados en la consulta de Dermatología bucal referidos de Reumatología del INCMNSZ en el periodo de enero de 2001 a abril 2016.

**Objetivos específicos:**

- Describir las características demográficas y clínicas de pacientes con SS del INCMNSZ.
- Establecer la frecuencia de lesiones bucales presentes en la mucosa bucal en los pacientes con SS en la primera consulta en el servicio de Dermatología bucal del INCMNSZ.

**4. Material y método**

Estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo y retrolectivo, que se realizó en el INCMNSZ, en colaboración con la UAM-X. La información de los individuos incluidos se



obtuvo de los expedientes clínicos y electrónicos (programa EHCOS) de los pacientes con SS (primario y secundario) del INCMNSZ, diagnosticados en un periodo de enero de 2001 a abril de 2016.

**Criterios de inclusión:** Pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico de Síndrome de Sjögren, quienes acudieron a la consulta de Dermatología Bucal referidos del servicio de Reumatología del INCMNSZ en un periodo de enero de 2001 a abril de 2016.

**Criterios de exclusión:** Pacientes adultos con diagnóstico de SS con historia de radiación de cabeza y cuello, que acudieron a la consulta de Dermatología bucal del INCMNSZ en un periodo de enero de 2001 a abril de 2016.

**Procedimiento para la obtención de datos.** La selección de pacientes se realizó a partir del expediente electrónico (programa EHCOS) del servicio de Dermatología bucal del INCMNSZ, en el que se buscó por palabras clave: SS, Síndrome de Sjögren, ss, Sind S, y se obtuvo un total de 78 pacientes. Se registraron los números de expediente y se identificaron algunos con numeración repetida, por lo que resultaron finalmente un total de 60 pacientes con SS. Se verificó que todos los pacientes contaran con los criterios de inclusión previamente descritos. Se diseñó una ficha de recolección de datos (anexo 3) que incluyó características sociodemográficas (ID, nombre del paciente, número de expediente, sexo, edad, fecha y lugar de nacimiento y ocupación), características clínicas (consumo de tabaco, alcohol, consumo de medicamentos, diagnóstico de enfermedades). Asimismo, se registró la presencia de lesiones bucales, localización y tratamiento en la primera consulta en el servicio. Además, se registraron tratamientos oftálmicos o bucales previos al diagnóstico de SS. Dentro de los datos

clínicos subjetivos se contemplaron xeroftalmia, xerostomía, sensación arenosa ocular, necesidad de ingerir líquidos para deglutir de manera paulatina; mientras que para los datos objetivos se contemplaron la prueba oftálmica, pruebas serológicas (anti Ro/SSA, La/SSB, ANA, FR) y el estudio histopatológico.

### **Análisis estadístico.**

Para la estadística descriptiva se calcularon medidas de tendencia central (medias y medianas) y dispersión (intervalo mínimo y máximo e intercuartilar) para las variables continuas. Se obtuvo la frecuencia para las variables cualitativas, expresándolas en porcentajes para las diversas categorías. Para la estadística inferencial se realizó la prueba de chi cuadrada considerando el valor 0.05 para mostrar significancia estadística. Los datos obtenidos de cada paciente fueron archivados en una base de datos en el programa SPSS V.21 (IBM), los cuales fueron previamente codificados en la ficha de recolección de datos, códigos que fueron almacenados para su análisis estadístico en el mismo programa (SPSS V.21). Para las variables de anticuerpos anti SSA y SSB se agruparon en 2 grupos; el primero se consideró que el valor sérico de anticuerpos fuera menor a 7 u/ml y el segundo grupo mayores a 7 u/ml. Asimismo, para la variable de prueba de Schirmer oftálmica se agrupó en 2 categorías, considerando positiva en valores menores a 1.5 mm y negativa en valores mayores a 1.5 mm.

## **5. Resultados**

En el presente estudio se incluyeron 60 mujeres con diagnóstico de síndrome de Sjögren, con una mediana de edad de 55 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 29-81) años; más de la mitad de ellas eran residentes de

la Ciudad de México (60%) y dedicadas al hogar (63.3%). La mayoría de las pacientes no tenían antecedentes de consumo de tabaco o alcohol (86.7%) mientras que 8 (13.3%) reportaron que fumaban y bebían. El síndrome de Sjögren primario fue diagnosticado en 32 (53.4%) pacientes y 28 (46.6%) presentaron SS secundario, asociado en su mayoría a artritis reumatoide (78.5%), a LES (10.7%) y esclerodermia (3.5%). Dos casos presentaron de manera concomitante AR y LES (7.1%). El cuadro 1 describe las características demográficas y clínicas de la población estudiada.

La artralgia fue la manifestación extraglandular más frecuente (53.1%), seguida de vasculitis (25%), atrofia cutánea (6.6%) y nefritis crónica tubulointersticial (1.6%). Dentro de las enfermedades sistémicas, el trastorno depresivo mayor fue identificado en un tercio de los casos (33.3%), seguido de hipertensión arterial (18.3%) y diabetes mellitus tipo 2 (15%).

Como se observa en el cuadro 1, más de una tercera parte de las pacientes recibía medicamentos (22/36.6%); principalmente ácido fólico (36.6%), como coadyuvante a las enfermedades autoinmunes de base o por presentar menopausia, seguido de psicotrópicos (30%), antimaláricos (26.6%) y corticoesteroides e inmunomoduladores (25%). La mayor parte de las pacientes (42/70%) consumía medicamentos que disminuyen la salivación; tales como, los psicotrópicos y los antihipertensivos.

Como se detalla en el cuadro 2, la xerostomía y la xeroftalmia fueron los síntomas iniciales de la enfermedad en más de la mitad de los casos (35/58.3%), acompañados en un 15% por xerosis en otra mucosa, principalmente vaginal y cerca de un tercio presentó únicamente xerostomía (16/26.7%).

En cuanto a los métodos diagnósticos utilizados, la prueba de Schirmer se realizó en todas las pacientes y fue positiva en el 76.7% de ellas, mientras que la prueba de Rosa de Bengala sólo se realizó en 8 pacientes con SS primario, con positividad para casi todos los casos (7/87.5%). Los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB fueron las pruebas séricas realizadas en todas las pacientes. Los anticuerpos anti-SSA resultaron positivos (>7 u/ml) en casi todos los casos (57/95%); mientras que los anticuerpos anti-SSB mostraron positividad en poco más de la mitad de las pacientes (36/60%). Asimismo, se identificó que la mayoría de las pacientes con SS primario obtuvieron valores séricos de anticuerpos anti-SSA mayores a 500 u/ml, mientras que las pacientes con SS secundario principalmente obtuvieron valores menores a 300 u/ml (cuadro 3) Por otro lado, el factor reumatoide se realizó en 26 pacientes y fue positivo en 23 (38.3%) de ellas, en tanto que los anticuerpos antinucleares fueron realizados e identificados en 14 (23.3%) de los casos de SS primario (cuadro 2).

El estudio histopatológico de glándulas salivales menores fue realizado en 46 (76.6%) pacientes dentro del Instituto, entre las que 44 se reportaron con criterios compatibles con SS. El 77.3% (34/44) de los casos correspondieron a sialoadenitis crónica, principalmente de tipo focal (18/40.9%), seguida de leve (10/22.7%), moderada (5/11.4%) y severa (1/2.3%). Además, se reportaron 3 casos como lesión linfoepitelial benigna (6.8%) y con otros diagnósticos (7/15.9%) (cuadro 5).

En el análisis bivariado se identificó que la mayoría de las pacientes en ambos grupos (SS primario y SS secundario) eran menores de 55 años y que refirieron principalmente xerostomía y xeroftalmia, de manera concomitante. De igual forma, los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB presentaron una positividad similar en ambos grupos, sin obtener diferencias estadísticamente significativas. Con respecto a la prueba de Schirmer, esta fue positiva en un

mayor porcentaje de las mujeres con SS primario en comparación con aquellas que presentaron SS secundario (87.5% vs. 64.3%), con una diferencia ( $p= 0.028$ ) estadísticamente significativa (cuadro 4).

Por otro lado, la candidosis fue la lesión bucal más frecuente en las pacientes con SS (95%) durante la primera consulta en el servicio de Dermatología bucal, principalmente en su variante eritematosa (45/75%), la cual se encontraba mayormente localizada en el dorso de la lengua (63.3%) (cuadro 6); refiriéndose la ingesta continua de agua en pequeñas cantidades durante el día (85%) y el uso de sustitutos lagrimales (35%) como las medidas utilizadas con mayor frecuencia antes del diagnóstico de SS para el control de las molestias.

**Cuadro 1.** Características demográficas y clínicas de 60 pacientes con Síndrome de Sjögren del Servicio de Dermatología Bucal del INCMNSZ.

	n	(%)
<b>Mediana de edad (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>) años</b>	55	(29–81)
<b>Ocupación</b>		
Hogar	38	(63.3)
Empleado	12	(20.0)
Profesional independiente	6	(10.0)
Desempleado	4	(6.6)
<b>Consumo de alcohol y tabaco</b>		
No	52	(86.7)
Si	8	(13.3)
<b>Tipos de síndrome de Sjögren</b>		
Primario	32	(53.4)
Secundario	28	(46.6)
<b>Enfermedades autoinmunes asociadas</b>		
Artritis reumatoide (AR)	22	(78.5)
Lupus eritematoso sistémico (LES)	3	(10.7)
AR+LES	2	(7.1)
Esclerodermia	1	(3.5)
<b>Otras enfermedades sistémicas (n=49)</b>		
TDM	20	(33.3)
HTA	11	(18.3)
DM	9	(15.0)
Enfermedad tiroidea	6 <sup>a</sup>	(10.0)
Enfermedad gástrica	3 <sup>b</sup>	(5.0)
<b>Medicamentos</b>		
Ácido fólico	22	(36.6)
Psicotrópico	18	(30.0)
Antimalárico	16	(26.6)
Corticoesteroides e inmunomoduladores	15	(25.0)
Metotrexato	8	(13.3)
Reemplazo hormonal	8	(13.3)
Antihipertensivo	7	(11.6)
Hipoglucemiante	4	(6.6)
Otros	5	(8.3)

TDM=Trastorno depresivo mayor; HTA= Hipertensión arterial; DM=Diabetes Mellitus. <sup>a</sup>Cuatro pacientes con hipotiroidismo; <sup>b</sup>Dos pacientes con gastritis y uno con colitis.

**Cuadro 2.** Características clínicas y de laboratorio de utilidad en el diagnóstico de 60 pacientes con síndrome de Sjögren

	n ( % )
<b>Datos subjetivos (AECG*)</b>	
Xerostomía y xeroftalmia	35 (58.3)
Xerostomía	16 (26.7)
Xeroftalmia, xerostomía y xerosis en otra mucosa <sup>a</sup>	9 (15.0)
<b>Prueba de Schirmer oftálmica</b>	
Positiva	46 (76.7)
Negativa	14 (23.3)
<b>Rosa de Bengala (n=8)</b>	
Positiva	7 (87.5)
Negativa	1 (12.5)
<b>Estudio histopatológico de glándulas salivales menores (n=46)</b>	
Positivas	44 (95.6)
Negativas	2 ( 4.3)
<b>Pruebas serológicas realizadas</b>	
Anti-SSA	
Positivo	57 (95.0)
Negativo	3 ( 5.0)
Anti-SSB	
Positivo	36 (60.0)
Negativo	24 (40.0)
Factor reumatoide (n=26)	
Positivo	23 (38.3)
Negativo	3 ( 5.0)
Anticuerpos antinucleares (n=14)	
Positivo	14 (23.3)
Negativo	0 ( - )

<sup>a</sup>Ocho casos mucosa vaginal y uno nasal

\*Clasificación del Grupo Consenso Americano Europeo

**Cuadro 3.** Valores de anticuerpos realizados en 60 pacientes con SS del INCMSZ

	SS primario n=32		SS secundario n=28	
	n	(%)	n	(%)
<b>Anti SSA</b>				
<7 (negativo)	2	( 6.2)	1	( 3.5)
8-100	1	( 3.1)	6	(21.4)
101-300	6	(18.7)	15	(53.5)
301-500	-	( 0 )	4	(14.2)
501-800	12	(37.5)	1	( 3.5)
801 en adelante	11	(34.3)	1	( 3.5)
<b>Anti SSB</b>				
<7 (negativo)	11	(34.3)	13	(46.4)
8-100	7	(21.8)	11	(39.2)
101-300	5	(15.6)	3	(10.7)
301-500	6	(18.7)	1	( 3.5)
501-800	3	( 9.3)	-	( 0 )
801 en adelante	-	( 0 )	-	( 0 )
<b>FR (n=26)</b>				
Positivo	-	( 0 )	23	(82.1)
Negativo	-	( 0 )	3	( 10.7)
<b>ANA (n=14)</b>				
Positivos	14	(43.7)	-	( 0 )
Negativos	-	( 0 )	-	( 0 )



**Cuadro 4.** Pruebas diagnósticas objetivas y subjetivas en 60 pacientes con SS primario y secundario del INCMNSZ

	Síndrome de Sjögren primario (n=32)	Síndrome de Sjögren secundario (n=28)	P
<b>Pruebas serológicas</b>			
Anti SSA			
Positivo	30 (93.7)	27 (96.4)	0.551
Negativo	2 ( 6.2)	1 ( 3.6)	
Anti SSB			
Positivo	21 (65.6)	15 (53.6)	0.431
Negativo	11 (34.3)	13 (46.4)	
<b>Pruebas oftálmicas</b>			
Prueba de Schirmer			
Positiva	28 (87.5)	18 (64.3)	0.028*
Negativa	4 (12.5)	10 (35.7)	
<b>Estudio histopatológico (n=46)</b>			
Positivo	27 (84.3)	17 (60.7)	0.478
Negativo	2 ( 6.2)	0 ( 0 )	
<b>Datos subjetivos</b>			
Xerostomía y xeroftalmia	20 (62.5)	15 (53.6)	0.476
Xerostomía, xeroftalmia y xerosis	6 (18.7)	3 (10.7)	
Xerostomía	6 (18.7)	10 (35.7)	

**Cuadro 5.** Diagnóstico emitido en el estudio histopatológico de 44 pacientes con criterios compatibles con Síndrome de Sjögren del INCMNSZ (enero 2001- abril 2016)

		n=44 ( % )
<b>Sialoadenitis crónica</b>		
Focal		18 (40.9)
Leve		10 (22.7)
Moderada		5 (11.4)
Severa		1 ( 2.3)
<b>Lesión linfoepitelial benigna</b>		3 ( 6.8)
<b>Otros</b>		7 (15.9)

**Cuadro 6.** Lesiones bucales en 60 pacientes previas al diagnóstico de Síndrome de Sjögren del INCMNSZ (enero 2001- abril 2016)

	n ( % )
<b><i>Candidosis bucal</i></b>	57 (95.0)
<b><i>Variante clínica</i></b>	
Eritematosa	45 (75.0)
Pseudomembranosa	4 ( 6.6)
Queilitis Angular	8 (13.3)
<b><i>Localización</i></b>	
Dorso de lengua	38 (63.3)
Comisuras labiales	8 (13.3)
Mucosa yugal	6 (10.0)
Paladar duro y blando	6 (10.0)
<b><i>Otras lesiones bucales</i></b>	
Abscesos recurrentes de parótida	1 ( 1.6)
Agrandamiento parotídeo	1 ( 1.6)

## 6. Discusión

En el presente estudio se confirmó que las mujeres, de la 6ª década de la vida es el grupo etáreo más frecuentemente afectado por síndrome de Sjögren, la mayor parte de ellas sin antecedentes de enfermedad previa, aunque en los casos de SS secundario, la enfermedad autoinmune más asociada fue la artritis reumatoide. Si bien la xerostomía, la xeroftalmia y los anticuerpos anti SSA representan los signos y síntomas iniciales más frecuentemente encontrados, la prueba de Schirmer positiva es la herramienta más útil para evaluar el diagnóstico de SS primario.

La presentación del síndrome de Sjögren en mujeres de la sexta década de la vida concuerda con lo reportado previamente (Maślińska y cols., 2015; Patel y Shahane, 2014), ya que se ha descrito una mayor prevalencia de SS entre los 40 y los 60 años, con una relación hombre-mujer que va desde 9:1 (Maślińska y cols., 2015) hasta 20:1 (Patel y Shahane, 2014). Las células epiteliales son dependientes de estrógenos y las mujeres que cursan el climaterio presentan una disminución de éstos, por lo que se afecta el eje hipotálamo-adrenal (Brandt y cols., 2015; Porola y cols., 2007). Las glándulas adrenales secretan los andrógenos, los cuales tienen un efecto protector en las enfermedades autoinmunes y la baja de estas hormonas incrementa la susceptibilidad de SS en las mujeres (Tzioufas y cols., 2012; Porola y cols., 2007).

Únicamente el 13.3% de las pacientes refirió historia de consumo de alcohol y/o tabaco; estos factores no han sido asociados con un mayor riesgo de padecer SS, ni con el aumento en los valores de anticuerpos anti- SSA/SSB (Stone y cols., 2018; Karabulut y cols., 2011). La asociación del consumo de tabaco con diversas afecciones autoinmunitarias, como la artritis

reumatoide ha sido reportada previamente, ya que causa una desregulación de la respuesta inmune e inflamatoria, lo cual provoca un deterioro que empeora la enfermedad (Lee y cols., 2014). Sin embargo, Karabult y cols., identificaron el aumento en los anticuerpos antinucleares (ANA) en los pacientes fumadores (Karabult y cols., 2011).

En el presente estudio el síndrome de Sjögren primario se diagnosticó en más de la mitad de las pacientes (32/53.4%), mientras que el SS secundario se identificó mayormente asociado a la artritis reumatoide, en correspondencia con lo informado previamente (Franceshini y cols., 2017; Murube y cols.; 2011). Se ha sugerido que las células Th17 contribuyen en la inmunopatogénesis de diversos trastornos autoinmunes, incluyendo SS y AR, ya que estas células producen citocina Il-17, la cual se adhiere en las células mesenquimales y provoca el aumento de la producción de Il-6 y otras citocinas proinflamatorias (Carvalho y cols., 2017). Asimismo, la Il-17 induce la maduración de neutrófilos, lo que indica su participación en mecanismos de defensa del huésped (Carvalho y cols., 2017). No obstante, se requieren más estudios genéticos y clínicos para valorar las estrategias de diagnóstico y manejo de ambas enfermedades (de Souza y cols., 2014).

En el presente estudio, un tercio de las mujeres estudiadas presentó trastorno depresivo mayor y el 18% hipertensión arterial, en concordancia con datos previos (Millin y cols., 2016; Launay y cols., 2007) que reportan que el 30% de los pacientes con SS primario pueden presentar síntomas depresivos (Millin y cols., 2016).

Los medicamentos utilizados para tratar el TDM y la HTA provocan xerostomía, además de una disminución en la producción salival (Scully, 2003), con el consecuente agravamiento

de los síntomas. Además, de manera reciente Varan y cols (2018) han sugerido que los medicamentos utilizados para el control de la inflamación producen diversas citocinas, que favorecen la aparición de trastornos depresivos (Varan y cols., 2018).

La xerostomía y la xeroftalmia simultáneas se identificaron en el 58.3% (35/60) de las pacientes de este estudio. Dichas manifestaciones se han descrito como síntomas *sicca* y se presentan de manera común en el SS (Goules y cols., 2017) con una frecuencia de hasta el 60.7% (Haga y cols., 2012), por lo que se incluyen en la Clasificación AECG. Además, Yang y cols., reportan la presencia de estos síntomas en el 29.5% de los pacientes con SS asociado a AR (Yang y cols., 2018; Haga y cols., 2012).

Por otro lado, el 15% de las pacientes presentó xerosis en otras mucosas, como la vaginal y la nasal, de manera similar a lo publicado por Malladi y cols. (2012) que mencionan a la xerosis vaginal como un hallazgo clínico común en pacientes con Síndrome de Sjögren (Malladi y cols.; 2012). La xerostomía como único síntoma inicial se identificó en casi un tercio de las pacientes, principalmente en aquellas con SS secundario. La xerostomía aislada podría complicar el diagnóstico de SS primario, debido a que diversos fármacos pueden generarla (Kyriakidis y cols., 2014).

El estudio histopatológico de glándulas salivales menores solo se realizó en el 76.6% (46/60) de las pacientes, aunque representa un criterio objetivo importante para el diagnóstico de SS y es considerado en ambas clasificaciones (Wicheta y cols, 2019). Como se muestra en el cuadro 5, existe una inconsistencia en el reporte histopatológico emitido para el diagnóstico del síndrome, la cual es una problemática reportada en diversos estudios que manifiestan una

falta de estandarización tanto en la toma de la muestra de glándulas salivales menores, como en el conteo por campo del infiltrado inflamatorio y en la interpretación del patólogo (Wicheta y cols, 2019; Guellec y cols, 2013).

En el presente estudio se identificaron 3 casos con reporte histopatológico de lesión linfoepitelial benigna (LLB), la cual es una lesión que se presenta de manera más común en glándulas salivales mayores, principalmente parótida, y es muy rara en glándulas salivales menores, además de tener un comportamiento biológico diferente. Asimismo, se ha observado que la LLB cursa con dolor y aumento de volumen glandular, así como anticuerpos anti SSA/SSB negativos (Mediros y cols., 2016). El reporte de sialoadenitis crónica focal fue dado en el 40.9% de las pacientes y es el término más adecuado para el diagnóstico de SS (Bamba y cols., 2009).

La estandarización en el diagnóstico histopatológico de SS podría ayudar a predecir el progreso de la enfermedad (Costa y cols., 2015) ya que se ha identificado que los casos con abundantes focos de infiltrado inflamatorio de tipo crónico presentan un mayor riesgo de desarrollar linfoma MALT; sin embargo, en este estudio no se reportó ningún caso (Mariette y cols., 2018; Sousa de Gómez y cols., 2012).

En este estudio, el 95% de las pacientes presentó anti SSA y anti-SSB positivos, mientras que el 40% presentaron anticuerpos anti-SSB negativos. Si bien, los anticuerpos anti SSA y SSB son de suma importancia en el diagnóstico de SS y han sido descritos como específicos del mismo, existen casos en los que ambos pueden ser negativos o presentar negatividad solo para anti SSB (Fayyaz y cols., 2016; Baer y cols., 2012). La positividad únicamente de anti-

SSB se ha descrito como poco frecuente e insuficiente para diagnosticar SS, ya que no se ha asociado a ninguna de las características fenotípicas del síndrome (Baer y cols., 2012). Debido a la posibilidad de obtener resultados negativos para estos anticuerpos es de suma importancia contar con otras pruebas diagnósticas, como lo mencionan Hernández-Molina y cols., ya que al no presentarse en etapas tempranas de la enfermedad, se debe conocer si existe algún otro síntoma o signo que nos pueda confirmar el diagnóstico.

La prueba de Schirmer ofmálmica se realizó a todas las pacientes incluidas, mostrando mayor positividad en el grupo de SS primario con respecto al grupo de SS secundario ( $p=0.028$ ). Esta prueba tiene un buen equilibrio entre sensibilidad y especificidad (93.5% y 94%, respectivamente), por lo que puede comprobar la afectación de glándulas lagrimales (Baldini y cols; 2012; Shiboski y cols., Franseschini 2017). Se ha sugerido que los pacientes con SS primario tienen una mayor reducción de producción lagrimal (Hernández-Molina y cols., 2010) y que los resultados la prueba pueden afectarse por la duración de la enfermedad; por lo tanto, su positividad puede ser menos frecuente en pacientes con SS secundario y en ellos, se sugiere complementar con tinción de lissamina o fluorsceína para comprobar que existe daño epitelial ocular (Versura y cols; 2006).

Por otro lado, la evaluación objetiva de los síntomas *sicca* puede guiar en la diferenciación entre los pacientes con *sicca* asociados a SS primario y no asociados; adicionalmente, en los últimos años se ha reportado que los resultados a esta prueba pueden tener implicación en la atención de los pacientes (Tashbayev y cols., 2017). Sin embargo, sigue siendo incierto si estos resultados reflejan una diferencia real entre las 2 entidades de la enfermedad (primario y secundario) o derivan de variables subyacentes. (Hernández-Molina y cols., 2010).



La prueba de factor reumatoide se realizó en casi todas las pacientes con SS secundario, con una positividad del 82%. Si bien, no se considera un anticuerpo de rutina para el diagnóstico de pacientes con SS primario del Instituto, se sugiere que sea tomado como un elemento pronóstico, ya que se asocia a un curso más intenso de la enfermedad (Maślińska y cols., 2019; Ingegnoli y cols., 2013).

En este estudio se realizaron los ANA en el 43.7% de las pacientes con SS primario y fueron positivos en todos los casos. Como se mencionó anteriormente, la positividad de los ANA o del FR puede corroborar la presencia de enfermedad (Hernández-Molina y cols., 2016) y diferenciar los síntomas *sicca* de manifestaciones secundarias a medicamentos. De acuerdo a Shen y Shuresh, los ANA son positivos en 59-85% de los pacientes con SS primario (Shen y Shuresh, 2017), principalmente mujeres con una edad media más baja al momento del diagnóstico y con mayor número de órganos afectados (Martel y cols; 2011). Además, de una mayor frecuencia de características extraglandulares; entre ellas el fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, afectación articular y adenopatías (Shen y Shuresh, 2017; Martel y cols; 2011; Ramos- Casals y cols; 2008). Sin embargo, estos datos no pudieron ser corroborados en el presente estudio.

El 95% de las pacientes presentó candidosis bucal, una frecuencia elevada con respecto al 68 y 74% reportado previamente (Soto Rojas y cols. 2007). La capacidad amortiguadora y antimicrobiana de la saliva disminuidas por la menor producción de la misma, aunado al estado inmunocomprometido de los pacientes con SS, modifica la función fagocítica de los granulocitos y macrófagos, la inmunidad mediada por células T, la respuesta de anticuerpos

de linfocitos B, las inmunoglobulinas A y la acción de citocinas, lo que evita la defensa ante infecciones principalmente de *Candida spp*, lo cual es aprovechado por el microorganismo para colonizar, penetrar y dañar el tejido del huésped (Mathews y cols., 2008). Del mismo modo, las propiedades remineralizantes, digestivas, de reparación de tejidos blandos, lubricantes y limpiadoras de la saliva se encuentran deterioradas y por lo tanto, otras complicaciones bucales y dentales pueden manifestarse en los pacientes con SS (Billings y cols., 2017; Radfar y cols., 2013).

Los tratamientos para SS son diversos, desde medidas generales de hidratación hasta el uso de fármacos como anticolinérgicos (González y cols., 2014). En este estudio no se reportó el uso de estos medicamentos, ya que no contempló seguimiento de las pacientes.

## **7. Limitaciones y Alcances**

El estudio contó con ciertas limitaciones, ya que se trata de un estudio retrolectivo y esto no permite un control en la recolección de datos. Sin embargo, permite identificar la importancia de estudios de correlación clínica e histológica del SS, además de sugerir estudios en diversos centros de referencia.

## **8. Conclusiones**

La variabilidad en las manifestaciones clínicas y en los resultados de las pruebas diagnósticas para Síndrome de Sjogren, resalta la importancia de contar con la mayor cantidad de criterios descritos para efectuar un diagnóstico correcto. La evaluación objetiva de los síntomas *sicca* parece tener mayor impacto en el SS primario, principalmente de la xeroftalmia. Sin embargo, la estandarización en el estudio histopatológico de glándulas salivales es necesaria para continuar como estándar de oro en la validación de xerostomía.

## **9. Referencias**

- Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, Lam MY, Challacombe S, Daniels TE, Dong Y, Greenspan JS, Kirkham BW, Lanfranchi HE, Schiødt M, Srinivasan M, Umehara H, Vivino FB, Vollenweider CF, Zhao Y, Criswell LA, Shiboski CH; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2012;74: 1557-61
- Baldini C, Ferro F, Mosca M, Fallahi P, Antonelli A. The Association of Sjögren Syndrome and Autoimmune Thyroid Disorders. *Front Endocrinol*. 2018; 3: 121.
- Baldini C. Rossi F. Ferro E. Santini V. Seccia V. Donati A. Solini. The P2X7 receptor–inflammasome complex has a role in modulating the inflammatory response in primary Sjögren's syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 2013; 274: 480-489.
- Bamba R, Sweiss NJ, Langerman AJ, Taxy JB, Blair EA. The minor salivary gland biopsy as a diagnostic tool for Sjogren syndrome. *Laryngoscope*. 2009;119: 1922-6.
- Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Australian Dental Journal*. 2010; 55: 39-47.
- Beckman K, Luch J, Milne M. Making the diagnosis of Sjögren's syndrome in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol*. 2015; 24: 43-53.
- Billings M, Dye BA, Iafolla T, Grisius M, Alevizos I. Elucidating the role of hyposalivation and autoimmunity in oral candidiasis. *Oral Dis*. 2017; 23:387-394.
- Błochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polańska A, Nowak-Gabrye M, Kocięcki J, Witmanowski H, Sokalski J. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Adv Dermatol Allergol*. 2016; 33: 23-27.
- Brandt J, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms, *Biol Sex Differ*. 2015; 3: 1-13.
- Brito-Zerón P, Gheitasi H, Retamozo S, Bové A, Londoño M, Sánchez-Tapias JM, Caballero M, Kostov B, Fornis X, Kaveri SV, Ramos-Casals M. We conducted a study to analyze how infection by hepatitis C virus (HCV) may influence. *Arthritis Res Ther*. 2015; 10: 250.
- Campos J, Hillen M, Barone F. Salivary gland pathology in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am*. 2016; 42: 473-483.

- Carvalho CN, do Carmo RF, Duarte AL, Carvalho AA, Leão JC, Gueiros LA. IL-17A and IL-17F polymorphisms in rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Clin Oral Investig*. 2016; 20:495-502.
- Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 1: sialadenitis and salivary glands lymphoma. *Oral Diseases*. 2018; 14: 123–130.
- Chang, Huan J, MD, MPH; Burke, Alison E, MA. Sjögren Syndrome. *The Journal of the American Medical Association*. 2010; 304: 486.
- Christodoulou M, Kapsogeorgou E, Moutsopoulos H. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010; 34: 400-407.
- Ciccia F, Alessandro R, Rodolico V, Guggino G, Raimondo S, Guarnotta C, Giardina A, Sireci G, Campisi G, De Leo G, Triolo G. IL-34 is overexpressed in the inflamed salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and is associated with the local expansion of proinflammatory CD14 (bright) CD16+ monocytes. *JA Rheumatology*. 2013; 52: 1009–1017.
- Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, Vera-Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018; 12: 16442.
- Ciurtin C, Ostas A, Cojocaru VM, Walsh SB, Isenberg DA. Advances in the treatment of ocular dryness associated with Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 45: 321-327.
- Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Itró A. Salivary gland biopsy: a comprehensive review of techniques and related complications. *Rheumatology*. 2010; 49: 2117–2121.
- Cornec D, Jamin C, Pers JO. Sjögren's syndrome: Where do we stand, and where shall we go? *J Autoimmun*. 2014; 51: 109-114.
- Costa S, Quintin-Roué I, Lesourd A, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Hachulla E, Hatron PY, Goeb V, Vittecoq O, Pers JO, Marcorelles P, Nowak E, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Reliability of histopathological salivary gland biopsy assessment in Sjögren's syndrome: a multicentre cohort study. *Rheumatology*. 2015; 54: 1056-64.
- Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, Richards A, Rauz S, Emery P. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:1541-4.
- De Souza T, De Albuquerque A, Pinto A, Porter S, Leao J, Alcino L. Th 1 and Th2 polymorphisms in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *J Oral Pathol Med*. 2014; 43: 418-426

Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Gottenberg JE, Chiche L, Hachulla E, Hatron PY, Goeb V, Hayem G, Morel J, Zarnitsky C, Dubost JJ, Pers JO, Nowak E, Saraux A. Treatment of Primary Sjögren Syndrome with Rituximab. *Ann Intern Med.* 2014; 160: 233-242.

Douglas L. Facilitating timely diagnosis of Sjögren's syndrome. *British Dental Association.* 2018; 26: 17-20.

Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42: 419-34.

Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new? *BMC Med.* 2017;15 :69

Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005 Feb; 38: 55-63.

Fox PC, Bowman SJ, Segal B, Vivino FB, Murukutla N, Choueiri K, Ogale S, McLean L. Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139: 1592–601.

Fox PC. Autoimmune diseases and Sjögren's syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1098: 15–21

Geitung J; Jonsson M. Imaging Technology in Sjögren's Syndrome: Non-invasive Evaluation of the Salivary Glands. 2012; 83-89.

Gibson J, Halliday J.A, Ewert K, Robertson S. A controlled release pilocarpine buccal insert in the treatment of Sjögren's syndrome. *Br Dent J.* 2007; 202: E17.

Gioielli R, Santos M, Serrano E, Valim V. Clinical characteristics and biopsy accuracy in suspected cases of Sjögren's syndrome referred to labial salivary gland biopsy. *BMC.* 2015; 15: 30.

Gomes Pde S, Juodzbaly G, Fernandes MH1, Guobis Z. Diagnostic Approaches to Sjögren's Syndrome: a Literature Review and Own Clinical Experience. *J Oral Maxillofac Res.* 2012; 3: 1-13.

Götrick B1, Giglio D, Tobin G. Effects of amphetamine on salivary secretion. *Eur J Oral Sci.*2009; 117: 218–23.

Goules A, Tzioufas A, Moutsopoulos H. Classification Criteria of Syndrome Sjögren. *J of Autoimmunity.* 2014; 48-49: 42-45.

Goules A, Kapsogeorgou, Tzioufas A. Insight into pathogenesis of Sjögren's syndrome: Dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells Classification Criteria of Syndrome Sjögren. *J of Autoimmunity.* 2017; 182: 30-40.

González S, Sung H, Sepúlveda D, González MJ, Molina C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2014; 20: 153–161.

Gottenberg, Jacques-Eric, Mariette. New Insights in pathogenesis of Sjögren syndrome *Revue du rhumatisme*, 09/2007, Volumen 74, Número 8.

Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013 Jan;12(3):416-20.

Haga, H. J., Naderi, Y., Moreno, A. M. & Peen, E. A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2012; 15: 284-288.

Hartwig N, Nielsen IO, Houen G, Theander E. Comparison of antibody assays for detection of autoantibodies to Ro 52, Ro 60 and La associated with primary Sjögren's syndrome. *Journal of Immunological Methods.* 2016; 433: 44–50

Hernández-Molina G1, Sánchez-Hernández T. Clinimetric methods in Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 42: 627-637.

Haugen AJ1, Peen E, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, Haga HJ. 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. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37: 30–34.

Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-34.

Jacobi C1, Messmer EM. Diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmologe.* 2018; 115:433-450

Kalliopi B, Vlachoyiannopoulos P. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *Journal of Autoimmunity.* 2012; 39: 15e26

Karabulut G, Kitapçıoğlu G, Özçaka Ö, Alpöz E, Nalbantsoy A, Koçanaoğulları H, Gücenmez S, Keser G, Kabasakal Y. Saliva levels of caspase-1, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  in primary Sjögren's syndrome: oral mucosal abnormalities revisited. *Turk J Med Sci.* 2018; 48: 554-559

Karabulut G, Kitapcioglu G, Inal V, Kalfa M, Yargucu F, Keser G, Emmungil H, Gokmen NM, Kocanaogullari H, Aksu K. Cigarette smoking in primary Sjögren's syndrome: positive association only with ANA positivity. *Mod Rheumatol.* 2011; 21: 602-7

- Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes and regulatory mechanisms. *J Autoimmun.* 2014 ;51:67-74
- Kiripolsy J, McCabe L, Kramer JM. Innate immunity in Sjögren's syndrome. *Clinical Immunology.* 2017; 182:4-13
- Knof A, Pickhard A, Stark T, Schulz S, Scherer E. Abscesos parotídeos recurrentes en el síndrome de Sjögren. 2009; 57: 959-964.
- Konttinen YT, Stegajev V, Al-Samadi A, Porola P, Hietanen J, Ainola M. Sjögren's syndrome and extragonadal sex steroid formation: a clue to a better disease control? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 145: 237-44.
- Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine.* 2007;86: 299-315.
- Lee Y.H, Kim J, Song K. Chemokine receptor 5  $\Delta$ 32 polymorphism and systemic lupus erythematosus, vasculitis, and primary Sjogren's syndrome. *Z Rheumatol.* 2014; 73: 848-55
- Llamas-Gutierrez FJ1, Reyes E, Martínez B, Hernández-Molina G. Histopathological environment besides the focus score in Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17: 898–903.
- Locht, Henning; Pelck, Randi; Manthorpe, Rolf. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large ( n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2005; 4: 276 – 281
- López-Pintor RM, Fernández M, Hernández G. Afectación oral en el paciente con Síndrome de Sjögren primario. Manejo multidisciplinario entre odontólogos y reumatólogos. *Reumatol Clin.* 2015; 11: 387–394
- Madero-Visbal R, Milas Z. The role of parotidectomy in Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014; 26:83-90
- Maddali Bongi S, Orlandi M, De Magnis A, Moncini D, Del Rosso A, Galluccio F, Franchi A. Women With Primary Sjögren Syndrome and With Non-Sjögren Sicca Syndrome Show Similar Vulvar Histopathologic and Immunohistochemical Changes. *Int J Gynecol Pathol.* 2016; 35: 585-592.
- Maier-Moore JS1, Koelsch KA, Smith K, Lessard CJ, Radfar L, Lewis D, Kurien BT, Wolska N, Deshmukh U, Rasmussen A, Sivils KL, James JA, Farris AD, Scofield RH. Antibody-secreting cell specificity in labial salivary glands reflects clinical presentation and serology in Sjögren's Syndrome patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 3445–3456.



Maier-Moore JS1, Kurien BT, D'Souza A, Bockus L, Asfa S, Dorri Y, Hubbell S, Yeliosof O, Obeso D, Schoeb TR, Jonsson R, Scofield RH. Passive transfer of antibodies to the linear epitope 60kd Ro 273-289 induces features of Sjögren's syndrome in naïve mice. *Clin Exp Immunol.* 2015; 180:19-27.

Malladi A, Sack K, Shiboski S, Shiboski C, Baer A, Banushree R, Dong Y, Helin P, Kirkham B, Li M, Sugai S, Vivino F, Vollenweinder C, Zhang W, Zhao Y, Greenspan J, Daniels T, Criswell L. Primary Sjögren's Syndrome as a Systematic Disease: A study of participants enrolled in an International Sjögren's Syndrome Registry. *Arthritis Care and Research.* 2012; 64: 911-918

Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378: 931-939.

Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M, Ly K, Loustaud-Ratti V, Bezanahary H, Hachulla E, Jauberteau MO, Vidal E, Hatron PY, Fauchais AL. Active immunological profile is associated with systemic Sjogren's syndrome. *J Clin Immunol,* 2011; 31: 840-7.

Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B. Usefulness of rheumatoid factor as an immunological and prognostic marker in PSS patients. *Clin Rheumatol.* 2019; 27: 10.1007/s10067-019-04438

Maślińska M1, Przygodzka M, Kwiatkowska B, Sikorska-Siudek K. Sjögren's syndrome: still not fully understood disease, *Rheumatol Int.* 2015; 35: 233-241.

Mathews, S A; Kurien, B T; Scofield, R. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *Journal of dental research.* 2008; 87: 308-18.

Medeiros R Jr, de Almeida OP, Leão JC, Gueiros LA. Lymphoepithelial infiltrate of palatal minor salivary glands: implications for diagnostic work-up. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Dec;45(12):1626-1629.

Meijer JM1, Pijpe J, Bootsma H, Vissink A, Kallenberg CG. The future of Biologic Agents in the Treatment of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 32: 292-297.

Messmer E. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112: 71–82.

Milin M, Cornec D, Chastaing M, Griner V, Berrouiguet S, Nowak E, Marhadour T, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Sicca symptoms are associated with similar fatigue, anxiety, depression, and quality-of-life impairments in patients with and without primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine.* 2016; 83: 681-685.

Murube J. Primary and secondary Sjogren-Jones syndromes-historical evolution. *Ocul Surf.* 2011; 9:13-6.

Napeñas JJ, Rouleau TS. Oral complications of Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2014; 26: 55-62.

Nezos A, Mavgrani C. Contribution of genetic factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome related lymphoma. *Journal of Immunology Research.* 2015; 15: 1-15.

Nikolov N, Illei G. Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Current Opinion in Rheumatology.* 2009; 21: 465-470.

Nocturne G, Cornec D, Seror R, Mariette X. New biological therapies in Sjögren's syndrome. *Best Practice & Research Clin Rheum.* 2015; 29: 783-793.

Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14:133-145.

Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014; 30: 247-255.

Porola, Laine M, Virkki L, Poduval P, Kontinen YT. The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome. The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108:426-32.

Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary function by autonomic nerves. *Auton Neurosci.* 2007; 133: 3-18.

Radfar L, Shea Y, Fischer SH, Sankar V, Leakan RA, Baum BJ, Pillemer SR. Fungal load and candidiasis in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 96:283-7.

Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous Vasculitis in Primary Sjögren Syndrome. *Medicine.* 2014; 83: 96-106.

Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguer R, Pallarés L. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore),* 2008. 87(4): p. 210-9.

Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, Stone DU, Hefner KS, Anaya JM, Rohrer M, Gopalakrishnan R, Houston GD, Lewis DM, Chodosh J, Harley JB, Hughes P, Maier-Moore JS, Montgomery CG, Rhodus NL, Farris AD, Segal BM, Jonsson R, Lessard CJ, Scofield RH, Sivits KL. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:31-8.

Reksten T, Jonsson M. An update on Epidemiology and current Insights on Pathophysiology. *Oral Maxillofac Surg Clin North.* 2014; 26: 1-12.

Riega-Torres JC, Villareal- González AJ, Ceceñas-Falcon LA, Salas-Alanis JC. Síndrome de Sjögren, Revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *Gac Med Mex.* 2016; 152: 371-80

Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Aqrawi LA, Rykke M, Hove LH, Palm Ø, Jensen JL, Singh PB. Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2017; 125: 265–271.

Sankar V, Noll JL, Brennan MT . Diagnosis of Sjögren's Syndrome American-European and the American College of Rheumatology Classification Criteria. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2014; 26: 13-22.

Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis.* 2003; 9: 165–176.

Shen L, Suresh L. Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017; 182:24-29.

Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell A, Baer AN, Challacombe A, Lanfranchi H. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *American College of Rheumatology.* 2012; 64: 475–487.

Shiboski C, Baer A, Shiboski S, Lam MI, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiodt M, Shirlaw P, Srinivasan, Umehara H, Vivino F, Akpek E, Bunya V, Vollenweider C, Greenspan J, Daniels T, Criswell A. Natural History and Predictors of Progression to Sjögren's Syndrome Among Participants of the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Registry. *Arthritis Care & Research.* 2018; 70: 284-294.

Soto-Rojas AE, Kraus A. The Oral Side of Sjögren Syndrome. Diagnosis and Treatment. A Review. *Arch Med Res.* 2007; 33: 95–106.

Srinivasan A, Kleinberg TT, Murchison AP, Bilyk JR. Laboratory Investigations for Diagnosis of Autoimmune and Inflammatory Periocular Disease: Part I. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2016; 32: 321-8.

Steinfeld S, Simonart T. New Approaches to the Treatment of Sjögren's Syndrome: Soon beyond symptomatic relief? *Dermatology.* 2003; 207: 6-9.

Stone DU, Fife D, Brown M, Earley KE, Radfar L, Kaufman CE, Lewis DM, Rhodus NL, Segal BM, Wallace DJ, Weisman MH, Venuturupalli S, Brennan MT, Lessard CJ, Montgomery CG, Scofield RH, Sivils KL, Rasmussen A. Effect of Tobacco Smoking on The Clinical, Histopathological, and Serological Manifestations of Sjögren's Syndrome. *PLoS One.* 2017; 6: e0170249.

Tanasiewicz M, Hildebrandt T2, Obersztyn I1. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25:199-206.

Tashbayeb B, Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Hove LH, Singh PB, Rykhe M, Aqrawi LA, Chen X, Utheim A, Utheim TP, Palm O, Jensen JL. Interdisciplinary, Comprehensive Oral and Ocular Evaluation of Patients with Primary Sjögren's syndrome. *Sci Rep*. 2017; 7: 10761.

Teos, L, Alevizos I Genetics of Sjögren's Syndrome. *Clinical Immunology*. 2017; 182: 41-47.

Trier NH, Nielsen IØ, Friis T, Houen G, Theander E. Comparison of antibody assays for detection of autoantibodies to Ro 52, Ro 60 and La associated with primary Sjögren's syndrome. *J of Immunological Methods*. 2016; 433: 44-50.

Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia: etiology, complications and medical management. *Dent Clin North Am*. 2016; 60: 435-443.

Tzioufas AG, Kapsogeorgou E, Moutsopoulos M. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun*. 2012; 39: 4–8.

Varan O, Babaoglu H, Goker B. Associations between Depressive Disorders and Inflammatory Rheumatic Diseases. *Curr Top Med Chem*. 2018; 15: Epub ahead of print.

Versura P, Frigato M, Mulé R, Malavolta N, Campos EC. A proposal of new ocular items in Sjögren's syndrome classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24:567-72.

Vishwanatha S, Everetta S, Shena L, Malyavanthama K, Sureshb L, Julian L. Ambrus J. Xerophthalmia of Sjogren's Syndrome Diagnosed with Anti-Salivary Gland Protein 1 Antibodies. *Case Rep Ophthalmol*. 2014; 5: 186–189.

Wicheta S, Van der Groen T, Faquin WC, August M. Discrepancies in Interpretation of the Minor Salivary Gland Biopsy in the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 19: 30127-2.

Wolff A, Zuk-Paz L, Kaplan I . Major salivary gland output differs between users and non-users of specific medication categories. *Gerodontology*. 2008; 25: 210–216.

Yamamoto K. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*.2003; 2: 13–18.

Yang H, Bian S, Chen H, Wang L, Zhao L, Zhang X, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Clinical characteristics and risk factors for overlapping rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Sci Rep*. 2018; 18: 6180.

## 10. Anexos

### Anexo 1.

#### **Criterios diagnósticos de acuerdo a American European Consensus Group (AECG)**

---

##### ***Datos subjetivos oculares:***

---

- ¿Persiste sensación de ojo seco por más de 3 meses?
- ¿Presenta sensación de arenilla en los ojos?
- ¿Utiliza sustitutos lagrimales por más de tres veces al día?

---

##### ***Datos subjetivos bucales:***

---

- ¿Persiste sensación de boca seca por más de 3 meses?
- ¿Presenta alargamiento persistente de glándulas salivales?
- ¿Requiere tomar agua para la ingesta de alimentos?

---

##### ***Datos objetivos:***

---

Test de Schirmer menor a 5 mm/5min o Rosa de Bengala >4 en escala de Bijsterveld.

Estudio histopatológico con diagnóstico de sialoadenitis crónica.

Sialografía: sialectasia de conductos glandulares. Test de Schirmer modificada: <5mm/5min.

Pruebas serológicas: presencia de anticuerpos anti SSA/SSB o ambos.

---

## Anexo 2

### **Criterios diagnósticos de acuerdo al American College of Reumatology (ACR)**

---

#### ***Datos subjetivos***

---

No incluye

#### ***Datos objetivos:***

---

Positividad a prueba serológica para anticuerpos Ro/SSA o LA/SSB o ambos; factor reumatoide y antinucleares ANA.

Estudio histopatológico de glándulas salivales menores, con diagnóstico de sialoadenitis linfocitaria crónica.

Queratoconjuntivitis con marcador ocular. Los individuos no deben ocupar gotas oftálmicas para glaucoma ni historia de cirugías oculares recientes (<5 años).

#### ***Criterios de exclusión***

---

Pacientes con enfermedades como amiloidosis, radiación de cabeza y cuello, infección por hepatitis C, SIDA, sarcoidosis, enfermedad injerto contra huésped, enfermedad IGG4, uso de anticolinérgicos.





**BUAP**

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Órgano de Divulgación Científico-Clinico de la Facultad de Estomatología, BUAP

Año 17 No. 53 Oral 19991 (1)

ISSN 1665-143X

<http://www.oral.buap.mx>  
[www.imbiomed.com.mx](http://www.imbiomed.com.mx)

# ORAL<sub>2016</sub>

**memorias**

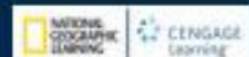
28 Sep-1 Oct

Congreso Internacional  
de Patología y Medicina Bucal

Querétaro  
2016

Indizada

- LATINDEX •PERIÓDICA •IMBIOMED •EBSCOHost MEDICLATINA
- FUENTE ACADÉMICA •DENTISTRY & ORAL SCIENCE SOURCE
- HELA ARBITRADA





## comité editorial internacional

**DR. RAFAEL SEGURA SAINT-GERONS**  
Doctor en Odontología  
Medicina Oral

**RAYMOND N. SUGIYAMA DDS., MS., INC.**  
Diplomate, American Board of Orthodontics

**PERRY V. HALUSHKA MD, Ph. D.**  
Dean of College of Graduate Studies  
College Dental Medicine, South Carolina University

**STEVEN D. LONDON DDS, Ph. D.**  
Associate Dean for Research and Basic Science th  
College of Dental Medicine  
State University of New York at Stony Brook

**JULJO ACERO MD, .MD, Ph.D.**  
Associate Pr Chairman for training education  
Hospital universitario Gregoria Marañón  
Servicio de cirugía oral y maxilo facial

**DRA. ELSA VALDÉS MÁRQUEZ**  
Clinical Trials Service Unit & Epidemiological  
Studies Unit, CTSU, University of Oxford

**DRA. LAURA CAMACHO CASTRO**  
Associate Professor and Director of the Postdoctoral  
program in Pediatric Dentistry, Tufts University

**DR. GABRIEL MAÍRO FONSECA**  
Odontología Antropológica y Forense  
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

**DR. PAULO ROGERIO FIGUEIREDO MAIA**  
Maxilofacial

Instituto Superior de Ciências da Saúde-Egas Moniz, Portugal

**EDUARD FERRÉ PADRÓ**  
Implantología Oral

Universidad Internacional de Cataluña

**ANDREU PUIGDOLLERS PÉREZ, MD, DDS, MS, Ph.D.**  
Ortodoncia

Universidad Internacional de Cataluña

**MIGUEL ROIG CAYÓN**  
Odontología restauradora

Universidad Internacional de Cataluña

**DR. ANTONIO MARINO E.**  
Cirugía Maxilofacial

Universidad de Chile, Santiago de Chile

**D EN C MAIRA QUEVEDO PÍÑA**  
Radiología Oral y maxilofacial

Universidad de Carabobo, Venezuela

**RUBÉN OVADIA DDS, MS**  
Periodoncia & Implantología

Práctica Privada

**NILLY BOROVOY DDS**

Pediatric Dentist, Assistant Professor

Department Of Pediatric Dentistry

Baylor College Of Dentistry,

manejo de conducta

## comité editorial nacional

**DR. FERMÍN GUERRERO DEL ÁNGEL**  
Periodoncia, U.A.T.

**C.D.E.PB. DAVID MARTÍN ROBLES ROMERO**  
Rehabilitación Oral y Oncología, U.A.N.

**MTRO. SALVADOR ARRÓNIZ PADILLA**  
Endoperiodontología, FES Iztacala UNAM

**DR. ADALBERTO ABEL MOSQUEDA TAYLOR**  
Medicina y Patología Oral, U.A.M, Xochimilco

**DRA. VELIA AYDEE RAMÍREZ AMADOR**  
Patología y Medicina Bucal, U.A.M.

**DR. JAVIER PORTILLA ROBERTSON**  
Patología Oral, U.N.A.M.

**DR. CÉSAR VILLALPANDO TREJO**  
Cirugía Bucal y Maxilofacial

**MAURICIO NAVARRO VILLALOBOS, PH. D.**  
Área Química & Biología, UA de Coahuila

## consejo editorial

**MTRA. MA. ESTHER VAILLARD JIMÉNEZ**  
Educación Superior

**MTRA. LUMINOSA SOBERANES DE LA FUENTE**  
Materiales Dentales

**DR. JOSÉ RAMÓN EGUÍBAR**  
Dolor

**DR. ENRIQUE SOTO E.**  
Ciencias Fisiológicas

**MTRO. JAVIER VEGA GALINA**  
Ciencias Fisiológicas

**DR. J. ANTONIO YAÑEZ SANTOS**  
Ciencias Microbiológicas

**DR. JUAN MANUEL APARICIO RODRÍGUEZ**  
Genética

**MTRO. ALEJANDRO DEB KANAN**  
Estomatología Integral

**C.D. FERNANDO DE J. MARTÍNEZ ARRÓNIZ**  
Periodoncia

**C.D. ALEJANDRO BARRA GUAJARDO**  
Estomatología Pediátrica

**ESP. CLAUDIA GIL ORDUÑA**  
Estomatología Pediátrica Hospitalaria

**C.D. JOSÉ ARMANDO ARENAS MORÁN**  
Cirugía Bucal y Maxilofacial

**LIC. RICARDO VILLEGAS T.**  
Catalogación Temática

**ESP. ALFONSO ANDRADE RAMOS**  
Endodoncia

## contenido

### caso clínico. posgrado

37-42

- CPCC01** ADENOMA DE CÉLULAS BASALES: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO
- CPCC02** ADENOMA PLEOMORFO GIGANTIFORME: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO
- CPCC03** TUMOR ODONTOGÉNICO ADENOMATOIDE (TOA): PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO
- CPCC04** HIPOPLASIA DE TURNER, HIPOMINERALIZACIÓN INCISIVO MOLAR Y QUISTE DENTÍGERO EN PACIENTE INFANTIL CON CARDIOPATÍA
- CPCC05** QUISTE RADICULAR LATERAL CON PERFORACIÓN DE CORTICAL
- CPCC06** LOCALIZACIÓN INUSUAL DE LIPOMA EN PISO DE BOCA
- CPCC07** MANEJO MÍNIMAMENTE INVASIVO DE DIENTES FUSIONADOS CON QUISTE APICAL: REPORTE DE CASO
- CPCC08** CALCIFICACIONES EN CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE DE BAJO GRADO
- CPCC09** TUMOR NEUROECTODÉRMICO MELANÓTICO DE LA INFANCIA. ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO (REPORTE DE UN CASO)
- CPCC10** ENFERMEDAD DE HECK. ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO Y REPORTE DE UN CASO
- CPCC11** TUMOR ODONTOGÉNICO ADENOMATOIDE. REPORTE DE CASO

### caso clínico. libre

43-49

- CLBCC01** FIBROSARCOMA AMEIOBLÁSTICO: REPORTE DE UN CASO
- CLBCC02** RECURRENCIA DE PAPILOMA ESCAMOSO EN UN PACIENTE ADULTO MÉDICAMENTE COMPROMETIDO DE UNA CLÍNICA DE PREGRADO. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-X
- CLBCC03** CEMENTOBLASTOMA. REPORTE DE UN CASO
- CLBCC04** ENFERMEDAD DE MIKULICZ EN GLÁNDULAS SALIVALES MENORES DE LABIO SUPERIOR E INFERIOR. REPORTE DE CASO
- CLBCC05** LEUCOPLASIA BILATERAL EN PACIENTE ADULTO QUE ASISTE A CLÍNICA DE PREGRADO UAM-X
- CLBCC06** AMEIOBLASTOMA FOLICULAR RECURRENTE CON ESTROMA SEMEJANTE A UN PLASMOCITOMA. REPORTE DE UN CASO

- CLBCC07** ÚLCERA ATÍPICA EN BORDE LATERAL DE LENGUA: CASO RETO
- CLBCC08** CÁNCER BUCAL: ¿POR QUÉ SIGUE SIENDO LA DETECCIÓN TARDÍA UNA REALIDAD?
- CLBCC09** OSTEOSTOMA PAROSTEAL DE MANDÍBULA. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO
- CLBCC10** QUEILITE ACTÍNICA: REPORTE DE UN CASO EN UNA CLÍNICA DE PREGRADO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-X
- CLBCC11** SÍNDROME DE LAUGIER-HUNZIKER: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS CLÍNICOS
- CLBCC12** TUMOR METASTÁSICO EN MUCOSA GINGIVAL. REPORTE DE UN CASO
- CLBCC13** CARCINOMA CUNICULATUM DE LENGUA

### investigación. posgrado

50-52

- CP01** PREVALENCIA DE LESIONES FIBRO-ÓSEAS DE LOS MAXILARES DE UN CENTRO DE REFERENCIA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-X (1980-2015)
- CP02** IDENTIFICACIÓN DE ESPECIES DE CANDIDA AISLADAS DE LA MUCOSA BUCAL DE PACIENTES CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2
- CP03** DETECCIÓN DE VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV) EN LA CAVIDAD BUCAL POR MEDIO DE TÉCNICAS MOLECULARES ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA
- CP04** MICRONÚCLEOS Y ALTERACIONES NUCLEARES EN MADRES Y BEBÉS CON LPH. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO. ESTUDIO EXPLORATORIO
- CP05** CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN

CPI05

## CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Montserrat Escuadra Landeros, Velia Ramírez Amador, Gabriela Anaya Saavedra, Esther Irigoyen Camacho, Lilly Esquivel Pedraza.  
 Maestría en Patología y Medicina Bucal, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Ciudad de México, México.  
 Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), Ciudad de México, México.

**INTRODUCCIÓN:** El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune que causa destrucción de las glándulas exócrinas debido a una respuesta inflamatoria provocando xerofthalmia y xerostomía. Existen diversos espectros clínicos y grados de intensidad de la enfermedad. Afecta al 0.1-3% de la población y mayormente a mujeres (9:1) de 50 años. **Objetivo:** Describir las características clínicas de pacientes con SS del INCMNSZ.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo que incluyó pacientes con SS del servicio de Dermatología bucal del INCMNSZ atendidos de enero de 2001-abril 2016. Se registraron datos sociodemográficos, clínicos e histológicos, de los que se obtuvieron medidas de tendencia central (medias y medianas) y dispersión (intervalo mínimo y máximo e intercuartilar) para las variables continuas y se obtuvo la frecuencia para las variables cualitativas en porcentajes para las diversas categorías. Se utilizó el programa SPSS V.22 para el análisis estadístico.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 60 mujeres con diagnóstico de SS, mediana de 55 (Q1-Q3:29-81) años. El trastorno depresivo mayor y (36.6%) la hipertensión arterial (20.0%) fueron las enfermedades sistémicas más encontradas. El 46.6% fueron diagnosticadas con SS secundario siendo la artritis reumatoide, (78.5%) la enfermedad autoinmune más asociada seguida de lupus eritematoso (28.57%). Los síntomas extraglandulares más frecuentes en SS primario fueron artralgia (53.1%) y vasculitis (25.0%). Los anticuerpos anti SSA/SSB se presentaron positivos en 76.6%, los antinucleares en 25.0% y el factor reumatoide en 35.0%. La candidosis fue la lesión intrabucal más frecuente (95.0%) siendo la variedad eritematosa (75.0%) en dorso de lengua (63.3%) la más encontrada. La nistatina, (50.0%) la ingesta suficiente de agua y el uso de lágrimas artificiales fueron los tratamientos más utilizados previos al diagnóstico (85.0%).

**CONCLUSIÓN:** El SS es una enfermedad heterogénea y requiere el manejo interdisciplinario para su diagnóstico oportuno y correcto manejo.



CMCOM, A.C.  
Folio No. 016-2016

# V Congreso Internacional

## Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal, Colegio A.C.

La Federación de Anatomía Patológica de la República Mexicana A.C.  
El Consejo Mexicano de Cirugía Oral y Maxilofacial, A.C.  
El Consejo Mexicano de Patología y Medicina Bucal y la  
Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal, Colegio A.C.

Otorgan el presente

### RECONOCIMIENTO

a los doctores:

Montserrat Escuadra Landeros, Velia Ramírez Amador, Gabriela Anaya Saavedra, Esther Irigoyen Camacho, Lilly Esquivel Pedraza.

COMITÉ ORGANIZADOR  
PRESIDENTE

Dr. Marco A. Torres Carmona  
Centro de Rehabilitación Integral  
de Querétaro, DIF

COORDINACIÓN CONCURSO DE  
CASOS CLÍNICOS E INVESTIGACIÓN

Dra. Janet Soriano González  
Facultad de Odontología  
Uqj

Dra. Ma Saray Aranda Romo  
Facultad de Estomatología  
UASLP

MODERADOR CONFERENCIA  
CLÍNICO-PATOLOGICA

Dr. Fabián Ocampo Aensita  
Facultad de Odontología  
UAEC, Campus Tijuana

Por su valiosa participación en el 5º Concurso de Casos Clínicos e Investigación en Patología y Medicina Bucal, con el trabajo titulado:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Santiago de Querétaro, Querétaro del 29 de septiembre al 01 de octubre de 2016



Dra. María de la Luz Garza de la Garza  
Presidente  
AMPMB, Colegio A.C.

Dr. Marco A. Torres Carmona  
Presidente  
COMPYMB



# V Congreso Internacional

## Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal, Colegio A.C.

La Federación de Anatomía Patológica de la República Mexicana A.C.  
El Consejo Mexicano de Cirugía Oral y Maxilofacial, A.C.  
El Consejo Mexicano de Patología y Medicina Bucal y la  
Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal, Colegio A.C.

Otorgan el presente

### RECONOCIMIENTO

a los doctores:

MONTSERRAT ESCUADRA LANDEROS, VELIA RAMÍREZ AMADOR, GABRIELA  
ANAYA SAAVEDRA, ESTHER IRIGOYEN CAMACHO, LILLY ESQUIVEL PEDRAZA

COMITÉ ORGANIZADOR  
PRESIDENTE

Dr. Marco A. Torres Carmona  
Centro de Rehabilitación Integral  
de Querétaro, DIF

COORDINACIÓN CURSO DE  
CASOS CLÍNICOS E INVESTIGACIÓN

Dr. Janet Soriano González  
Facultad de Odontología  
UQ

Dr. Ma Szav Aranda Romo  
Facultad de Estomatología  
UASLP

MODERADOR CONFERENCIA  
CLÍNICO-PATOLÓGICA

Dr. Fabián Osampo Acosta  
Facultad de Odontología  
UABC, Campus Tijuana

Por haber obtenido el PRIMER LUGAR en el concurso de investigación en la  
categoría Posgrado Investigación Cartel, del trabajo titulado:  
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Santiago de Querétaro, Querétaro del 29 de septiembre al 01 de octubre de 2016

Dra. María de la Luz Garza de la Garza  
Presidente  
AMPMB, Colegio A.C.

Dr. Marco A. Torres Carmona  
Presidente  
COMPYMB