

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
MAESTRÍA EN MEDICINA ESTOMATOLÓGICA

**ESTUDIO DEL EFECTO DE CLOROQUINA FOSFATO  
EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA INDUCIDA POR EL  
SÍNDROME DE SJÖGREN**

Trabajo especial presentado ante la  
ilustre Universidad Central de  
Venezuela por el Odontólogo Salinas  
Joamna para optar al título de  
Magíster Scientiarum en Medicina  
Estomatológica

Caracas, Mayo de 2003.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
MAESTRÍA EN MEDICINA ESTOMATOLÓGICA

**ESTUDIO DEL EFECTO DE CLOROQUINA FOSFATO  
EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA INDUCIDA POR EL  
SÍNDROME DE SJÖGREN**

Autor: Joamna I. Salinas Suárez

Tutor: Helen Rivera

Caracas, Mayo de 2003.

Aprobado en nombre de la Universidad Central de Venezuela por  
el siguiente jurado examinador:

_____	_____
(Coordinador) Nombre y apellido, C.I.	Firma

_____	_____
Nombre y apellido, C.I.	Firma

_____	_____
Nombre y apellido, C.I.	Firma

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Caracas, Mayo de 2003.

## Dedicatoria

A todos los pacientes con Síndrome de Sjögren quienes realmente conocen la enfermedad , a mis pacientes quienes creyeron en mi para la prueba del medicamento, asistieron pacientemente a las consultas esperando de una u otra manera la mejoría de al menos uno de sus múltiples síntomas, a mas nadie se le puede dedicar este trabajo.

## Agradecimientos

A la ilustre Universidad Central de Venezuela, máxima casa de estudio, la casa que vence las sombras, esta es la segunda vez que egreso de ella, un millón de gracias es nada para lo que realmente se merece este recinto de estudio. A Magdalena Mata quien me dio la oportunidad de ser alumna de esta bellísima maestría. A Romi Casbarro , Romi enseñas sin mezquindad, eres un mar de conocimientos, tu permites que uno se enamore de la medicina estomatológica, gracias Romi eres la docente perfecta. A Maria Victoria Lugo, Mary estaré eternamente agradecida por tu ayuda incondicional, personas como tu se recuerdan para toda la vida. A mis compañeras de estudio inigualables Rosana, Ines maría y Aubert, Rosana gracias a Dios me acompañaste en esta ardua tarea, me brindaste tranquilidad y relax cuando mas lo necesite, no tengo como agradecerte ese gran detalle. Gracias a Ines María y a Aubert, su profesionalismo, su dedicación, su inteligencia y solidaridad siempre han sido dignos de admirar, gracias compañeras por ser algo mas que compañeras de estudio. Mil gracias a Vilma Tovar siempre protegiéndonos y consintiéndonos, apoyándonos en todo momento como toda excelente madrina.

A Rosita a quien le entregue mi hija muy pequeña con la confianza de que estuviera en buenas manos, y así fue Rosita mejor no pudo estar, un billón de gracias, siempre estaré en deuda contigo. A mi mamá, mami en tú vientre me gestaste, en tu hogar me educaste , imagínate, nunca sabrás lo grandiosa que

eres para mi, como darte las gracias de tantas cosas bellas que me has dado en la vida, sencillamente imposible, indiscutiblemente cada paso que doy en mi vida eres parte de el. A mi compañero de vida Luis Borges, esposo a veces me sorprende con tu solidaridad, esta vez lo demostraste de nuevo , si hay alguien con quien compartir este logro es contigo, estoy muy orgullosa de ti y de nuestra hija Oriana, los amo demasiado y doy gracias a Dios todos los días por tenerlos a mi lado.

Gracias a Ana Rosa, gran amiga, extraño tu comida al salir de clases y tu cuidado durante mi embarazo. Gracias a Ana Elin por enviarme los artículos desde Mérida, vitales para la realización de esta tesis.

Gracias a Helen Rivera, Ana María Acevedo, Sleygh Castillo y Rosana Zerpa inmensas en conocimientos, nadie puede imaginarse todo lo que han trabajado y estudiado para llegar a donde muchos quisiéramos estar, gracias por darme la oportunidad de compartir con ustedes.

Gracias a el personal del instituto de investigaciones y al personal de la biblioteca, sin ellos imposible de realizar este trabajo.

Por último el mas importante, Gracias a Dios por permitirme vivir tremenda experiencia y escribir estas líneas para expresarles mis mas sinceros agradecimientos.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>xv</b>
<b>CAPÍTULO I REVISIÓN DE LA LITERATURA</b>	<b>19</b>
<b>1 EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES</b>	<b>19</b>
1.1 Generalidades	19
1.2 Glándula parótida	20
1.3 Glándula submaxilar	20
1.4 Glándula sublingual	20
1.5 Glándulas menores	21
1.6 Glándulas salivales palatinas	22
<b>2 ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES</b>	<b>22</b>
2.1 Glándula parótida	22
2.2 Conducto submaxilar	23
2.3 Glándula sublingual	24
2.4 Conductos sublinguales	24
2.5 Glándulas menores	25
2.5.1 Glándulas labiales	25
2.5.2 Glándulas bucales	25
2.5.3 Glándulas palatinas	25
2.5.4 Glándulas linguales	25
<b>3 HISTOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES</b>	<b>26</b>
3.1 Estructura histológica general de las glándulas salivales	27
3.1.1 Parénquima glandular	27
3.1.2 Sistema ductal	28
3.1.3 Estroma glandular	30
3.2 Estructura histológica de las glándulas salivales mayores	31
3.2.1 Glándulas parótidas	31
3.2.2 Glándulas submaxilares o submandibulares	31
3.2.3 Glándulas sublinguales	32
3.3 Estructura histológica de las glándulas salivales menores	32
3.3.1 Glándulas labiales	33
<b>4 FISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES</b>	<b>33</b>
4.1 Mecanismo de secreción salival	33
4.1.1 Secreción primaria o acinar	34
4.1.2 Modificación de la saliva en los conductos	37
4.2 Regulación de la secreción salival	38
4.3 Componentes de la saliva	40

4.4	Funciones de la saliva	43
4.5	Tasa de flujo salival	45
4.5.1	Tasa de flujo salival en reposo o no estimulada	46
4.5.2	Tasa de flujo salival estimulada	47
<b><i>CAPÍTULO II XEROSTOMÍA</i></b>		<b>48</b>
<b>1</b>	<b>Definición</b>	<b>48</b>
<b>2</b>	<b>Causas</b>	<b>48</b>
2.1	Uso de medicamentos o drogas	50
2.2	Terapéutica de irradiación para tumores de cabeza y cuello	51
2.3	Disminución de la masticación	52
2.4	Factores nutricionales	53
2.5	Cambios fisiológicos	53
2.6	Enfermedades sistémicas	53
<b><i>CAPÍTULO III SÍNDROME DE SJÖGREN</i></b>		<b>54</b>
<b>1</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>54</b>
<b>2</b>	<b>PATOGÉNESIS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN</b>	<b>55</b>
2.1	Detonante no inmunológico	56
2.1.1	Agentes virales	56
2.1.2	Alteración del proceso de apoptosis	59
2.1.3	Otras alteraciones	61
2.2	Autoagresión del sistema inmunológico	61
2.2.1	Infiltración tisular de linfocitos	62
2.2.2	Producción local y sistémica de autoanticuerpos	63
2.2.3	Disregulación de citoquinas	67
<b>3</b>	<b>PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN</b>	<b>68</b>
<b>4</b>	<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN</b>	<b>69</b>
4.1	Manifestaciones Locales	69
4.1.1	Manifestaciones Oculares	69
4.1.2	Manifestaciones bucales	70
4.2	Manifestaciones extraglandulares	72
<b>5</b>	<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS</b>	<b>76</b>
5.1	Criterio de Copenhague (Manthorpe y Col., 1986)	76
5.2	Criterio de San Diego	77
5.3	Criterios de La Comunidad Científica Europea	78
5.4	Criterio del consenso Americano- Europeo. Revisión de la clasificación Europea 2002.	81
<b>6</b>	<b>PRUEBAS NECESARIAS PARA REALIZAR EL DIAGNÓSTICO DE SS</b>	<b>82</b>



6.1	Biopsia de Labio	82
6.1.1	Técnica utilizada para la realización de la biopsia de GSL	82
6.1.2	Hallazgos histopatológicos	83
6.2	Pruebas de imageneología	88
6.2.1	Centellografía	88
6.2.2	Sialografía	89
6.3	Sialometría	92
6.4	Pruebas oculares	92
<b><i>CAPÍTULO IV TRATAMIENTO DE LA XEROSTOMÍA INDUCIDA POR EL</i></b>		
<b><i>SS</i></b>	<b><i>94</i></b>	
<b>1</b>	<b>Tratamiento para pacientes que responden a la estimulación</b>	<b>95</b>
1.1	Tratamiento sistémico o estimulación por drogas	95
1.1.1	Fármacos Parasimpaticomiméticos	95
1.1.2	Fármacos Antiinflamatorios y/o Inmunoreguladores	107
1.2	Estimulación Química	118
1.3	Estimulación Eléctrica	118
1.4	Estimulación Masticatoria	119
<b>2</b>	<b>Tratamiento para pacientes que no responden a la estimulación</b>	<b>119</b>
2.1	Sustitutos de saliva y/o salivas artificiales	119
2.2	Humectantes Bucales	122
2.2.1	Optimoist	122
2.2.2	Oral balance	122
<b><i>CAPÍTULO V CLOROQUINA FOSFATO</i></b>		<b><i>124</i></b>
<b>1</b>	<b>Definición</b>	<b>124</b>
<b>2</b>	<b>Propiedades químicas</b>	<b>124</b>
<b>3</b>	<b>Mecanismo de Acción</b>	<b>125</b>
<b>4</b>	<b>Farmacocinética</b>	<b>126</b>
<b>5</b>	<b>Indicaciones</b>	<b>126</b>
<b>6</b>	<b>Posología</b>	<b>127</b>
<b>7</b>	<b>Contraindicaciones y Precauciones</b>	<b>127</b>
<b>8</b>	<b>Toxicidad y Efectos Adversos</b>	<b>129</b>
8.1	Reacciones cardiovasculares	129
8.2	Reacciones del sistema nervioso central	129
8.3	Reacciones gastrointestinales	130
8.4	Reacciones dermatológicas	130
8.5	Racciones hematológicas	130
8.6	Reacciones oftalmológicas	131
<b><i>CAPÍTULO VI MATERIAL Y MÉTODO</i></b>		<b><i>133</i></b>

<b>1</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>133</b>
1.1	Selección de Pacientes	133
<b>2</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>138</b>
2.1	Evaluación clínica de Los pacientes	138
2.1.1	Examen clínico extrabucal	138
2.1.2	Examen visual de la piel de la cara y cuello	139
2.1.3	Examen clínico intrabucal	139
2.2	Medición de la Tasa de Flujo Salival	140
2.3	Toma de la biopsia de las glándulas salivales labiales	142
2.4	Evaluación serológica	142
2.5	Imageneología	143
2.6	Evaluación oftalmológica	143
2.7	Examen del campo visual	143
2.8	Prescripción del Medicamento	144
2.9	Método estadístico	145
<b>3</b>	<b>Materiales</b>	<b>145</b>
<b>4</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>146</b>
<b><i>CAPÍTULO VII RESULTADOS</i></b>		<b><i>147</i></b>
<b>1</b>	<b>Efecto de Cloroquina fosfato en la TFSNE y la TFSE</b>	<b>147</b>
1.1	TFSNE	147
1.2	TFSE	149
<b>2</b>	<b>Efecto del Oral Balance en TFSNE y TFSE</b>	<b>149</b>
2.1	TFSNE	150
2.2	TFSE	150
<b>3</b>	<b>Efecto comparativo de CF vs OB en la tasa promedio de FSNE</b>	<b>152</b>
<b>4</b>	<b>Efecto comparativo de CF vs OB en el promedio de la TFSE</b>	<b>154</b>
<b>5</b>	<b>Efecto de CF en la TFSNE y TFSE en cada sujeto</b>	<b>156</b>
5.1	TFSNE	156
5.2	TFSE	157
<b>6</b>	<b>Efecto de OB en la TFSNE y en la TFSE en cada sujeto</b>	<b>158</b>
6.1	TFSNE	158
6.2	TFSE	159
<b>7</b>	<b>Efecto de Cloroquina Fosfato y de Oral Balance sobre las Alteraciones bucales</b>	<b>160</b>
7.1	Lengua	160
7.2	Paladar	163
7.3	Labios	166
7.4	Mucosa Bucal	169

<b>8</b>	<b>Análisis estadístico</b>	<b>172</b>
8.1	Análisis del efecto de CF y de OB en el FSNE y FSE en pacientes diagnosticados con SS	172
	<i>CAPÍTULO VIII DISCUSIÓN</i>	<i>175</i>
	<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>187</b>
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>189</b>

## Índice de Tablas

TABLA 1. TASA DE FLUJO SALIVAL TOTAL EN REPOSO	46
TABLA 2. TASA DEL FLUJO SALIVAL TOTAL PROMEDIO EN REPOSO EN HOMBRES Y MUJERES	47
TABLA 3. TASA DE FLUJO SALIVAL ESTIMULADA	47
TABLA 4. CAUSAS DE LA XEROSTOMÍA. SREEBNY (2000), INT DEN J. 50; 140-161.	49
TABLA 5. DROGAS CAUSANTES DE SEQUEDAD BUCAL. SREEBNY Y SCHWARTZ (1996). GERODONTOLOGY. 5(2): 77-99.	51
TABLA 6. CRITERIO PRELIMINAR DE LA COMUNIDAD EUROPEA PARA LA CLASIFICACIÓN DE SS (VITALI Y COL., 1993)	79
TABLA 7. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN SEGÚN CHISHOLM, Y MASON 1970.	84
TABLA 8. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN SEGÚN GREENSPAN Y COL., 1974.	85
TABLA 9. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN SEGÚN TARPLEY Y COL., 1974.	85
TABLA 10. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS Y/O INMUNOREGULADORES. TOMADO DE ATKINSON J. Y BAUM B. (2001) ENHANCEMENT: SALIVARY CURRENT STATUS AND FUTURE THERAPIES	117
TABLA 11. PREPARACIONES PARA LA DEFICIENCIA SALIVAL. FOSTER Y COL., 1994; BRITISH JOURNAL OF RHEUMATOLOGY. 33:278-282.	121
TABLA 12. SALIVAS ARTIFICIALES DISPONIBLES COMERCIALMENTE EN USA. AGUIRRE, 1997. WWW/MEDSCAPE/WOMENSHEALTH/JOURNAL	121
TABLA 13. TASA PROMEDIO DE FSNE Y DE FSE EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SS Y MEDICADOS CON CF	148
TABLA 14. TASA PROMEDIO DE FSNE Y DE FSE EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SS Y MEDICADOS CON OB	151
TABLA 15. PROMEDIO DEL FNSE EN PACIENTES MEDICADOS CON CF VS PACIENTES MEDICADOS OB	153
TABLA 16. TASA PROMEDIO DE FSE EN PACIENTES MEDICADOS CON CF VS PACIENTES MEDICADOS CON OB	155
TABLA 17. RESULTADOS INDIVIDUALES DE LA TASA DE FSNE EN PACIENTES TRATADOS CON CF	156
TABLA 18. RESULTADOS INDIVIDUALES DE LA TFSE EN PACIENTES TRATADOS CON CF	157
TABLA 19. RESULTADOS INDIVIDUALES DE LA TASA DE PROMEDIO FNSE EN PACIENTES TRATADOS CON OB	158
TABLA 20. RESULTADOS INDIVIDUALES DE LA TASA DE FSE EN PACIENTES TRATADOS CON OB	159
TABLA 21. EFECTO DE CLOROQUINA FOSFATO SOBRE LAS ALTERACIONES DE LENGUA EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA DIGNOSTICADOS CON S.S	160

TABLA 22. EFECTO DEL ORAL BALANCE SOBRE LAS ALTERACIONES DE LENGUA	162
TABLA 23. EFECTO DE CLOROQUINA FOSFATO SOBRE LAS ALTERACIONES DE PALADAR EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA DIAGNOSTICADOS CON S. S	164
TABLA 24. EFECTO DE ORAL BALANCE SOBRE LAS ALTERACIONES DE PALADAR EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA DIAGNOSTICADOS CON SS	165
TABLA 25. EFECTO DE CLOROQUINA FOSFATO SOBRE LAS ALTERACIONES DE LABIOS EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA DIAGNOSTICADOS CON S. S	167
TABLA 26. EFECTO DEL ORAL BALANCE SOBRE LAS ALTERACIONES DE LABIO	168
TABLA 27. EFECTO DE CLOROQUINA FOSFATO SOBRE LAS ALTERACIONES DE LA MUCOSA BUCAL EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA DIAGNOSTICADOS CON S. S	170
TABLA 28. EFECTO DEL ORAL BALANCE SOBRE LAS ALTERACIONES DE LA MUCOSA BUCAL EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA DIAGNOSTICADOS CON S. S	171

## Índice de Figuras

FIGURA 1. FLUJOGRAMA PARA EL PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN DE PACIENTES DEL PRESENTE ESTUDIO	137
FIGURA 2. TASA PROMEDIO DE FSNE Y DE FSE EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SS Y MEDICADOS CON CF	148
FIGURA 3. TASA PROMEDIO DE FSNE Y DE FSE EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SS Y MEDICADOS CON OB	151
FIGURA 4. TASA PROMEDIO DE FNSE EN PACIENTES MEDICADOS CON OB VS PACIENTES MEDICADOS CON CF	154
FIGURA 5. TASA PROMEDIO DEL FSE EN PACIENTES MEDICADOS CON OB VS PACIENTES MEDICADOS CON CF	155
FIGURA 6. EFECTO DE LA CLOROQUINA FOSFATO EN ALTERACIONES DE LA LENGUA	161
FIGURA 7. EFECTO DEL ORAL BALANCE EN ALTERACIONES DE LA LENGUA	162
FIGURA 8. EFECTO DE LA CLOROQUINA FOSFATO EN ALTERACIONES DEL PALADAR DEL GRUPO DE PACIENTES CON S.S	164
FIGURA 9. EFECTO DEL ORAL BALANCE EN ALTERACIONES DEL PALADAR DEL GRUPO DE PACIENTES CON S.S	165
FIGURA 10. EFECTO DE LA CLOROQUINA FOSFATO EN ALTERACIONES DEL LABIO	167
FIGURA 11. EFECTO DEL ORAL BALANCE EN ALTERACIONES DEL LABIO	169
FIGURA 12. EFECTO DE LA CLOROQUINA FOSFATO EN ALTERACIONES DE LA MUCOSA BUCAL DEL GRUPO DE PACIENTES CON S.S	170
FIGURA 13. EFECTO DEL ORAL BALANCE EN ALTERACIONES DE LA MUCOSA BUCAL DEL GRUPO DE PACIENTES CON S.S	172

## RESUMEN

El Síndrome de Sjögren (SS) se describe actualmente como una exocrinopatía autoimmune caracterizada por infiltración linfocítica la cual afecta a las glándulas exocrinas y estructuras extraglandulares (Vivino y col., 1999; Vitali y col., 2001; Khurshudian, 2003). Se denomina SS primario (SSP) cuando la enfermedad afecta solo a las glándulas salivales y lagrimales, y se denomina SS secundario (SSS) cuando ésta presente una alteración del tejido conectivo. La xerostomía y la queratoconjuntivitis generalmente constituyen sus principales manifestaciones (Sreebny, 2000). El tratamiento de la xerostomía depende del caso, en aquellos pacientes que posean un tejido glandular residual puede consistir bien sea con estimulación con fármacos por vía sistémica, estimulación química y menos frecuentemente estimulación eléctrica. Contrariamente en aquellos pacientes donde no se logre una estimulación se indica el uso de sustituto de saliva y/o humectantes bucales con el objetivo de mejorar los signos y síntomas productos de la xerostomía (Atkinson y Baum, 2001). El objetivo de este estudio es determinar el efecto de cloroquina fosfato sobre la tasa de flujo salival no estimulada (TFSNE), la tasa de flujo salival estimulada (TFSE) y sobre los tejidos

blandos bucales de la cavidad bucal en pacientes con xerostomía inducida por el SS.

Aplicando los criterios de Vitali y col., (1996) se diagnosticaron 12 pacientes con SS, 8 sujetos con SSP y 4 sujetos con SSS. Previo firma de los pacientes del consentimiento escrito de participación en el estudio, 6 sujetos fueron medicados con cloroquina fosfato a una dosis de 6mg/kg/día por un periodo de 105 días, y 6 sujetos conformaron el grupo control, los cuales fueron tratados con el humectante bucal oral balance.

En todos los pacientes se evaluó la TFSNE, la TFSE y las alteraciones de tejido blando, esto se realizo en ayunas entre las 8:00 AM y las 11:30 AM previo al tratamiento T0 y durante el tratamiento T1 (15 días), T2 (45 días), T3 (75 días) y T4 (105 días) respectivamente.

Para el tiempo 0 la tasa promedio de FSNE fue de  $0,06 \pm 0,02$  ml/min, y la tasa promedio de FSE fue de  $0,19 \pm 0,07$  ml/min. En el tiempo 1 se observo un aumento considerable de la tasa promedio de FSNE ( $0,20 \pm 0,10$  ml/min) para luego disminuir en el tiempo 2 ( $0,14 \pm 0,06$  ml/min). También la tasa promedio de FSE para el tiempo 1 (15 días de tratamiento con CF) se incremento considerablemente a  $0,36 \pm 0,16$  ml/min, y en el tiempo 2 disminuyeron ligeramente los valores ( $0,29 \pm 0,10$



ml/min). De nuevo para el tiempo 3 aumentó levemente el la tasa promedio de FSNE manteniendo el mismo valor hasta el tiempo 4 ( $0,015 \pm 0,07$  ml/min). Contrariamente la tasa promedio de FSE disminuyó ligeramente para el tiempo 3 ( $0,28 \pm 0,11$  ml/min) pero aumentó a  $0,31 \pm 0,31$  ml/min al final del tratamiento (T4). A pesar que en el grupo de pacientes tratados con CF, aumentó la tasa promedio de FSNE (de  $0,06 \pm 0,02$  ml/min a  $0,15 \pm 0,07$  ml/min (T4)), y la tasa promedio de FSE (de  $0,19 \pm 0,07$  ml/min a  $0,31 \pm 0,11$  ml/min), estos resultados no fueron estadísticamente significativos al ser comparados con los obtenidos del grupo control.

Con respecto a las alteraciones de la mucosa bucal se observó mejoría de los signos bucales localizados en paladar, lengua, labios y carrillos en los sujetos durante el tratamiento con CF. Específicamente en lengua y paladar se produjo una mejoría del 100% de los pacientes que presentaron eritemas al terminar el tratamiento (T4). Con respecto a los labios la palidez mejoró en un 80% de los pacientes diagnosticados con esta alteración. La resequedad labial y las fisuras observadas en el T0 persistieron en el 50% de los pacientes al terminar el tratamiento y en mucosa bucal la palidez mejoró a través del tiempo en un 80% de los sujetos, solo en un paciente se mantuvo igual.

También el 100% de los pacientes diagnosticados con SSS y 2 de los sujetos con SSP que refirieron artralgias y mialgias, a los 15 días de tratamiento manifestaron mejoría de sus síntomas. Con respecto a los efectos colaterales observados bajo el efecto de la CF se presentaron a nivel gastrointestinal en forma leve y en el área cutánea, particularmente un paciente refirió cólicos y otro sujeto rash cutáneo y prurito, ambos fueron excluidos.

Se puede concluir que la CF aumento ligeramente la tasa promedio de FSNE y de FSE siendo estadísticamente no significativo. Este leve incremento permitió mejorar las alteraciones de la mucosa bucal observadas antes del tratamiento localizadas en paladar, lengua, labios y carrillos de los sujetos. De igual forma mejora los síntomas de artralgias y mialgias, y produjo efecto colaterales menores que a aquellos originados por los tratamientos de drogas parasimpaticomimeticas generalmente utilizados.

**1 EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES****1.1 Generalidades**

Las glándulas salivales en la especie humana aparecen en los embriones durante el segundo mes; Se presentan como un espesamiento epitelial en el sitio que luego será la desembocadura del conducto excretor (Abramovich, 1997). El epitelio invade el mesénquima como una invaginación extendiéndose hasta el lugar donde se ubicará en forma definitiva, donde se ramifica. El extremo terminal de cada división presenta un ensanchamiento semejante a un botón, formado por células dispuestas en forma radial. Este sistema formado al comienzo por cordones macizos, se ahueca constituyendo un sistema tubular. En cuyo extremo distal presenta los ácinos o unidades de secreción (Ten Cate, 1986; Abramovich, 1997).

Al mismo tiempo que se produce la modificación epitelial para constituir al parénquima glandular, el mesénquima que rodea va a formar el estroma correspondiente, convirtiéndose en tejido conjuntivo. La porción interna de éste tabica la glándula en

lóbulos, mientras que la porción periférica forma una envoltura fibrosa o cápsula (Abramovich, 1997).

### **1.2 Glándula parótida**

La glándula parótida es la primera en aparecer y lo hace en los embriones a las seis semanas. Se origina como una proliferación epitelial en la cara profunda de las mejillas, en una zona denominada bolsa masticatoria y que corresponde a la hendidura que separa a la mejilla de la encía (Arey, 1974.).

### **1.3 Glándula submaxilar**

La glándula submaxilar aparece al finalizar la sexta semana, como un engrosamiento epitelial antero-posterior en forma de surco, en el piso de la boca, en una hendidura que se forma entre la mandíbula y la lengua, el surco perilingual (Ten Cate, 1986).

### **1.4 Glándula sublingual**

La glándula sublingual aparece como una serie de invaginaciones en la cara anterior del surco perilingual durante la octava semana. (Abramovich, 1997.).

## 1.5 Glándulas menores

Además de los tres grupos glandulares mencionados, a los que se denominan glándulas mayores, existen grupos glandulares pequeños o glándulas menores. Estas se desarrollan in situ, formándose en las vecindades de donde excretan sus productos. Las glándulas salivales menores se localizan en la cavidad bucal en varios sitios; en las caras laterales de la lengua, en la mucosa de los carrillos, paladar y de los labios. Aparecen entre la 9<sup>a</sup> y la 13<sup>a</sup> semana aproximadamente. De la misma manera que las demás glándulas están constituidas por un parénquima y un estroma. El primero está representado por el epitelio invaginado y, el segundo, por el mesénquima subyacente modificado. Muller y col. ( 1991) consideran en la génesis de las glándulas salivales labiales cuatro estadios: 1)Está representado por un espesamiento, localizado y redondeado de epitelio bucal; 2)El espesamiento crece transformándose en un cordón simple y oval al corte; 3)El cordón, luego de haber dado una corta extensión se ramifica, dando origen a varios lóbulos. Cada uno de ellos adquiere una forma semejante a un racimo, donde el tallito corresponde al conducto excretor y las uvas, a los ácinos.4)A la 18<sup>a</sup> semana, se produce la ductización del cordón y la diferenciación de las células ácinosas.

## **1.6 Glándulas salivales palatinas**

Para Ferrari y col. ( 1993) las primeras manifestaciones de las glándulas salivales palatinas aparecen en la 12<sup>a</sup> semana de desarrollo, lo hacen como cordones epiteliales macizos que se ramifican en un extremo distal, ya durante el 6º mes de gestación las glándulas palatinas se encuentran diferenciadas.

## **2 ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

### **2.1 Glándula parótida**

La glándula parótida es más voluminosa que todas las glándulas salivares, con un peso que oscila entre 25 y 30 gr. Se sitúa entre la mandíbula, la apófisis estiloides y la apófisis mastoides, justamente detrás de la rama de la mandíbula y delante del músculo esternocleidomastoideo ( Dubrull,1990; Velayos y Santana,1994). Rodea a la rama de la mandíbula, para ponerse en contacto con la faringe; está separada de la glándula submandibular por un espesamiento de la fascia, que constituye el ligamento estilomandibular.

El conducto parotídeo o de Stenon tiene, aproximadamente, 5 cm de longitud y 3 mm de diámetro. Se dirige horizontalmente hacia adelante, desde el borde anterior de la glándula, situándose por fuera del músculo masetero en un desdoblamiento de su

aponeurosis, en el borde anterior de este músculo. Sé incurva, rodeando la bola adiposa de Bichat, para ingresar en la cavidad bucal, atravesando el músculo buccinador y discurriendo un tanto bajo la mucosa. Su desembocadura se hace a nivel del segundo molar superior (Velayos y Santana, 1994.).

## **2.2 Conducto submaxilar**

Tiene una longitud de 5 cm. Aproximadamente pero su pared es mucho más delgada que la del conducto parotídeo. Se forma en la zona media de la porción profunda de la glándula a partir de numerosas ramas de la porción superficial. Se dirige hacia delante entre el milohioideo y el hiogloso, luego se coloca entre la glándula sublingual y el geniogloso para desembocar en el suelo de la boca, por medio de un orificio estrecho, llamado Ostium Umbilicale, que se abre en un pliegue mucoso llamado papila sublingual que está ubicada a los lados del frenillo lingual. (Hollinshead, 1983; Williams y Warwick, 1985; Gardner y col., 1989.).

Las arterias que irrigan la glándula son ramas de la arteria lingual, la submaxilar y de la facial, con el mismo nombre. Las venas acompañan a las arterias en su recorrido recibiendo sus mismos nombres. Los nervios derivan del ganglio submaxilar a

través del cual la glándula recibe fibras de la cuerda del tímpano, para la función secretora del nervio lingual del maxilar inferior recibe la sensibilidad (Dubrull, 1990).

### **2.3 Glándula sublingual**

Es la menor de las tres glándulas menores, está relacionada con la mucosa del piso de la boca, levantándolo en lo que se conoce como carúnculas linguales. Lateralmente está en contacto con la fosa sublingual del cuerpo de la mandíbula, es estrecha alargada y descansa sobre el milohioideo, medialmente se relaciona con el geniogloso del cual está separada por el nervio lingual y el conducto submaxilar (Williams y Warwick, 1985).

### **2.4 Conductos sublinguales**

Presenta entre 8 y 20 conductos excretores accesorios, se abren separadamente en el piso de la boca al nivel de la carúncula. Ocasionalmente algunos se abren en el conducto submaxilar y otros se reúnen en un conducto sublingual principal. (Williams y Warwick, 1985).



## **2.5 Glándulas menores**

### **2.5.1 Glándulas labiales**

Su estructura es menor. Situadas en la submucosa de los labios, superior e inferior, se pueden ver protruyendo en la mucosa. Son más numerosas en la línea media y algunas pueden llegar hasta el plano muscular (Dubrull, 1990).

### **2.5.2 Glándulas bucales**

Constituyen la continuación de las labiales que se extienden posteriormente hacia la región del vestíbulo bucal. Se ubican dispersas y espaciadas son más numerosas en la parte posterior. Algunas llegan hasta la zona retromolar llamándose aquí, glándulas molares (Dubrull, 1990).

### **2.5.3 Glándulas palatinas**

Forman una masa glandular compacta en la submucosa de los paladares blando y duro, constituyendo la almohadilla palatina. Se abren a la mucosa bucal por conductillos (Dubrull, 1990; Williams y Warwick, 1985.).

### **2.5.4 Glándulas linguales**

Son glándulas que se ubican en la lengua en dos localizaciones diferentes, unas en la punta de la lengua en su cara ventral o inferior llamadas de Nühn o de Blandin o simplemente linguales

anteriores. Son un conglomerado glandular cubierto por la delgada mucosa de esta cara y se abren en ella. El otro grupo lingual se localiza en la cara dorsal sobre la base de la lengua, se llaman linguales posteriores y son de dos tipos, las de Von Ebner para las papilas caliciformes, son de tipo seroso, y las de tipo mucoso que se abren en las criptas de la amígdala lingual (Dubrull, 1990, Williams y Warwick, 1985.).

### **3 HISTOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

Las unidades secretoras de las glándulas salivales están representadas por ácinos o adenómeros, los cuales vierten su secreción a la cavidad bucal por medio de un sistema de conductos excretores, ambas estructuras, ácinos y conductos, constituyen el parénquima o porción funcional de las glándulas (Gómez y Campos, 1999). El parénquima deriva del epitelio bucal, y está acompañado y sostenido por tejido conectivo que conforma el estroma, de origen ectomesenquimático. En el estroma se distribuyen los vasos sanguíneos y linfáticos, así como los nervios simpáticos y parasimpáticos que controlan la función glandular. En las glándulas mayores el tejido conectivo constituye una cápsula periférica, de la cual parten tabiques que dividen al parénquima en lóbulos y lobulillos (Ten Cate, 1986; Gómez y Campos, 1999.).

### **3.1 Estructura histológica general de las glándulas salivales**

#### **3.1.1 Parénquima glandular**

Los adenómeros o ácinos son agrupaciones de células secretoras de aspecto piramidal, las cuales vierten su secreción por su cara apical a la luz central del ácino. A partir de cada ácino se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del ácino (Dozin, 1966).

Existen tres variedades de ácinos, de acuerdo con su organización y con el tipo de secreción de sus células; ácinos serosos, mucosos y mixtos (Ten Cate, 1986). Los ácinos serosos son pequeños y esferoidales, están constituidos por células serosas, las cuales poseen la estructura típica de las células que sintetizan, almacenan y secretan proteínas.

Los ácinos mucosos son más voluminosos que los serosos, y su forma frecuentemente es más tubular. Sus células, globosas, están cargadas de grandes vesículas que contienen «mucinógeno» (mezcla de diversas mucosustancias, rica en proteínas denominadas mucinas, que están unidas a importantes proporciones de carbohidratos complejos). Las vesículas de secreción desplazan al núcleo, que aparece aplanado y

comprimido contra la cara basal de las células. Debido a que producen una secreción viscosa, los ácinos mucosos poseen una luz bastante amplia (Gómez y Campos, 1999).

Los ácinos mixtos están conformados por un ácino mucoso provistos de uno o más casquetes de células serosas, que en los cortes histológicos presentan aspecto de media luna. La secreción de las células de los casquetes serosos pasa por delgados canalículos intercelulares hasta llegar a la luz central del ácino donde se mezclan con la secreción mucosa (Gómez y Campos, 1999).

De acuerdo con el predominio de uno u otro tipo de ácinos en la composición de las diferentes glándulas salivales, éstas son denominadas: a) serosas puras cuando están constituidas en su integridad por ácinos de tipo seroso, como es el caso del las parótidas y las glándulas linguales de Von Ebner; b) mucosas, si predominan los ácinos de este tipo, o c) mixtas, cuando exhiben en diferente proporción ácinos serosos, mucosos y mixtos. Las glándulas mixtas son las más abundantes en el organismo humano (Ten Cate, 1986; Gómez y Campos, 1999).

### 3.1.2 Sistema ductal

Los conductos que se ubican dentro del lobulillo son denominados por esa razón intralobulillares, y de ellos hay dos

categorías; los conductos intercalares (o piezas intercalares de Boíl) y los conductos estriados (también denominados excretosecretores, o granuloso) (Ten Cate, 1986; Gómez y Campos, 1999).

A su vez, los conductos que corren por los tabiques de tejido conectivo ya fuera del lobulillo son denominados conductos excretores terminales o colectores. Estos conductos son en sus primeros tramos interlobulillares y a medida que confluyen entre sí se denominan interlobulares. La unión de estos últimos originará el conducto excretor principal. En las glándulas salivales menores o accesorias, la subdivisión en lobulillos no siempre es completa distinguiéndose, en general, conductos intra y extralobulillares (Ten Cate, 1986). Los conductos intercalares son los primeros que se originan a partir de cada ácino, poseen un calibre muy pequeño y se encuentran comprimidos. Los conductos estriados se originan por unión de dos o más conductos intercalares. Son de mayor diámetro que los anteriores y su luz es más amplia, están revestidos por una hilera de células epiteliales cúbicas altas o cilíndricas, con citoplasma marcadamente acidófilo y núcleos esféricos de ubicación central. Suelen observarse, además algunas células basales. Los conductos excretores o colectores, las porciones

iniciales de estos son conductos interlobulillares, que corren por los tabiques conectivos que separan los lobulillos glandulares. Se caracterizan por estar revestidos por un epitelio cilíndrico simple de citoplasma eosinófilo (Ten Cate, 1986; Gómez y Campos, 1999).

### 3.1.3 **Estroma glandular**

El parénquima glandular está inmerso en un tejido conectivo que, generalmente, lo divide, lo sostiene y lo encapsula. Este tejido conectivo recibe la denominación de estroma y a través de él se lleva a cabo la irrigación y la inervación de las glándulas salivales (Gómez y Campos, 1999). En las glándulas parótidas y submaxilar, la cápsula de tejido conectivo es denso fibroso y esta bien desarrollada, en cambio en las sublinguales es delgada. De la cápsula surgen tabiques que delimitan los lobulillos y los lóbulos del parénquima. En las glándulas menores el tejido conectivo glandular que se encuentra entre los grupos de ácinos o alrededor de los conductos, se confunde imperceptiblemente con el tejido conectivo circundante y no hay una verdadera cápsula.

## **3.2 Estructura histológica de las glándulas salivales**

### **mayores**

#### **3.2.1 Glándulas parótidas**

Las parótidas son glándulas acinares compuestas y contienen únicamente ácidos de tipo serosos, pero en los recién nacidos se ha descrito la presencia de algunas unidades secretoras mucosas. Estas glándulas poseen una gruesa cápsula y una tabicación nítida en lóbulos y lobulillos (Ten Cate, 1986).

#### **3.2.2 Glándulas submaxilares o submandibulares**

De acuerdo al tipo de ácidos y a la secreción producida, las submaxilares son glándulas tubuloacinares seromucosas, ya que existen en ella ácidos serosos y ácidos mixtos (esto permite diferenciarlas desde el punto de vista histológico de las glándulas parótidas). Se estima que la relación de las estructuras serosas con respecto a las mucosas es de diez a una (Gómez y Campos, 1999).

En el estroma de las glándulas submaxilares hay abundantes adipositos, pero no llegan a ser tan numerosos como en la parótida. El sistema ductal se caracteriza porque los conductillos intercalares son muy cortos, mientras que los conductos estriados son más largos e identificables con facilidad (Ten Cate, 1986).

### **3.2.3 Glándulas sublinguales**

De acuerdo a su estructura las glándulas sublinguales son compuestas tubuloácinosas y tubulares, mientras que por el tipo de ácinos y la secreción que producen son glándulas mixtas mucoserosas. Presentan un predominio neto de los componentes mucosos, la mayoría de los cuales son en realidad ácinos mixtos, ya que cuentan con semilunas serosas. Son muy escasos los ácinos serosos puros. Los conductos intercalares son muy cortos (Ten Cate, 1986; Gómez y Campos, 1999).

### **3.3 Estructura histológica de las glándulas salivales menores**

Son pequeñas unidades formadas por grupos de ácinos, que se encuentran en la mucosa o submucosa de los diferentes órganos de la cavidad bucal, con la única excepción de las encías y la parte anterior y media del paladar duro (Velayos y Santana, 1994).

Las glándulas salivales menores están rodeadas por un tejido conectivo que nunca llega a constituir una verdadera cápsula, algunas de ellas se encuentran distribuidas entre haces de fibras musculares. En algunas unidades glandulares se observa una subdivisión en lobulillos. El sistema ductal es rudimentario, y no siempre se identifican conductos intercalares o estriados. Los



conductos excretores son relativamente cortos (Gómez y Campos, 1999.).

A excepción de las glándulas linguales de Von Ebner, que son serosas, todas las restantes glándulas salivales menores son mixtas, con predominio mucoso. Están compuestas por ácinos mucosos, muchos de los cuales presentan semilunas serosas. Los casquetes serosos están poco desarrollados en las glándulas labiales, linguales dorsoposteriores y palatinas anteriores, por ello algunos autores las consideran glándulas mucosas puras (Ten Cate, 1986; Gómez y Campos, 1999.).

### **3.3.1 Glándulas labiales**

Están constituidas por numerosos acúmulos acinares, cada uno provisto de pequeños y cortos cordones excretores que se abren en la cara interna de los labios.

Glándulas genianas son masas de ácinos que contienen unidades mucosas, serosas y mixtas.

## **4 FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

### **4.1 Mecanismo de secreción salival**

El mecanismo de secreción salival se inicia con una ultra filtración de la sangre, requiere de energía para la producción y

secreción de sustancias orgánicas por parte de los elementos acinares y para el transporte activo de sustancias inorgánicas, a través de la membrana celular en contra de su gradiente de concentración (Guyton y Hall, 1998).

La secreción salival se produce en dos fases: En la primera intervienen los ácinos y en la segunda los conductos.

#### 4.1.1 **Secreción primaria o acinar**

Los componentes necesarios para la elaboración de la secreción en la célula glandular provienen de los capilares sanguíneos; los cuales atraviesan la célula del ácino por simple difusión o transporte activo. Las mitocondrias además de las proteínas situadas en la célula proporcionan energía necesaria para el transporte de electrolitos, la biosíntesis de sustancias orgánicas y macromoléculas (Guyton y Hall, 1998.).

#### Secreción de fluidos y electrolitos

La estimulación de los nervios simpáticos y parasimpáticos van a efectuar una respuesta bifásica donde ocurre una despolarización en las células del segmento terminal produciendo de esta forma una alteración del potencial eléctrico de la membrana por lo cual los iones de  $K^+$ ,  $Na^+$  y  $Cl^-$

incrementan su conducción a través de la membrana, esto se lleva a cabo por un sistema de transporte activo denominado Bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}$  (Martínez ,1987). También cuando la célula es estimulada los canales de  $\text{Cl}^-$  se abren para permitir la salida de  $\text{Cl}^-$ . Para conservar la electroneutralidad del medio el  $\text{Na}^+$  sigue al  $\text{Cl}^-$  y la solución que se forma dentro el lumen celular se halla hipertónica lo cual crea un gradiente osmótico permitiendo una secreción primaria hipertónica ( Turner, 1993.). Durante la formación de secreción primaria, el  $\text{CO}_2$  entra a la célula acinar y son convertidas en  $\text{HCO}_3^-$  mas un protón debido a la acción de la anhidrasa carbónica. Las concentraciones de  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{NaCl}$  se incrementan a medida que se segrega la saliva. Este  $\text{HCO}_3^-$  excede las concentraciones permitidas por la glándula por lo cual es secretado por el mismo canal del  $\text{Cl}^-$  o, por mecanismos de potencial de membrana o por su propio canal, el protón atraviesa la membrana basolateral utilizando mecanismos por transporte de cargas de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , esto permite que el pH intracelular se mantenga (Turner., 1993).

### Síntesis de macromoléculas

El proceso de síntesis de proteínas esta regulado por mecanismos de fosforilación mediada por la enzima Kinasa y

conjuntamente con AMPcíclico (adenosín monofosfato cíclico),este activa la enzima Kinasa para iniciar el proceso de fosforilación. La proteína Kinasa A es dependiente del AMPcíclico (Levine, 1993) En sí, esta se inicia con la transcripción y ensamblaje del ARN mensajero (ARNm) el cual viaja hasta los ribosomas citoplasmáticos desarrollándose un polipéptido que es modificado en el retículo endoplasmico y condensado respectivamente en el aparato de Golgi en forma de vacuolas . Una vez que las proteínas han sido sintetizadas, son almacenadas dentro de la célula, en el interior de los gránulos de secreción llamados también gránulos de zimógeno que se van acumulando hacia la porción apical de las células; esta acumulación de gránulos ocurre durante el reposo, o sea en los períodos de ayuno. Cuando la glándula es estimulada (por ejemplo, en la masticación) el material granular se vierte hacia el lumen del ácino. Estos gránulos tienden a desaparecer después de la secreción (Levine, 1993;Guyton y Hall, 1998). Los niveles del AMP cíclico regula en dichas células acinares la secreción de proteínas, las glándulas salivales poseen receptores para la sustancia P y peptidérgica (VIP) ambos estimulan también la secreción de proteínas (Levine,1993).

La saliva producida por la glándula parótida es abundante en amilasa y polipéptidos, la saliva proveniente de la glándula sublingual es rica en glicoproteínas y la glándula submaxilar debido a su composición celular (ácinos mucosos y serosos) produce una saliva intermedia, (Guyton y Hall, 1998).

#### 4.1.2 **Modificación de la saliva en los conductos**

Cuando la secreción primaria fluye por los conductos, se desarrollan dos procesos de transporte activo que modifican de manera importante la composición de la saliva. A medida que la secreción va pasando por el ducto se va haciendo isotónica con respecto al plasma y al final lo que se obtiene es una saliva hipotónica (Turner, 1993.).

En primer lugar, se produce una reabsorción activa de iones de sodio a lo largo de todo el conducto salival y, al mismo tiempo, se produce un intercambio activo de iones de potasio y de sodio lo que conlleva a reducción de la concentración de iones de sodio, al tiempo que aumenta la de potasio. Sin embargo, la reabsorción de sodio supera la entrada de potasio, por lo que en los conductos salivales se crea una negatividad de alrededor de -70 milivoltios, lo que a su vez facilita la reabsorción pasiva de cloro, por lo tanto, las concentraciones de iones de cloro caen a

niveles muy bajos para acoplarse a las bajas concentraciones de sodio (Guyton y Hall, 1998). La habilidad de los procesos de transporte tubulares de modificar la secreción primaria se encuentra limitada por la velocidad de secreción. A baja velocidad el flujo se mueve lentamente por los túbulos y los mecanismos de transporte tubular tienen suficiente tiempo para modificar drásticamente la secreción primaria; las concentraciones de sodio, cloro, potasio y bicarbonato son menores que las plasmáticas y la saliva van a ser hipotónicas. Cuando la velocidad de secreción es elevada, la secreción primaria pasa poco tiempo en los túbulos y la modificación está reducida, por lo que la secreción final es muy parecida a la primaria, su osmolaridad aumenta acercándose a los valores plasmáticos, sin embargo, la osmolaridad será  $2/3$  de la del plasma (Guyton y Hall, 1998.).

#### **4.2 Regulación de la secreción salival**

La regulación total de la salivación es realizada por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), el inicio de la actividad secretora de las glándulas salivales es un reflejo exclusivamente nervioso. Las glándulas salivales están controladas fundamentalmente por señales nerviosas parasimpáticas, sin embargo también tienen innervación simpática (Guyton y Hall, 1998).

Los dos tipos de inervación van a producir actividades secretoras distintas, las fibras de origen parasimpático producen una secreción copiosa compuesta principalmente por agua, sales y poca materia orgánica, mientras que, las fibras de origen simpáticas producen una saliva viscosa, poco abundante y con gran cantidad de materia orgánica (Baum, 1993).

En situaciones normales hay mayor cantidad de sodio y cloro en el exterior que en el interior de la célula, los impulsos nerviosos que alcanzan las terminaciones de las fibras parasimpáticas en las porciones basales de las células secretoras de las glándulas, hacen que esas terminaciones liberen acetilcolina. La acetilcolina se acopla a un receptor muscarínico el cual desencadena todo el proceso de secreción. La acetilcolina actúa aumentando la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio y cloro, la presión osmótica creada por la presencia de iones en el lumen es lo que produce la entrada de agua al lumen glandular (Guyton y Hall, 1998.).

En lo que respecta la inervación simpática, la noradrenalina, al ser liberada en la terminal de las fibras, van a actuar sobre las fibras musculares lisas que controlan el calibre de los vasos sanguíneos; estos vasos sanguíneos son los que aportan la

sangre a los capilares situados alrededor de las células de los ácinos. Al producirse vasoconstricción por acción de la noradrenalina, va a haber menor cantidad de líquidos para que las células de los ácinos produzcan su secreción ésta disminuye y se hace más viscosa(Guyton y Hall, 1998.).

En el parénquima glandular de las glándulas salivales los impulsos simpáticos inducen la exocitosis de los gránulos de secreción de la célula acinar (Baum, 1993; Levine, 1993). La secreción del flujo salival es producto de la acción coordinadora de los nervios simpáticos y parasimpático, sin embargo prevalece los impulsos del parasimpático (Guyton y Hall, 1998; Baum, 1993)

#### **4.3 Componentes de la saliva**

La composición química de la saliva depende de cada glándula en particular, del estímulo y de la tasa de flujo. La saliva es una solución constituida por 99% de agua y 1% de componentes orgánicos e inorgánicos. Entre los componentes inorgánicos los cuales en su mayoría son electrolitos encontramos sodio, potasio, cloro, magnesio, yodo y un ión de gran importancia que es el bicarbonato. El ión bicarbonato es sintetizado activamente por las células acinares, por acción de la enzima anhidrasa



carbónica que cataliza la reacción entre el agua y el dióxido de carbono para formar ácido carbónico. En reposo la saliva es hipotónica, con una concentración de sodio de menos de 5 meq/l, y una concentración de potasio de aproximadamente 30 meq/l. Con estimulación la concentración de potasio disminuye (pero continúa siendo más alta que la del plasma), mientras que la concentración de sodio aumenta hacia los niveles de la concentración plasmática, las concentraciones de bicarbonato y cloro aumentan (Guyton y Hall, 1998.).

Entre el componente orgánico de la saliva encontramos diferentes familias de proteínas, este grupo de familias comprende; mucinas (de alto y bajo peso molecular), amilasas glicosadas y no glicosadas, proteínas ricas en prolina, proteínas ricas en histidina (llamadas histatinas), proteínas ricas en cisteína (llamadas cistatinas), proteínas ricas en tirosina, peroxidasas salivales, lactoferrinas e inmunoglobulinas .

Las Mucinas constituyen glicoproteínas de alto peso molecular, es una molécula hidrofílica por lo cual es resistente a la deshidratación y es muy efectiva para lubricar las superficies mucosas. Las mucinas están formadas por galactosa, fucosa, N-acetilgalactosamida, ácido sialico, y sulfatos. El ácido sialico y los sulfatos conforman las partes terminales de la estructura

cargadas negativamente uniendo a la mucina a bacterias y esmalte (Sreebny y col, 1992.). Las amilasas tienen función digestiva y antibacteriana, estas modulan la adhesión de ciertas bacterias a los dientes, y cooperan con la limpieza de los dientes de las bridas de los carbohidratos (Levine, 1993.).

Las cistatinas tienen función antibacteriana y antivirales, estas inhiben las proteasas bacterianas selectivas, las proteasas producidas por la lisis leucocitaria y las cisteín proteasas de los tejidos periodontales (Levine, 1993). Con respecto a las proteínas ricas en prolina, estas inhiben la precipitación de los cristales de fosfato de calcio, la función inhibitoria de estas proteínas se evidencian a través de la adsorción de hidroxiapatita, el cual es el prototipo mineral del esmalte (Levine, 1993). Las estaterinas son proteínas pequeñas de 4 a 5 kDa de tamaño, esta proteína es necesaria para inhibir la precipitación primaria o espontánea del fosfato de calcio, su parte terminal es necesaria para inhibir la formación de los cristales de fosfato de calcio o precipitación secundaria. Las histatinas poseen actividad fungistática contra *Cándida albicans*, función antibacteriana contra *S. Mutans* y también tiene capacidad buffer (Sreebny y col, 1992.). En cuanto a las peroxidasas salivales, estas son capaces de catalizar productos metabólicos

bacterianos como el peróxido de hidrogeno, también son competentes para oxidar al ión tiocinato en derivados oxidativos que son potentemente tóxicos para las enzimas bacterianas, produciendo así la inhibición del metabolismo bacteriano.

Entre las inmunoglobulinas salivales la IgA inhibe la adherencia de los microorganismos a las superficies mucosas y producir aglutinación de los mismos, la IgA produce neutralización de virus, enzimas y toxinas. Otras sustancias orgánicas que se encuentran en la saliva son urea, ácido úrico y ácidos grasos, pero en menor grado. Hay dos constituyentes orgánicos de gran importancia que son un péptido vasodilatador llamado bradiquinina, que parece ser el responsable del incremento del flujo sanguíneo en el tejido secretor, se forma a partir de una  $\alpha_1$ -2 globulina circulante llamada quininógeno que, por acción de una Kalicreína plasmática que es activada por el Factor Hageman, se transforma en bradiquinina, el otro constituyente es llamado "sustancia soluble pacífica de los grupos sanguíneos" que tiene las mismas características que los aglutinógenos de los eritrocitos (Guyton y Hall, 1998) .

#### **4.4 Funciones de la saliva**

La lubricación es quizás la función más importante de la saliva. Cuando los alimentos son introducidos en la boca se incrementa

la secreción salival la cual facilita la masticación y la deglución, estas propiedades lubricantes se le atribuyen a las mucinas, agua y a sus proteínas ricas en prolina (Sreebny, 2000.). Disolver las sustancias alimenticias para permitir la gustación. Humedecer la mucosa de la boca protegiendo los tejidos bucales. La saliva contribuye significativamente con la higiene bucal, ya que el propio flujo de la saliva ayuda a lavar y arrastrar los gérmenes patógenos y las partículas alimenticias que les proporcionan el sostén metabólico. También tiene una excelente función antimicrobiana y esta capacidad se debe a las proteínas que interfieren con la colonización y adherencia de las bacterias a las superficies dentarias y mucosas entre ellas se nombran IgA secretoria, lactoferrinas, lizoenzimas, mucinas, proteínas ricas en prolina, cistatinas e histatinas (Guyton y Hall, 1998). A través de la alfa-amilasa (ptialina) la saliva inicia el proceso de digestión del almidón contribuyendo a la función digestiva, su función amortiguadora se debe a su alto contenido de bicarbonato lo cual también neutraliza la acidez provocada por el catabolismo de algunos alimentos. El sistema bicarbonato se encuentra en mayores concentraciones durante la saliva estimulada y en menores concentración en saliva no estimulada (Sreebny, 1992.).

#### **4.5 Tasa de flujo salival**

Aproximadamente el 70% del volumen total de saliva no estimulada (STNE) es producto de la glándula submandibular y sublingual, un 15- 20% de la glándula parótida y un 5- 8 % de las glándulas salivales menores. En condición estimulada un 45-50% del volumen total de saliva proviene de la glándula parótida, submaxilar y sublingual y en menor porcentaje de las Las glándulas salivales menores.

Se denomina “saliva total” aquella combinación de secreciones de glándulas salivales mayores y menores, y saliva glandular aquella saliva producto único de glándulas específicas bien sea la obtenida solo de glándula parótida, de glándula submandibular, sublingual y/o de glándulas salivales menores. La saliva generalmente se cataloga como saliva en reposo (no estimulada) y saliva estimulada. La saliva en reposo o la no estimulada refleja la tasa de flujo basal. Esta, este presente en boca en aproximadamente 14 horas del día, la cual cubre y protege a los tejidos. La saliva estimulada ésta presente en boca alrededor de 2 horas al día aunque también tiene función protectora esta muy relacionada con las funciones masticatorias y digestivas (Sreebny 2000.).

#### 4.5.1 Tasa de flujo salival en reposo o no estimulada

Varios investigadores han reportado la tasa de flujo salival total no estimulada (Becks y Wainwright, 1943; Sreebny y Valdini; 1988; Yeh y col.,1998) (Tabla 1). Los estudios han demostrado que la tasa de flujo salival no estimulada varia de 0.29 ml/min a 0.41 ml/min, los cuales son prácticamente iguales a los publicado por Sreebny y col., (1992) donde señalo que los valores promedios normales de la tasa de flujo salival en reposo varían entre 0,3 ml/min a 0,4 ml/min. Aquellos valores <0.1 ml/min deberían considerarse anormal (Sreebny, 2000). Los datos también demuestran que el promedio de la tasa de flujo salival total es mayor en hombres que en mujeres (Heintze y col., 1983; Percival y col., 1994; Yeh y col.,1998)(Tabla 2)

Tabla 1. Tasa de flujo salival total en reposo

<b>Autores y año</b>	<b>N</b>	<b>Promedio ml/min</b>	<b>S.D.</b>
Becks y Wainwright 1943	661	0.32	0.23
Anderson y col., 1974	100	0.39	0.21
Heintze y col., 1983	629	0.31	0.22
Sreebny y Valdini, 1988	52	0.41	0.31
Skopoouli y col., 1989	188	0.40	0.26
Navazesh y col., 1992	42	0.29	0.22
Percival y col., 1994	116	0.38	0.34
Banderas- Tarabay y col.,1997	120	0.40	0.26
Yeh y col., 1998	1113	0.37	0.29

Tabla 2. Tasa del flujo salival total promedio en reposo en hombres y mujeres

<b>Autores y año</b>	<b>N</b>	<b>Hombres ml/min</b>	<b>Mujeres ml/min</b>
Heintze y col., 1983	629	0.36	0.26
Percival y col., 1994	116	0.50	0.33
Yeh y col., 1998	1113	0.47	0.29

#### 4.5.2 Tasa de flujo salival estimulada

Generalmente se usa parafina para estimular las glándulas salivales y obtener el flujo salival estimulado (Parvinen y Larmas, 1982; Heintze y col., 1983). Los valores promedios normales de la tasa de flujo salival estimulada con parafina o goma de mascar han demostrado variar de 1.6 a 2.0 ml/min. (Tabla 3). Valores <0.5 ml/min deberían considerarse anormales (Sreebny, 2000).

Tabla 3. Tasa de flujo salival estimulada

<b>Autores y año</b>	<b>Estímulo</b>	<b>N</b>	<b>Promedio ml/min</b>	<b>S.D.</b>
Becks y Wainwright, 1943	Parafina	50	2.0	0.9
Shanon y Frome, 1973	Goma de mascar	200	1.69	0.57
Parvinen y Lamas, 1982(sujetos no medicados)	Parafina	642	F=1.72 M=2.02	0.75 0.86
Heintze y col., 1983	Parafina	629	1.6	2.1

**1 Definición**

Es un síntoma de una enfermedad inducida principalmente por hipofunción salival y por consiguiente disminución en la tasa de flujo salival total en reposo (Sreebny y Valdini, 1988.). Es importante reconocer que la xerostomía es causada por desórdenes o condiciones sistémicas y no locales ( al menos que sea por causa de mantener la boca abierta producto de una hiperventilación) (Sreebny, 2000).

**2 Causas**

La xerostomía puede ser producida por múltiples causas; entre algunas podemos nombrar el tratamiento citotóxico, radioterapia, infecciones virales y enfermedades inmunológicas como el Síndrome de Sjögren (SS). En la Tabla 4 se clasifican las causas de la xerostomía en tres grandes grupos (deshidratación, hipofunción de las glándulas e idiopático) dentro de las cuales se despliega una variedad de condiciones.



Tabla 4. Causas de la Xerostomía. Sreebny (2000), Int Den J. 50; 140-161.

<b>Las Causas de la Xerostomía</b>	
<b>I. Pérdida de flúidos / Deshidratación</b>	
<p>A. Pérdida de fluidos de origen no renal</p> <p>1.- Reducción de la ingesta de agua</p> <p>2.- Pérdida de agua a través de la piel (excesiva sudoración, fiebre, quemaduras)</p> <p>3.- Pérdida de sangre</p> <p>4.- Vómito</p> <p>5.- Diarrea</p> <p>6.- Hiperventilación</p>	<p>B. Pérdida de fluidos a nivel Renal /Poliuria</p> <p>1.- Respuesta normal a sobre hidratación; iatrogénico (excesivo fluido i.v.;cirugía); polidipsia psicogénica</p> <p>2.- Ausencia de la hormona anti-diurética (Diabetes insípida</p> <p>3.- Ausencia de respuesta de la hormona anti-diurética: Diuresis osmótica (diabetes mellitus)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal incapacitante para concentrar la orina</li> <li>• Otros (pérdida del sodio y potasio); anemia de células, hipercalcemia</li> <li>• Drogas (diuréticos,litium)</li> </ul>
<b>II.- Hipofunción de glándulas exocrinas</b>	
<p>A. Alteración de a las glándulas salivales</p> <p>1.- Terapia de irradiación de cabeza y cuello</p> <p>2.- Enfermedades autoinmune (Síndrome de Sjögren, Graft-versus-host-disease, artritis reumatoide; Lupus eritematoso sistémico; sarcoidosis)</p> <p>3.- HIV-1;HIV2</p> <p>4.- Envejecimiento</p>	<p>B. Interferencia con trasmisión neural</p> <p>1.- Medicamentos / Drogas</p> <p>2.- Disfunción autónoma por ejemplo neuropatía ganglionar</p> <p>3.- Condiciones que afectan el SNC por ejemplo la enfermedad de Alzheimer</p> <p>4.- Enfermedades psicogénicas (depresión, ansiedad )</p> <p>5.- Trauma</p> <p>6.- Disminución de la masticación</p>
<b>III. Idiopático.</b>	

## **2.1 Uso de medicamentos o drogas**

Una de las causas más comunes que producen xerostomía es la ingesta de medicamentos o drogas (Nederfors, 1996; Fox, 1998.). Los medicamentos inhiben frecuentemente las señales colinérgicas en los tejidos glandulares productores de saliva; por esto disminuye el flujo salival. Sin embargo, el uso prolongado de medicamentos anticolinérgicos y su efecto en tejidos que producen saliva aún requiere de más definición. En algunos casos el cambio a medicamentos menos xerogénicos o al disminuir la dosis de la droga sin alterar el efecto terapéutico se puede disminuir la sequedad bucal. Es decir, los efectos de hiposalivación que producen las drogas son transitorios. Remover o suspender el medicamento hace retornar el nivel de flujo salival que se observaba previo al tratamiento(Sreebny 2000). Sreebny y Schwartz, (1997) reportan una guía de referencias de las drogas que más comúnmente causan xerostomía. En ella, se han identificado por lo menos 400 medicamentos, los cuales tienen capacidad de inducir sequedad bucal (Tabla 5)

Tabla 5. Drogas Causantes de Sequedad Bucal. Sreebny y Schwartz (1996). Gerodontology. 5(2): 77-99.

Agentes Antiparkinsonianos	Agentes Psicoterapéuticos	Sedativos	Agentes Antiulcerantes	Antieméticos
Analgésicos	Anoréxicos	Preparación anti-Acne	Ansiolíticos	Antiarrítmicos
Antiartríticos	Anticoligérmicos	Antidepresivos	Antidiarreicos	Antihistamínicos
Antihiperlipedimicos	Antihipertensivos	Antiinflamatorios	Antineoplásicos	Antipruríticos
Antipsicóticos	Antiespasmódico	Broncodilatadores	Vasos dilatadores coronarios	Anti-catecolaminicos
Descongestionantes	Diuréticos	Expectorantes	Relajantes musculares	

## 2.2 Terapéutica de irradiación para tumores de cabeza y cuello

La radioterapia como tratamiento de tumores de cabeza y cuello es también una causa de xerostomía. La sensación de sequedad bucal aparece tempranamente durante el curso de la radiación. Esto se muestra 24 horas después de la administración de solamente 2. 25 Gy (225 Rads), donde aproximadamente el 50% del flujo salival parotídeo esta disminuido. Cuando la exposición a la irradiación excede alrededor de 50 Gy (5000 Rads) la reducción del flujo salival es alta y en algunos casos asciende a más de un 90%. Las glándulas parotideas son más sensibles a la radiación ionizante, le sigue en orden la submandibular, la sublingual y por último las glándulas salivales menores (Sreebny, 2000). Los mecanismos específicos responsables de producir

el daño a las glándulas salivales aún no están claros. Un número de mecanismos ha sido citado; entre los cuales se encuentra el daño producido en el parénquima del tejido glandular particularmente a las células acinares; muerte celular en proceso de mitosis en la fase de interfase, daño al ADN con efecto secundario de metabolitos, daño a las células progenitoras o alteración del gen de expresión.

### **2.3 Disminución de la masticación**

La masticación es el ejercicio del aparato bucal. La disminución de esta función induce la atrofia por desuso. De hecho el deterioro de la función masticatoria esta asociado con una reducción del grosor de la membrana periodontal, con disminución de la función muscular y disminución de la masa glandular salival disminuyendo la síntesis y secreción de saliva. Las glándulas salivales son particularmente vulnerables a la disminución de la masticación. Hallazgos indican que la pérdida parcial o total de dientes, la presencia de dentaduras protésicas, disminución de la fuerza de la masticación, disfunción de la articulación temporomandibular, extensivas caries y enfermedad periodontal, dolor e inmovilización de la mandíbula y otras condiciones clínicas podría contribuir a disminuir el flujo de saliva y producir hipofunción salival (Sreebny 2000).

## **2.4 Factores nutricionales**

Específicamente cuando se presentan deficiencias de vitamina A y de hierro se ha presentado disminución del flujo salival. Por lo cual en los casos de anemia perniciosa y de anemia ferropénica generalmente coexiste la xerostomía (Glass y col., 1984.).

## **2.5 Cambios fisiológicos**

Dentro de los más importantes se han señalado el envejecimiento y la menopausia considerándolos como condiciones asociadas a la xerostomía(Sreebny 2000).

## **2.6 Enfermedades sistémicas**

En el paciente diabético no compensado, tanto de tipo I como de tipo II, ocurre poliuria como un signo importante de la enfermedad. Esto ocurre generalmente cuando los valores de glucosa sobrepasan 260 mg/dl, afectando la función renal. Esta situación conduce a un estado de deshidratación que no solo produce polidipsia sino también xerostomía (Crockett, 1993). Pacientes con angiopatía y/o neuropatía descompensados por largos períodos podrían presentar resequedad bucal como una de sus complicaciones (Zachariasen, 1994.).

En 1925, Gougerot reconoce por primera vez una condición generalizada que producía resequedad de los ojos, boca, laringe, nariz y vulva. En 1933, un oftalmólogo suizo llamado Henrik Sjögren describió el padecimiento de ojos y boca seca en un grupo de 19 de pacientes, de los cuales el 70% presentaban artritis. El estudio microscópico de muestras de aquellos pacientes demostró una infiltración prominente de células inflamatorias crónicas en glándulas parótidas, sublingual, labial y lagrimal (Aguirre, 1997.).

Pero fue en 1965, cuando el Síndrome de Sjögren (SS) se definió como la tríada constituida por queratoconjutivitis sicca (QCS) (ojos secos), xerostomía (boca seca) y artritis reumatoide (AR) u otra enfermedad del tejido conectivo.

## **1 DEFINICIÓN**

El SS es una de las enfermedades autoinmunes que afecta las glándulas exocrinas entre ellas las glándulas salivales y lagrimales ocasionando una reducción en la producción de saliva y lagrimas (Blooch y col., 1965; Strand y Talal, 1979). Más recientemente, el SS también se ha definido como una exocrinopatía autoinmune caracterizada por infiltración linfocítica

que afecta las glándulas exocrinas y estructuras extraglandulares (Vivino y col., 1999; Vitali y col., 2001; Khurshudian, 2003). Cuando la enfermedad afecta sólo a las glándulas salivales y lagrimales, sin otras manifestaciones autoinmunes sistémicas, se denomina SS primario(SSP) ( Pedersen y col.,1999) y cuando está asociado a otras patologías autoinmunes como la (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), se denomina SS secundario (SSS) (Moutsopoulos y col., 1980; Fostery col., 1994).

## **2 PATOGÉNESIS DEL SÍNDROME DE SJÓGREN**

La etiología exacta del SS es desconocida (Pedersen y col.,1999). Los antígenos que estimulan este mecanismo autoinmune no se han definido (Sapp y col., 1998). Aunque la enfermedad no es hereditaria se ha identificado un marcador genético específico del SS el HLA-DR4 ( Fox y col., 1996). El trastorno inmunológico se caracteriza por activación de linfocitos B, producción de autoanticuerpos y pérdida de la tolerancia inmunológica (Castillo, 2001). Se ha demostrado en animales de experimentación que existe un número de marcadores bioquímicos como son: caspasa elevada, MMP y otras proteasas reactivas, y expresión de FAS-FASL. La patogénesis del SS tiene lugar en dos fases: 1) Detonante no inmunológico y 2) Autoagresión del sistema inmunológico.

## **2.1 Detonante no inmunológico**

### **2.1.1 Agentes virales**

Los virus sialotrópicos y linfotrópicos son los más estudiados con relación a esta enfermedad. Dentro de la familia del herpes virus, se ha observado el virus Epstein-Barr (EBV) y el virus humano tipo 6, de ambos se han demostrado títulos de anticuerpos en suero y en tejido glandular de glándulas salivales de pacientes con SS (Regezi y Sciubba, 2000).

Se propone que la exposición primaria o la reactivación del virus EBV inicia la expresión del complejo antígeno leucocitario humano siendo reconocido por los linfocitos TCD4<sup>+</sup> desencadenando la producción de citocinas entre ellas factor de necrosis tumoral, IL2, interferón gamma y otros( Fox, 1996). Así como se ha demostrado el virus Epstein-Barr en tejido glandular de pacientes con SS, también se ha detectado en sujetos sanos por lo cual si este virus esta involucrado en la patogénesis de la enfermedad, su función puede ser solo de naturaleza secundaria (Fox y col., 1991; Regezi y Sciubba, 2000).

Con respecto a los retrovirus se destaca el virus linfotrópico humano tipo I ( HTLV-1), en 1988 se describió por primera vez una asociación entre infección por HTLV-1 y SS en 5 pacientes de las indias occidentales con paresia espástica tropical.



Particularmente, Terada y col., 1994 han reportado un área endémica en Japón para el HTLV-1 donde prevaleció la seropositividad de este virus en pacientes con SS, demostraron también la frecuente presencia de anticuerpos anti-HTLV tipo IgA en saliva de estos pacientes. Nakamura y col., 1998 determinaron la expresión de Fas/Fas-L en células mononucleares infiltrantes apoptóticas de glándulas salivales labiales de pacientes con SS, aquí no se determinaron diferencias significativas entre aquellos sujetos seropositivos a HTLV-1 y sujetos seronegativos a HTLV-1.

Continuando con los retrovirus Talal y col.,(1990) demostraron anticuerpos contra proteínas asociadas al VIH en un grupo de pacientes diagnosticados con SS, la importancia de los anticuerpos anti-VIH en algunos pacientes con SS aún no se determina, se sugiere que estos anticuerpos pueden estimularse por otros retrovirus con relación al VIH o que pueden representar autoanticuerpos de reacción cruzada (Regezi y Sciubba, 2000). En la infección por VIH el 2,5% de los individuos manifiestan “linfocitosis infiltrativa difusa de glándulas salivales” y de otros órganos, con infiltración predominante de células TCD8+. Se puede afirmar que el VIH y el HTLV-1 pueden

causar un cuadro clínico prácticamente indistinguible del SSP (Castillo, 2001).

La infección del citomegalovirus (CMV) en general produce un cuadro de sialadenitis en pacientes inmunocompetentes (Wax y col., 1994; Smith y col., 1997), se han determinado elevados niveles de anticuerpos contra CMV en pacientes con diagnóstico de SS (Thorn y col., 1988). Experimentalmente, Fleck y col., (1998) utilizaron CMV Murina (homólogo de CMV en humanos) para inducir en ratones de experimentación un desorden similar al SS. Estos hallaron un desarrollo de sialadenitis aguda por 28 días y posterior a los 100 días inflamación crónica de las glándulas salivales con determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La.

El virus de la hepatitis C (VHC) podría estar involucrado también en los eventos patogénicos que inducen al SS (Haddad y col., 1992; Koike y col., 1997). Particularmente Koike y col., (1997) demostraron en ratones transgénicos portadores de proteínas que constituyen la envoltura del VHC el desarrollo de una exocrinopatía similar a la que refleja los pacientes del SS. Aunque no se conoce el verdadero rol de este virus en la patogénesis de la enfermedad la sialoadenitis es frecuente en pacientes infectados por este virus (Haddad y col., 1992;

Ferraccioli y col., 1999). Loustaud-Ratti y col., (2001) en un estudio realizado en 45 pacientes con infección crónica del VHC se diagnosticaron un subgrupo de sujetos con SSP ( según criterios europeo y de Manthorpe) los cuales se caracterizaron por presentar xerostomía, no presentaron manifestaciones sistémicas propias del SSP y tampoco anticuerpos anti-SSA o anti-SSB. Estos investigadores concluyeron que el VHC esta asociado a una entidad diferente de SSP. Toussirot y Col., (2002) en 5 pacientes con diagnosticados con SSP (según criterio Europeo) detectaron en 3 de ellos (usando reacción en cadena de la transcriptasa reversa) el ARN del VHC en suero y saliva provenientes de muestras del tejido de las glándulas salivales. Estos investigadores concluyeron que el VHC puede residir y propagarse en tejido de glándulas salivales, puede originar en algunos casos la producción de sialadenitis como la observada en el SS aunque no se conoce el mecanismo específico, un rol directo del VHC en la fisiopatología de algunos casos de SSP.

### **2.1.2 Alteración del proceso de apoptosis**

Investigaciones recientes han señalado que las células epiteliales de las glándulas salivales sufren inicialmente apoptosis debido posiblemente a la expresión elevada a la

proteína Bax. Bax es una molécula proapoptótica que actúa alterando la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial, permitiendo la liberación de moléculas apogénicas las cuales activan las enzimas caspasa proteolíticas. En la primera fase se producen autoantígenos apoptóticos que atraen linfocitos, ocasionando muerte celular y consecuentemente disfunción glándular (Dang y col., 1999). Kong y col., (1997) demostraron mediante estudios inmunohistoquímicos en células acinares de glándulas salivales de pacientes con SS una expresión significativa de Fas y bcl-2 (importante reguladora del proceso de apoptosis) en los linfocitos infiltrantes, mientras que la expresión de FasL fue leve. Sus estudios sugieren que Fas podría desencadenar el proceso de apoptosis en las células del epitelio acinar produciendo destrucción glandular. Estudios inmunohistoquímicos como el de Nakamura y col., (1998) han demostrado que la apoptosis en las células epiteliales de glándulas salivales labiales es iniciada por la interacción de Fas/FasL, ambos Fas y FasL se evidenciaron en células infiltrantes mononucleares, particularmente se destacó la expresión de Fas en células del epitelio ductal. Otros estudios han demostrado que el proceso de apoptosis de las células epiteliales puede iniciarse en ausencia de linfocitos y puede ser

ocasionada por expresión anormal de moléculas proapoptóticas tales como Bax y caspasa-3 (Dang y col., 1999)

### **2.1.3 Otras alteraciones**

Se ha demostrado que las glándulas salivales tienen un variado conjunto de subunidades receptoras de integrina capaces de actuar con el colágeno tipo IV y laminina, así como probablemente con otros componentes de la lámina basal contribuyendo a la patología de las glándulas salivales. Aparte de las alteraciones de las células acinares, en el SS son afectados también otros componentes esenciales del sistema vascular-motor-secretor; formación de nuevos vasos estructuralmente alterados, desaparición de los nervios de las zonas de infiltrado linfocitario, retracción de axones y/o degeneración vacuolar con la formación de autoanticuerpos antireceptores muscarínicos (Konttinen, 1999.).

## **2.2 Autoagresión del sistema inmunológico**

Cuando las glándulas salivales son el objeto de destrucción para el sistema inmunológico, bien sea el agente desencadenante una infección viral o una alteración del proceso de apoptosis, se generan moléculas en dichas glándulas, tanto como epitelial ductal como acinar, que liberan una respuesta inmunológica

intensa cuyas secuelas finales son: Infiltración tisular de linfocitos, producción local de autoanticuerpos y disregulación de citoquinas (Castillo., 2001).

### **2.2.1 Infiltración tisular de linfocitos**

Histológicamente, el SS se caracteriza por un gran infiltrado de células, principalmente linfocitos T (maduros 55-75%) predominantemente CD4+(45-55%) y CD8+ (15-35%), linfocitos B (20-35%) capaces de transformarse en células plasmáticas productoras locales de inmunoglobulinas con actividad de autoanticuerpos y también monocitos-macrófagos (5%)(Kolkowski, 1999). Esta infiltración celular progresiva se produce tanto al nivel de glándulas salivales como lagrimales produciendo disfunción de la secreción salival y lagrimal respectivamente. El papel biológico de estas células infiltrante es aun desconocido ya que el grado de infiltración, particularmente en etapas tempranas no siempre se correlaciona con la severidad de la disfunción secretora. Tampoco se conoce el mecanismo por el cual las células T destruyen las células del tejido glandular. Las células T citotóxicas podrían destruir células por una de las dos vías diferentes: a.- vía mediada por perforina; b.- vía mediada por Fas; sin embargo, en linfocitos de

pacientes con SS, la apoptosis es deficiente (Ohlsson y col., 1999).

Las células epiteliales consideradas anteriormente como elementos pasivos, actualmente se conoce que son capaces de no sólo expresar moléculas tales como B7- el cual refleja su estado de activación y, por ende su capacidad para presentar antígenos a los linfocitos T, moléculas proapoptóticas como Fas, moléculas clase I y clase II del CMH, moléculas como Fodrina, sino capaces también de producir citoquinas proinflamatorias tales como interleuquina I, entre otras (Manoussakis y col., 1999).

### **2.2.2 Producción local y sistémica de autoanticuerpos**

Durante el proceso de apoptosis ductal y acinar en las glándulas salivales y lagrimales, se generan vesículas que contienen epítopes crípticos de proteínas intracelulares y antígenos crípticos producido por el clivaje caspasas activadas. Mediante estos procesos, el sistema inmunológico es expuesto a antígenos a los que normalmente no tiene acceso por que son proteínas intracelulares. Hasta los momentos ha sido identificada una lista progresiva de proteínas celulares blanco, las cuales incluyen proteínas del citoesqueleto, una de las más relevante y recientemente estudiada es Alfa-fodrina. Alfa-fodrina es una

proteína constituida por subunidades alfa. Durante la apoptosis alfafodrina es clivada a 120 kDa cuyo producto fue encontrado como un importante autoantígeno presente abundantemente en las glándulas salivales ( Haneji y col., 1997; Martín y col., 1995). Esta proteólisis de alfa-fodrina podría ser consecuencia de la activación de una proteína específica durante el proceso de apoptosis (Vanags y col., 1996). Anticuerpos contra alfa-fodrina han sido descritos en artículos publicados en 1997 (Haneji y col., 1997) y en 1999 (Watanabe y col., 1999) demostrando estar presente en adultos con SSP (95% y 78%) como también en SSS (62% y 60%), también en niños se ha demostrado la presencia de este autoanticuerpo ( Maeno y col., 2001), aunque de igual forma Takahashi y col., (2001) observaron tales anticuerpos en niños con AR (5 de 9 pacientes) y en niños con LES ( 5 de 6 pacientes.).

Un reciente estudio revelo una alta prevalencia de anticuerpos del tipo de IgG contra antialfa-fodrina (Kahaly y col., 2002). Kobayashi y col., (2001) demostraron autoanticuerpos contra alfa-fodrina antes de demostrar positividad para anticuerpos antiSSA y antiSSB, por lo cual estos autores concluyeron que anticuerpos antialfa-fodrina podrían ser un marcador útil para el diagnóstico temprano del SS. De igual forma otros autores



afirman que anticuerpos contra alfa-fodrin se establece como un marcador confiable, especialmente durante los estadios iniciales de la patogénesis del SS (Maeno y col., 2001) .

Otras proteínas intracelulares han sido identificadas, kinasas de adhesión focal ( Hayashi, 1999; Nguyen y col., 2000), kinasa de señales de traducción, proteínas de la superficie celular ( Nguyen y col., 1999), neuroreceptores ( Nguyen y col., 2000; Bacman y col., 1996), y ribonucleoproteínas nucleares como Ro/SS-A y La/SS-B (Yiannaki y col., 1998; Halse y col., 1999).

El sitio de producción de estos anticuerpos es en el tejido glandular, a partir de las células plasmáticas provenientes de linfocitos B infiltrantes. Se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos anti-La/SS-B en el citoplasma de células plasmáticas infiltrantes en las glándulas salivales menores, donde también la saliva de estos pacientes es rica en autoanticuerpos anti-La/SS-B. También por primera vez se evidencio que en pacientes con SSP y anticuerpos anti-La/SSB presentan una expresión importante de ARNm para La/SSB, lo cual implica una síntesis constante del autoantígeno en glándulas salivales menores (Tziofus y col., 1999). Las células epiteliales de las glándulas exocrinas afectadas presentan propiedades de activación celular tales como expresión de

protooncogenes, expresión de citoquinas proinflamatorias, y capacidad de presentación antigénica (Young y col., 1998).

El antígeno Ro/SSA ha sido identificado como una ribonucleoproteína constituida por una proteína de 60 KD y un miembro de un grupo de ARN relacionados, también se ha descrito una proteína de 52 KD como componente de la partícula antigénica Ro/SSA. Esta reactividad contra Ro/SSA generalmente coexiste contra La/SSB en el suero y tejido glandular de pacientes con SS (Waterman y col., 2000).

Otro grupo de proteínas blanco son los neuroreceptores involucrados en la producción de respuesta secretora. Los mecanismos por los cuales se pierde la función secretora aun es desconocida Investigaciones señalan anticuerpos antireceptores muscarínicos colinérgicos, a través de la disrupción de los procesos neurosecretorios normales ( Nguyen y col., 2000). Estos autoanticuerpos contra el receptor muscarínico M3 podría ser un factor crítico adicional que contribuiría al desarrollo de boca y ojos seco. El mecanismo por el cual estos autoanticuerpos generan pérdida de la respuesta secretora puede ser debido en parte, a la traslocación de la proteína Aquaporina(AQP) de los canales de agua a la membrana apical

de células acinares posterior a la unión de la acetilcolina y activación del receptor ( Nguyen y col., 1999).

### 2.2.3 **Desregulación de citoquinas**

La estimulación específica de la actividad proteolítica en células acinares, es inducida por una desregulación en la producción de citoquinas de las cuales destaca el Factor de necrosis tumoral (TNF), el cual puede ser responsable de la destrucción de la estructura acinar en pacientes con SS. Se ha detectado ARNm de otras citoquinas en tejido glandular salival tanto en humanos como en animales de experimentación, sugiriendo así que las citoquinas realmente participan en la patogénesis del SS (Fox y Speight, 1996).

También otros estudios han revelado un desbalance a favor de un patrón predominante pero no exclusivo de expresión de citoquinas Th1 (IL-2, IFN-g, TNF), el cual es más relevante en pacientes con mayor evolución de la enfermedad (Azuma y col., 2000). Por otra parte investigadores han hallado alta expresión de interleuquina 12(IL-12) en más de 65% de pacientes e interleuquina 18 en 82% de pacientes con SS.

### **3 PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN**

Generalmente afecta predominantemente al sexo femenino en una proporción 9:1, (Ahmed y col.,1985; Manthorpe y col., 1997), y se ha reportado que el grupo etario más susceptible es el de 35 a 45 años (Manthorpe y col., 1997). En un estudio realizado en la población de Atenas (Grecia) por Fotini y col., (2000) se reveló que de 261 pacientes diagnosticados con SS el 96% fueron del sexo femenino y la edad promedio de diagnóstico fue de 51 años (rango de 14 a 82 años). En Venezuela se ha evidenciado la mayor incidencia en el sexo femenino, un estudio realizado por Rivera y col., (1996) sobre el manejo de la boca seca en pacientes afectados con SS demostró que de un total de 16 pacientes con diagnóstico presuntivo de SS trece (13) eran del sexo femenino y solo tres del sexo masculino. También en el mismo año, Acevedo y col., en un estudio titulado prevalencia de síntomas de boca seca en pacientes de la facultad de odontología estos autores concluyeron que la mayor causa de resequedad estuvo asociada con SS siendo el sexo femenino afectado mayormente.

## **4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN**

En el SS se produce una infiltración progresiva de linfocitos T que produce un intenso proceso inflamatorio lo que trae como consecuencia pérdida del parénquima glandular, provocando xerostomía y xeroftalmia (Epstein y col.,1983). Esta alteración explica la resequedad de la cavidad bucal y ojos, denominándose a esta combinación "complejo seco o síndrome sicca".

### **4.1 Manifestaciones Locales**

#### **4.1.1 Manifestaciones Oculares**

La queratoconjuntivitis sicca u ojo seco es un término que denota la inflamación de la córnea y de la conjuntiva causada por la resequedad. Los síntomas oculares en pacientes que padecen de queratocojuntivitis sicca u ojo seco (QCS) desafortunadamente no son específicos (Bjerrum, 1997). Algunos síntomas oculares que reportan los pacientes son sequedad ocular por más de tres meses, sensación de cuerpo extraño, ardor, sensación de arena, prurito, etc. Dentro de otras complicaciones oculares se han reportado pérdida de la agudeza visual y fotofobia (Bjerrum,1996; Bjerrum, 1997), úlceras corneales y conjuntivitis bacteriana (Vivino y col., 1999). Los

pacientes con estas complicaciones toleran poco los lentes de contacto, los climas o ambientes secos y los aires acondicionados. Dentro de los signos oculares se incluye; en párpados: blefaritis, orzuelos, chalazion; en conjuntiva; hiperemia y quemosis; en córnea placas mucosas, erosiones superficiales, queratitis marginal no inflamatoria, adelgazamiento y perforación corneal; en el sistema lagrimal se puede hallar aumento en la viscosidad de la película lagrimal, aumento de depósitos y aumento de ruptura ( Foster y col., 1994;Fraunfelder y col., 1995)

#### 4.1.2 **Manifestaciones bucales**

La principal manifestación bucal de los pacientes con SS es la xerostomía. En sí los síntomas de boca seca aparecen cuando la tasa de flujo salival disminuye alrededor de un 50% del nivel normal (Aguirre, 1997). Particularmente el paciente puede quejarse de dificultad para masticar, deglutir y hablar debido a la falta de lubricación que cumple la saliva, también existe tendencia a adherirse la lengua a las superficies mucosas o a superficies de prótesis dentales en el caso de pacientes que la posean (Epstein y col., 1983; Rhodus y Schuh,1991). Otra sintomatología reportada es la sensación de ardor en la boca

debido a la ausencia de la función protectora o de barrera de la saliva.

El reducido flujo salival contribuye a la acumulación de placa dental en superficies dentales y/o en las superficies de prótesis dentales (Melvin, 1991). Esta consecuencia incrementa la incidencia de caries cervical y de raíz, siendo observado como uno de los signos bucales que presenta el paciente con SS (Atkinson y Fox, 1993). Especialmente estos pacientes se caracterizan por presentar una alta incidencia de caries en corto tiempo, a pesar de recibir cuidados dentales periódicos (Aguirre, 1997).

Otros de los signos del paciente con xerostomía son fisuras en el dorso de la lengua generalmente acompañados de atrofia de papilas filiformes, aunque también podría aparecer lisa y roja acompañada de fisuras en el ámbito de comisuras labiales reflejando una posible infección micótica. La mucosa bucal en los casos severos puede presentarse eritematosa y/o ulcerada (Aguirre, 1997; Vivino y col., 1999.). El agrandamiento de las glándulas salivales puede ocurrir en el paciente con SS, aunque es rara esta forma de presentación. Fox y col., (1984) reportan 60 pacientes diagnosticados con SS primario, el 30% de estos refirió agrandamiento unilateral de parótida de forma

intermitente. El 20% presentó agrandamiento de parótida y/o de glándula submandibular durante la observación clínica, al menos en una ocasión.

#### **4.2 Manifestaciones extraglandulares**

Una variedad de manifestaciones o alteraciones extraglandulares han sido observada en los pacientes con diagnóstico de SS. Las poliartralgias son una de las manifestaciones extraglandulares más observadas en estos pacientes (Kelly y col., 1991; y col, 1992; Kruize y col., 1996) , aunque artritis erosiva pudiera presentarse también (Kruize y col., 1996). Un estudio demostró en un 84% de 31 pacientes diagnosticados con SS con poliartralgias y un 70% con sinovitis, en general los síntomas fueron leves pero intermitentes en un 68%.(Castro-Poltronieri y Alarcón Segovia, 1983). Las mialgias son frecuentes dolencias en estos pacientes (Markusse y col, 1992; Kruize y col. , 1996).

El Linfoma maligno también ha sido descrito en la literatura, en un estudio epidemiológico se estableció que el riesgo en pacientes con SS fue de 6,4 casos en mil por año (Kassan y col., 1987). Un estudio retrospectivo de 55 pacientes con SSP a los cuales se les realizó seguimiento entre 8 y 18 años respectivamente, 5 de estos pacientes desarrollaron linfoma



maligno (Zufferey y col.,1995). En un seguimiento en un periodo de 10 a 12 años en pacientes con SSP 3 de 30 pacientes murieron de linfoma maligno (Kruize y col., 1996). Aunque el riesgo para desarrollar linfoma maligno es similar tanto en pacientes con SSP como en pacientes con SSS (Kassan y col., 1987), esta manifestación ha sido más común en SSP (Tzioufas y col., 1998).

También manifestaciones del sistema nervioso periférico se han visto asociadas. En el SS diferentes tipos de neuropatías han sido reconocidas, tales como neuropatía simétrica distal, mononeuropatia, neuropatía sensorial, y neuropatía autonómica (Gemignani y col., 1994). La polineuropatía podría ser la primera manifestación clínica que preceda a los síntomas “sicca” en el SS en un 39% ( Mellgren y col.,1989). Van Dijk y col, (1997) reportaron 65 pacientes diagnosticados con polineuropatía axonal crónica de origen desconocido, a un total de 49 se les realizo pruebas diagnosticas para SS, solo a 3 se les diagnostico SSP.

El tracto gastrointestinal ha sido afectado en estos pacientes, se ha observado que la gastritis atrófica crónica ha sido mas frecuente en pacientes con SSP que en pacientes control, es probable que esta gastritis produzca el dolor epigástrico, nausea

y otros síntomas referidos por estos pacientes, también se ha demostrado en muestras de biopsias gástricas infiltrado linfocitito relevante (Sheikh y Shaw-Stiffel, 1995) Las Alteraciones del tracto respiratorio incluye síntomas de sequedad de mucosas de las vías aéreas traqueobronquiales, pneumonitis linfoide intersticial, fibrosis intersticial, pleuritis, pseudolinfoma y linfoma pulmonar entra otras (Lahndensou y Korpela 1995).

Entre las manifestaciones cutáneas más comunes se encuentra la púrpura no trombocitopenica la cual es mas frecuente en extremidades inferiores, así como vasculitis, lesiones maculares o papulares eritematosas (Alexander y col., 1987). Es frecuente el fenómeno de Reynaud en pacientes diagnosticados con SSP (33%) y muchos casos podría preceder al desarrollo de síntomas de sequedad en los pacientes (Skopouli y col., 1990). También las pacientes refieren sequedad en mucosa vaginal. Una marcada frecuencia de alergias a fármacos ha sido asociada a SS (Thisler y col., 1998).

En un estudio retrospectivo de amplio seguimiento, un nuevo modelo de clasificación para las demás alteraciones presentadas en pacientes con SSP fue evaluada. El nivel de IgG en plasma, el nivel de Anticuerpos Antinucleares (ANN) y sialoadenitis focal

en muestras provenientes de biopsias de GSL fue utilizado como marcadores de la actividad inmunoinflamatoria. La fibrosis pulmonar, acidosis tubular renal, púrpura, miositis, fenómeno de Reynaud fueron asociadas con altos niveles de al menos uno de estos tres marcadores anteriormente mencionados (Asmussen y col., 1996).

Los órganos internos pudieran afectarse, Kaplan e Ike (2002) de un total 29(49.1%) de 59 pacientes diagnosticados con SS presentaron alteraciones en las pruebas de función hepática incluyendo aquellos (20.3%) que manifestaron signos clínicos de enfermedad hepática, este estudio concluye que las alteraciones hepáticas fueron mas frecuentes que otros órganos en este grupo de pacientes. La tiroiditis autoinmune también se ha reportado, Pérez-E y col., (1995) establecieron una prevalencia significativa de esta alteración en pacientes con SSP, usando pruebas inmunológicas y de función tiroidea demostraron que la tiroiditis autoinmune y el SSP pueden estar frecuentemente asociados, por lo cual recomiendan pruebas clínicas y de laboratorio de la función tiroidea en todos aquellos pacientes diagnosticados con SSP.

## **5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Inconvenientes con el desarrollo de una terminología uniforme y modelos de clasificación del paciente con SS existen desde que varias especialidades clínicas (oftalmología, medicina bucal / cirugía bucal, reumatología, medicina interna, inmunología etc.) están involucradas en el cuidado y estudio de éstos.

Actualmente no existe una sola prueba o indicador bucal, ocular o sistémico que sea suficiente para establecer el diagnóstico de SS (Pedersen y col., 1999). Aunque varios criterios se han presentado durante los últimos veinte años, no existen criterios aceptados universalmente, el problema sigue siendo la determinación de cual y cuántas pruebas objetivas deben ser anormales en el paciente con SS (Aguirre, 1997; Manthorpe y col., 1997). No obstante, el objetivo debe orientarse a describir y utilizar los términos y criterios de SS de forma universal (Manthorpe y col., 1997).

### **5.1 Criterio de Copenhague (Manthorpe y Col., 1986)**

El criterio de Copenhague diagnostica SSp por la presencia de solo dos hallazgos en el paciente, 1) QCS y 2) xerostomía. Para el diagnóstico de xerostomía deben estar anormales dos pruebas de las que se mencionan a continuación: sialometría total no estimulada (anormal si es menor o igual a 1.5 ml por minuto),

scintigrafía de glándulas salivales y biopsia de labio inferior (anormal si los focos son mayor de 1).

Para establecer la QCS en el paciente según este criterio, de la misma forma se requiere de resultados anormales de dos de las siguientes pruebas: Prueba de Schirmer (anormal si es menor o igual de 10mm/5min), tiempo de ruptura (anormal si es menor o igual de 20 segundos), Rosa de Bengala ( anormal si es mayor o igual a 4 puntos sobre una escala mayor que 1). Este criterio no exige pruebas serológicas, y tampoco incluye la presencia de enfermedades del tejido conectivo excluyendo la denominación "SSS", no determina diferencias entre el SSp y el SSS (Bjerrun, 1997). Estas características permiten que el criterio sea limitativo o restrictivo, es decir es suficientemente flexible ya que incluye todos aquellos pacientes que se les diagnostique xeroftalmía y xerostomía sin involucrar un origen inmunológico de la enfermedad, inclusive sin importar si es de origen farmacológico o medicamentosa (Aguirre, 1997).

## **5.2 Criterio de San Diego**

Los criterios de San Diego utilizados para el diagnóstico de pacientes con SS, exigen la presencia de xerostomía (demostrada por disminución de la tasa de flujo salival parotídea

y biopsia de labio), xeroftalmía (comprobada por prueba alterada de Schirmer y tinción positiva con Rosa de Bengala) y adiciona un nuevo componente conformado por pruebas serológicas (elevado factor reumatoide, elevados anticuerpos antinucleares, Anti-SSA, Anti-SSB) asociadas al origen de la alteración de los tejidos salivales y lacrimales respectivamente. Estos criterios son netamente restringidos ya que la ausencia de marcadores serológicos que demuestran una enfermedad autoinmune sistémica excluye a todo paciente del diagnóstico de SS, sin importar la presencia de xeroftalmía y xerostomía. Además para el diagnóstico de xeroftalmía los resultados de ambas pruebas (prueba de Schirmer y Rosa de Bengala) deben estar alterados, y para el diagnóstico definitivo de SS los resultados anormales de la biopsia de labio es una condición indispensable.

### **5.3 Criterios de La Comunidad Científica Europea**

Vitali y col., en 1993 dan a conocer criterios preliminares de diagnóstico como resultados de los hallazgos obtenidos de investigaciones en 26 ( de 12 ciudades europeas) Centros de Estudios de SS. Este mismo persigue establecer un acuerdo general en los procedimientos de diagnóstico para el paciente, ser propuesto universalmente y adoptado por la Comunidad

Científica Europea. Dichos criterios requieren al menos 4 de los siguientes seis (6) ítems que se presentan a continuación:

Tabla 6. Criterio preliminar de la Comunidad Europea para la clasificación de SS (Vitali y col.,1993)

<p>I. Síntomas Oculares</p> <p>Definición: Respuesta positiva al menos una de las siguientes preguntas:</p> <p>¿Usted ha tenido frecuentemente molestias en los ojos, o resequedad ocular por más de tres meses?</p> <p>¿Ha tenido usted sensación de arena en sus ojos?</p> <p>¿Usted usa lágrimas artificiales más de tres veces al día?</p>
<p>II. Síntomas orales</p> <p>Definición: Respuesta positiva al menos una de las siguientes preguntas:</p> <p>¿Ha tenido usted resequedad bucal por más de tres meses?</p> <p>¿Ha presentado inflamación de las glándulas salivales frecuentemente durante la edad adulta?</p> <p>¿Toma usted frecuentemente líquidos como ayuda para masticar sus comidas?</p>
<p>III. Signos oculares</p> <p>Definición: Resultado positivo al menos una de las siguientes pruebas:</p> <p>Prueba de Schirmer-1 (&lt;5mm in 5 min.)</p> <p>Prueba de rosa de bengala (&gt; 4)</p>
<p>IV. Características histopatológicas</p> <p>Focos &gt; 1 en biopsia de glándula salival menor</p>
<p>V. Alteración de glándula salival</p> <p>Definición: resultado positivo al menos una de las siguientes pruebas:</p> <p>Scintigrafía de glándula salival</p> <p>Sialografía de parótida</p> <p>Flujo salival total no estimulado (&lt;1.5 ml/15min.)</p>
<p>VI. Auto anticuerpos</p> <p>Definición: presencia de al menos una de las siguientes autoanticuerpos:</p> <p>Anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB</p> <p>Anticuerpos antinucleares</p> <p>Factor reumático</p>

En 1996, Vitali y col., publican un estudio donde se evalúa la especificidad y sensibilidad de los criterios preliminares para la clasificación de SS de Vitali y cols., (1993). Los criterios se

aplicaron en un total de 278 pacientes. Al menos cuatro (4) de los seis (VI) criterios establecidos ( limitando el VI criterio para la presencia de anticuerpos anti Ro (SS-A) ó anti La (SS-B)) estuvieron presentes en 79 de 81 pacientes inicialmente diagnosticados con SSP, es decir una especificidad del 97.5% y solo 7 de 121 pacientes control, es decir una especificidad del 94.2%. Este estudio comprobó la alta validez y confiabilidad de los criterios de clasificación para SS propuestos por Vitali y col(1993).

El criterio determinado por la Comunidad Europea además de establecer pruebas para el diagnóstico de xeroftalmía y xerostomía incluye la serología y la presencia de enfermedades del tejido conjuntivo permitiendo establecer por la presencia de este elemento el diagnóstico de SSS (Vitali y col., 1993). Este criterio también establece hallazgos subjetivos ya que contiene preguntas que delimitan la sintomatología en el paciente, esta cualidad no la poseen los anteriores criterios expuestos. Si se compara el criterio Europeo con los criterios de Copenhagen y San Diego tenemos que el Europeo y de Copenhagen son los menos limitativos ya que se basan en hallazgos clínicos, y particularmente el criterio Europeo (Vitali y col., 1993) exigen la presencia obligatoria de biopsia de labio y de estudios



serológicos permitiendo identificar un mayor número de pacientes (Aguirre, 1997.).

#### **5.4 Criterio del consenso Americano- Europeo.**

##### **Revisión de la clasificación Europea 2002.**

Basados de los criterios de Vitali y col., (1993) y de su revisión (Vitali y col., 1996) constituidos por 6 items (tabla 6), el criterio Europeo es revisado nuevamente para el año 2002 obteniéndose un consenso Americano-europeo, reportándose de esta forma los nuevos criterios diagnósticos para el SS ( Vitali y col., 2002).

Para SS primario, en pacientes sin algún desorden asociado, SS primario puede diagnosticarse según lo siguiente:

- a. La presencia de 4 de los VI items es indicativa de SSP, un item IV (histopatología) o VI (serología) positivos.
- b. La presencia de 3 de 4 items como criterio objetivo (que son el item IV, V, VI).
- c. El árbol de clasificación representa un procedimiento alternativo valido para la clasificación, aunque esto debería ser adecuadamente usado en epidemiología clínica.

Para SSS, en pacientes con un desorden asociado ( por ejemplo desordenes del tejido conectivo), la presencia del item I o item II

más alguno de los items III, IV y V podría ser considerado como indicativo de SSS.

Los criterios de exclusión determinados por este consenso Americano- Europeo son los siguientes: Infección por hepatitis C, SIDA, linfoma preexistente, sarcoidosis, uso de drogas anticolinérgicas, y post-radiación de cabeza y cuello.

## **6 PRUEBAS NECESARIAS PARA REALIZAR EL DIAGNÓSTICO DE SS**

### **6.1 Biopsia de Labio**

#### **6.1.1 Técnica utilizada para la realización de la biopsia de GSL**

Todas las glándulas son obtenidas por una sola biopsia realizada en mucosa normal de labio inferior, entre la comisura labial y línea media. La anestesia es realizada con infiltración local de xilocaína al 2% (con vaso constrictor). Se realiza una única incisión horizontal de 1.5 a 2 cm a través de la mucosa. Se procede a remover los lóbulos de glándulas salivales menores, las cuales se exponen al extenderse la mucosa, se requieren de 6 a 8 lóbulos y se debe evitar en todo momento no lesionar los nervios sensitivos locales (Daniels, 1984). Posteriormente la muestra se fija en formol al 10% para su estudio histopatológico y la mucosa es suturada con hilo para suturar 4-0.

### 6.1.2 Hallazgos histopatológicos

La biopsia de las glándulas salivales labiales (GSL) es una técnica usada para el análisis histopatológico de la hipofunción salival, ha sido aceptada casi universalmente como el indicador preferencial para el diagnóstico definitivo de SS (Rhodus,1999). La utilización de la biopsia de GSL para el diagnóstico de pacientes con SS fue introducida en 1966 (Calman y Reifman, 1966), posteriores estudios establecieron requisitos para el uso de biopsia de GSL como componente de este desorden. Particularmente, Chisholm y Mason en 1968 estandarizaron criterios objetivos para evaluar la inflamación en GSL, utilizando muestras de biopsias realizadas en cuarenta (40) pacientes con enfermedades reumáticas. Estos usaron un método semicuantitativo para evaluar el grado de inflamación, hallaron que la presencia de más de un foco de linfocitos por cada  $4 \text{ mm}^2$  de porción glándular, se observaban solo en pacientes con SS al compararlo con sesenta muestras postmorten. Un foco fue descrito como un agregado de la menos 50 células mononucleares (linfocitos, plasmocitos o histiocitos) por cada  $4 \text{ mm}^2$ . Establecieron un sistema para estimar el nivel de inflamación presente en los cortes histopatológicos de GSL, la cual permitió clasificarlas en 4 grados distintos dependiendo del caso (Tabla 7). En 1974 Greenspan y col., revisaron la escala

establecida por Chisholm y Mason y presentaron una nueva clasificación de 0 a 12 tomando en cuenta la presencia del número de focos (Tabla 8). En el mismo año una tercera clasificación fue reportada por Tarpley y col., Quienes evaluaron la infiltración de células inflamatorias y la destrucción acinar dentro de cinco (5) clases (Tabla 9). Varios estudios han utilizado los criterios de Chisholm y Mason (1970) que posteriormente fue modificado por Daniels (1984).

Coll y col., (1991) diagnosticaron xerostomía en pacientes con SS cuando las muestras de biopsia resultaban un grado 4 y la centellografía estaba alterada. Saito y col., (1999) de 11 pacientes masculinos con SS, solo 4(36%) presentaban grado 4 en sus muestras de GSL y de 111 pacientes femeninas, 82 (74%) resultaron grado 4.

Tabla 7. Sistema de clasificación según Chisholm, y Mason 1970.

<b>Grado</b>	<b>Linfocitos/4mm<sup>2</sup></b>
0	Ninguno
1	Infiltrado Leve
2	Infiltrado Moderado
3	1 Foco
4	>2 Focos

Tabla 8. Sistema de Clasificación según Greenspan y col., 1974.

<b>Focos</b>	<b>Linfocitos/4mm<sup>2</sup></b>
0	Ninguno
1	1 Foco
2	2 Focos
12	Infiltrado Linfocítico

Tabla 9. Sistema de clasificación según Tarpley y col., 1974.

<b>Clases</b>	<b>Criterio</b>
0	Normal
1	1 o 2 Focos
2	Más de 2 Focos
3	Difuso infiltrado con destrucción acinar parcial
4	Difuso infiltrado con destrucción acinar

Estudios de Crockett, (1993) permiten establecer un diagnóstico histopatológico de SS a partir de una biopsia de GSL, esta debe mostrar infiltrado linfocítico focal constituido específicamente por 50 o más células inflamatorias crónicas por cada 4mm<sup>2</sup> de tejido glándular, también podrían estar presente otros elementos tales como de hiperplasia ductal, destrucción acinar y fibrosis.

Las características histopatológicas de las GSL en SS han sido descritas como “Sialoadenitis Linfocítica Focal” (Aguirre., 1997), específicamente una infiltración linfocítica benigna sustituye el

parénquima glándular y también islas epimioepiteliales podrían estar presentes (Dardick y col., 1988). Particularmente las islas epimioepiteliales descritas inicialmente por Morgan y Castelman en 1953, se definieron como una proliferación de células epiteliales y mioepiteliales (Morgan y Castelman 1953; Donath y Seifert 1972). La proliferación predominante de las células mioepiteliales se asociaron con conductos salivales (Dardick y col., 1988), o con células acinares colapsadas (Chaudhry y col., 1989). Posteriormente surgieron controversias ya que estudios de microscopia electrónica y de inmunohistoquímica han demostrado que las células mioepiteliales son un componente insignificante de las islas epimioepiteliales. Dichas islas son esencialmente una mezcla de linfocitos y células epiteliales donde las células basales del conducto con su citoplasma conteniendo filamentos han sido mal interpretadas como células mioepiteliales (Dardick y col., 1988).

Recientemente, Ihrier y col., 1999 demostró que las islas en lesiones linfoepiteliales fueron formadas por hiperplasia de células del conducto basal y usaron el término de "Islas Linfoepiteliales" sustituyendo al término de "Islas epimioepiteliales". Aunque las islas no siempre están presentes en el tejido glándular inflamado de pacientes con SS, Kahn

(1977) sugiere que su presencia o ausencia podría estar relacionada con los estadios del SS.

Debido a que la presencia de islas linfoepiteliales en GSL de pacientes con SS no ha sido bien dilucidada, Yamamura y col., (2000) realizaron un estudio acerca de la formación del número de regiones organizadas por antígeno nuclear argirofilico (AgNOR) en las células epiteliales que constituyen dichas islas. De un total de 127 pacientes diagnosticados con SS según los criterios establecidos por Vitali y col., (1993) solo 23 revelaron formación de islas linfoepiteliales. Las islas observadas se clasificaron dentro de cuatro grupos: 1. Mínima y parcial acumulación de islas de células epiteliales con leve y parcial infiltración de células inflamatorias (5 casos), 2. Ligera y parcial acumulación de islas de células epiteliales con moderada infiltración de células inflamatorias (13 casos), 3 moderada acumulación de islas de células epiteliales con marcada infiltración de células inflamatorias (3 casos), 4. Acumulación nodular de islas de células epiteliales con masiva presencia de células inflamatorias alrededor del conducto (2 casos). En cada grupo, el número promedio de AgNOR por el total de núcleos de células que conformaban las islas fue significativamente mayor que el grupo control. El número de zonas de AgNOR fue

uniforme durante el desarrollo de las islas. Además estadísticamente se observaron tendencias significantes entre los cuatro grupos en cuanto a la relación de linfocitos T, linfocitos B, y células plasmáticas alrededor de las islas. Sus resultados también indicaron que las islas son sumamente proliferativas una vez iniciadas la formación de esta, y la zona donde prolifera puede estar asociada a la presencia de células inflamatorias.

## **6.2 Pruebas de imageneología**

### **6.2.1 Centellografía**

La centellografía permite un estudio funcional de las glándulas salivales, aprovechando la concentración selectiva de determinados radiofármacos (Tecnecio -Tc 99m) en las mismas.

Cuando se inyecta tecnecio -Tc 99m por vía endovenosa, el radionúclido aparece en los conductos de las glándulas salivales y alcanza una concentración máxima a los 30-40 minutos. Seguidamente se administra un sialogogos para valorar la capacidad secretora, la gammacámara registrará las concentraciones del radiofármaco en una placa (Cummings y col., 1971). El estudio dinámico de la función salival se realiza mediante la curva de tiempo de actividad. La interpretación de las imágenes se expresan como imágenes hipercaptantes (se



denominan también puntos calientes, se observan más oscuros). Esta técnica resulta muy precisa para valorar el grado de alteración de las glándulas salivales, ya que la cantidad de captación de tecnecio 99m se reduce de forma proporcionada, es decir, a mayor alteración menor captación del isótopo radioactivo (Daniels, 1979).

Esta prueba ha sido descrita como objetiva y de alta sensibilidad para medir la función glandular salival (Schall y col., 1971; Rivera, 2000). Lindvall y col., (1986) realizaron un estudio donde evaluaron métodos imageneológicos de diagnóstico para el componente glandular del paciente con SS, donde entre otros incluyó las pruebas de Tec 99m estableciéndose como uno de los más confiables. Del mismo modo Coll y col., (1992) lo aplica como estudio de gran valor para el diagnóstico del SS en sus estudios.

### 6.2.2 Sialografía

La sialografía es un método usado para demostrar el sistema ductual y parénquimo-acinar de las glándulas salivales mayores. Esta consiste en introducir un agente de contraste a través del orificio del conducto principal de las glándulas salivales mayores. Es útil para estudiar los cambios patológicos producidos por el SS en dichas glándulas.

Blatt (1964) clasifica los cambios que se pueden observar en un sialograma dentro de los cuales describe imágenes punteadas, globulares, cavitarias y sialoectasias destructivas del sistema ductal y/o acinar. Bloch y col., (1965) publicó un estudio donde demostró la alta sensibilidad de la sialografía, ya que de 37 pacientes con SS 36 presentaron sialoectasias.

Otro estudio compara la sialografía y la biopsia de GSL en una serie de 150 pacientes con SS, se concluyó que a pesar que la sialografía es una técnica que ha sido relegada debe reconsiderarse como una herramienta útil y no invasiva (Vitali y col., 1989). Sin embargo Wouter y col., (1999) señalan que otros desordenes incluyendo infección por VIH, artritis psoriatica y parotiditis aguda entre otros puede causar cambios glandulares similares observados en la sialografía realizada en el paciente con SS, por lo tanto la sialografía debe combinarse con otros métodos de gran valor en cavidad bucal cuando se sospecha de SS.

Varios estudios han utilizado la sialografía como herramienta importante para el diagnóstico de pacientes con SS. Saito y col., (1991) establecieron la relación entre los hallazgos sialográficos de las glándulas parótidas y los cambios histopatológicos de GSL en pacientes con SS. Examinaron 107 pacientes los cuales no

presentaron otras enfermedades autoinmunes. Al realizar sialografía de parótida solo 37 presentaron imágenes punteadas, cavitarias, globulares o sialoectasias destructivas. No se determinaron hallazgos sialográficos en 70 pacientes, entre los cuales 54 demostraron infiltración linfocítica periductal en el estudio histopatológico de GSL, en los 53 restantes no se demostró hallazgos histopatológicos. Al estudio serológico, la tasa de incidencia del factor reumático, anticuerpos anti SSA, anticuerpos anti SSB fue significativamente mayor en aquellos pacientes positivos a la sialografía y al estudio histopatológico de GSL comparados con su contraparte negativa.

Saito y col., (1999) compararon los hallazgos clinicopatológicos y sialográficos de hombres con SS contra mujeres con el mismo síndrome. Se estudiaron 12 hombres y 117 mujeres. Específicamente el promedio de flujo salival parótideo estimulado en hombres fue mayor (4.1 ml/5min, n=10) comparado con el de mujeres (3.1 ml/5min, n=101). La prevalencia de hallazgos sialográficos relacionados (como imágenes globulares o sialoectasias punteadas) resultaron significativamente bajo ( $p<0.05$ ) en hombres (3/11) que en mujeres (72/117). La prevalencia de grado 4 en biopsias GSL fue también significativamente ( $p<0.001$ ) baja en hombres (4/11) que en

mujeres (82/111). En conclusión sus resultados demostraron una baja prevalencia de hallazgos clínicopatológicos y sialográficos producidos por el SS en hombres cuando se comparan con mujeres con la misma condición.

### **6.3 Sialometría**

Es la determinación del flujo salival en saliva total. La Sialometría es útil como instrumento de cribado inicial de hiposalivación, para la valoración del nivel de gravedad del SS y también para determinar la eficacia de la terapia de alguna técnica estimulante de la secreción salival. (Rhodus, 2000). Es una técnica utilizada tanto para la saliva no estimulada como para la saliva estimulada. Para la recolección de la saliva total no estimulada o estimulada ( con parafina) esta es expectorada por el paciente en un tubo cilíndrico disponible en mililitros denominado sialometro. La recolección se realiza por un periodo mínimo de 5 min., a menudo hasta un tiempo de 15 min ( Rhodus N., 2000).

### **6.4 Pruebas oculares**

Existen pruebas que realizan los oftalmólogos para valorar objetivamente la resequedad ocular, dentro de las cuales tenemos la prueba de Schirmer y Rosa de Bengala (Sapp y col.,

1998). La prueba de Schirmer se emplea para valorar el flujo lagrimal y consiste en colocar tiras de papel de filtro (calibrado en mm.) Sobre la porción lateral del párpado inferior por un tiempo de 5 min., el resultado es positivo si el flujo es inferior a 5mm (Fox y col., 1980; Bjerrum, 1997; Sapp y col., 1998). Esta prueba es frecuentemente usada como de gran valor para los pacientes con SS, sin embargo, otros autores reportan que es poco específica (Paschides y col., 1989).

La Mejor prueba para evaluar la QCS es la tinción con rosa de Bengala (Paschides y cols., 1989; Markusse y col., 1992). Para la realización de la prueba de Rosa de Bengala el clínico especialista procede a colocar aproximadamente 2.5 microlitros de un colorante generalmente fluoresceína (un colorante vital) en el fórnix inferior de cada ojo. El número de manchas es evaluado en la conjuntiva lateral, córnea y conjuntiva nasal. A cada región mencionada se evalúa en un rango de 0 a 3, posteriormente se suman los resultados de los valores y se establece la medida de cada ojo. Los promedios mayores de 3 son considerados anormales (Bjerrum ,1996; Screebny, 1996).

## **CAPÍTULO IV TRATAMIENTO DE LA XEROSTOMÍA INDUCIDA POR EL SS**

---

Debido a que el grado de daño glandular producido por el SS se presenta de manera distinta en cada uno de los pacientes, se puede afirmar que en aquellos pacientes que posean aún un tejido glandular residual donde podamos obtener una respuesta ante un estímulo, serán aptos para algún tratamiento sintomático, dentro de los cuales encontramos; estimulación por drogas, estimulación química, estimulación masticatoria y menos frecuentemente la estimulación eléctrica. Contrariamente, en otros pacientes donde se logra solo una mínima respuesta, o nula ante la aplicación de diferentes sialogogos debido a la pérdida severa de las células que conforman el parénquima glandular, se hace necesario la utilización de otras alternativas como los sustitutos de saliva y humectantes bucales. En ambos casos, bien sea por la aplicación de un estímulo (por drogas, química, masticatoria y eléctrica) o de humectantes y lubricantes el objetivo del tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS es humedecer y lubricar la mucosa bucal bien sea por simulación o estimulación (Sreebny, 2000).

# 1 Tratamiento para pacientes que responden a la estimulación

## 1.1 Tratamiento sistémico o estimulación por drogas

Una diversidad de medicamentos ha sido probada para inducir y/o observar el incremento de flujo salival, unos con resultados favorables, y otros no significativos. Dentro de los medicamentos podemos nombrar los fármacos parasimpaticomiméticos como; Anethole trithione (ANT), Bromexina, Hidrocloruro de pilocarpina, Hidrocloruro de Cevimeline, Betanecol, y Piridostigmina entre otros. Otro grupo de fármacos son los agentes conformados por antiinflamatorios y/o inmunoreguladores dentro de los cuales encontramos a la hidroxiclороquina, Interferon alfa, Prednisolona, Piroxican o Prednisona, Ciclosporina A y Nandrolone.

A continuación se describe una breve reseña de los fármacos que conforman ambos grupos:

### 1.1.1 Fármacos Parasimpaticomiméticos

- Hidrocloruro (HCL) de Pilocarpina

El HCL de pilocarpina es un alcaloide obtenido de un arbusto sudamericano denominado *Pilocarpus jaborandi*. Es una droga colinomimética que estimula las células efectoras autónomas y

actúa sobre impulsos nerviosos posganglionares colinérgicos, farmacológicamente en humanos puede causar contracción del músculo liso y estímulo de varias glándulas exocrinas (Rhodus y Schuh., 1991; Vivino y col., 1999.).

Mandel y Wotman (1976) reportaron que el HCL de pilocarpina es conocido como sustancia estimuladora de secreciones lagrimales, salivales, gástricas, intestinales, respiratorias y pancreáticas. Siendo el HCL de pilocarpina un potente estimulador de las glándulas exocrinas, como sialogogo los estudios a corto plazo han demostrado la eficacia de la droga en individuos con xerostomía causada por sialoadenitis crónica por SS (Fox y col., 1986) y por radiación (Greenspan y Daniels, 1987). Sin embargo, la pilocarpina tiene sus limitaciones en cuanto a su utilidad en tratamiento de sequedad bucal. Los pacientes deben tener un tejido glándular funcionante remanente y sus vías neurológicas intactas (Fox y col., 1991).

Los datos de las experiencias clínicas sugieren que el HCL de pilocarpina es seguro y bien tolerado por los pacientes, pero también por ser un agente parasimpaticomimético tiene un efecto potencial a nivel cardiovascular y pulmonar (Fox y col., 1991). Los efectos adversos más frecuentes de esta droga son



sudoración, aumento de la frecuencia urinaria, diarrea y otros efectos parasimpaticomeméticos (Bell y col., 1999).

Muchas investigaciones han reportado el uso de HCL de pilocarpina en pacientes con xerostomía, mejorando notablemente el flujo de saliva. Rhodus y Schuh (1991) publicaron un estudio que revela el efecto de HCL de pilocarpina sobre el flujo salival en pacientes diagnosticados con SS. Dicho estudio se realizó en un total de dieciocho pacientes de los cuales nueve recibieron HCL de pilocarpina al 2% en forma de gotas oftálmicas por vía oral y nueve pacientes constituyeron el grupo control los cuales recibieron placebo. La pilocarpina se administró en una dosis de cuatro gotas tres veces al día (equivalente a 15 mg) y el grupo control de la misma forma pero con placebo. El tratamiento fue efectuado por seis semanas y sus resultados sialométricos indicaron un incremento del flujo salival en los pacientes tratados al compararlos con el grupo control. Para el mismo año, Fox y col., realizaron un estudio en treinta y un pacientes con resequead bucal, con al menos un año de evolución, específicamente en pacientes con SSP, SSS, pacientes con radioterapia y en pacientes con hipofunción de las glándulas salivales de origen idiopático. A estos se les suministró HCL de pilocarpina en cápsulas de cinco 5mg tres

veces al día por cinco meses y un placebo a doble ciego de forma aleatoria asignado por un mes. Sus resultados revelaron un incremento significativo del flujo salival en 21 pacientes evaluados. No se encontraron efectos adversos relevantes. Se han realizado estudios del efecto que produce el HCL de pilocarpina en las glándulas salivales menores de pacientes afectados con SS, uno de ellos es el efectuado por Rhodus (1997). Este autor estudió el efecto que produce este fármaco sobre la tasa de flujo salival de glándulas salivales labiales (GSL) de pacientes con SSP y SSS, relacionándolo con la tasa de flujo salival total de los mismos. Los resultados indicaron un aumento estadísticamente significativo del flujo salival tanto de GSL como del flujo salival no estimulado determinándose, un incremento de hasta un 180%.

Otras investigaciones también destacan la prevención de xerostomía producida por radioterapia con el uso de HCL de pilocarpina. Específicamente, Deustsch en 1998, reporta un caso de un niño de diez años de edad con carcinoma nasofaríngeo que involucraba nódulos del cuello. Al cual se le administró HCL de pilocarpina en una dosis de cinco miligramos tres veces al día al iniciarse la radioterapia. No se evidenció xerostomía siete meses después.

Niedarmeier y col., (1998) describen la diferencia que produce la pilocarpina en la tasa de flujo salival de glándulas salivales serosas y de glándulas salivales mucosas en pacientes con hiposalivación inducida por radiación. En este estudio, las glándulas salivales menores del paladar fueron usadas como muestra de glándulas mucosas mientras que las glándulas parótidas como órgano de secreción serosa. Un total de doce (12) pacientes fueron tratados con HCL de pilocarpina en forma oral antes y siete meses después de concluir la radioterapia. Dicha droga, clínicamente produjo un aumento del flujo salival en glándulas del paladar previo y posterior a la irradiación. La función secretora de las glándulas parótidas no fue suficientemente incrementada después de la radioterapia. Esta diferencia es debido a que la radiación produjo en las glándulas salivales serosas un daño irreversible pero en las glándulas mucosas persistió la secreción residual a causa del parénquima remanente.

Por otra parte, Vivino y col., (1999) realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo donde probaron la eficacia de HCL de pilocarpina en tabletas como tratamiento sintomático para la xerostomía y xeroftalmia en 373 pacientes con SSP y SSS. Estos pacientes recibieron aleatoriamente cuatro tabletas de

pilocarpina de 2.5 mg o de 5 mg, o placebo cuatro veces al día por un período de cuatro semanas. Sus resultados demostraron que aquel grupo que recibió 5 mg de pilocarpina mostró notable mejoría en comparación con el grupo placebo. El flujo salival se incrementó significativamente después de la primera administración. El efecto adverso más común fue la sudoración y no se presentaron efectos adversos más serios.

- **Anethole trithione (ANT)**

El ANT comercialmente presentado como Sialor, es una droga que tiene una acción sialológica, colinérgica y quimioprotectora. Se utiliza para tratar la xerostomía causada por ciertos medicamentos (neurolépticos, antidepresivos, tranquilizantes, agentes antiparkinsonianos, etc.). También se usa en xerostomía inducida por radioterapia de cabeza y cuello, en SS, en la producida por el proceso de envejecimiento y por otras etiologías (Epstein y col., 1983).

El ANT actúa a nivel de los receptores muscarínicos en la membrana acinar estimulando la secreción salival lo que conduce a un incremento en la tasa de flujo salival en los pacientes con resequeidad bucal (Ukai y col., 1988) a menos que el avance de la disfunción de la glándula cause el cese completo de producción salival (Schiodt y col., 1986).

La dosis usual de ANT es de una a dos tabletas (25mg) tres veces al día. El treinta por ciento (30%) de la dosis oral es absorbida, del total absorbido un ochenta por ciento (80%) es excretado por el riñón y el resto metabolizado por el hígado y excretado por la bilis como glucurónido o sulfato conjugado (Epstein y col., 1983; Epstein y col., 1992).

El ANT está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática, ictericia, obstrucción del tracto biliar, trastornos gastrointestinales tales como colitis ulcerosa y gastritis erosiva. En un estudio realizado por Epstein y col.(1983), cruzado a doble-ciego y controlado con placebo se observó el efecto de ANT en pacientes con xerostomía asociada a SS. Para el cual un total de trece pacientes recibieron placebo y veintisiete (27) ANT (75 mg/día) durante siete a catorce días. Se observó mejoría clínica de xerostomía y aumento en la tasa del flujo salival en un 74% de los pacientes. La secreción salival se incremento significativamente por el uso de ANT en comparación con las condiciones iniciales aumentando la tasa de flujo salival estimulada de  $0.8 \text{ ml} \pm 0.8/15 \text{ min}$  a  $2.0 \pm 2.2 \text{ ml}/15 \text{ min}$ . Los efectos adversos reportados fueron diarrea moderada, trastornos gastrointestinales leves y flatulencia en 6 de 27 pacientes.

Fossaluzza y col. (1983) evaluaron el tratamiento con ANT (75 mg/día) durante 15-20 días en veinte (20) pacientes con el SS, quienes ya habían sido tratados con Bromexina y se observó que cincuenta y cinco por ciento (55%) de los pacientes mostraron restablecimiento del flujo salival basándose en los criterios clínicos e imageneológicos por centellografía de glándulas salivales.

Otro estudio realizado por Bianucci y col. (1984) confirman mejoría de la xerostomía en pacientes con SS cuando fueron tratados con ANT. En dicho estudio se administró una dosis de 125 mg/día en un total de 21 pacientes por un periodo de dos semanas, 20 pacientes obtuvieron un restablecimiento notorio en cuanto a síntomas y signos de xerostomía. Los análisis del Tc99 de estos sujetos revelaron una mejoría evidente en cuanto a la cantidad del flujo salival.

También se ha demostrado que en pacientes con xerostomía post-radiación se han obtenido resultados estadísticamente significativos mostrando un mayor incremento de flujo salival con tratamiento combinado de pilocarpina y ANT en comparación con quienes se les administraba una sola droga (Epstein y Schubert., 1987).

En Venezuela, Santos y col. (1999) determinaron el efecto de ANT en once (11) pacientes con SSP diagnosticados siguiendo los criterios diagnósticos de Vitali y col., (1996). Estos pacientes recibieron 75 mg diarios de ANT por un tiempo de tres (3) meses consecutivos. Los controles de los pacientes se realizaron a los 15, 30 y 90 días, de haberse iniciado el tratamiento. Solo en el 10% de los pacientes no se observó mejoría de las condiciones clínicas y funcionales. Siete (70%) de los pacientes mostraron efectos colaterales gastrointestinales como flatulencia, diarrea y constipación. Dos (20%) pacientes redujeron la dosis a 50 mg diarios y un paciente (10%) fue excluido del estudio debido a efectos colaterales gastrointestinales severos, antes mencionados. En este estudio se aumentó la TFSNE de un promedio de 0.2ml/min (Tiempo 0) a 0.3ml/min (Tiempo 3). Con respecto a la TFSE se incrementó de 0.4ml/min (Tiempo 0) a 0.7ml/min (Tiempo 3).

- **Hidrocloruro (HCL) de Cevimeline**

El HCL de cevimeline comercialmente conocido como “evoxac” fue introducido recientemente en el mercado norteamericano en el año 2000, patentado y distribuido en los Estados Unidos (por la corporación farmacéutica Daiichi). Este medicamento fue aprobado por la FDA para el tratamiento de xerostomía en

pacientes con SS. Esta es una droga más específica, es un agonista colinérgico con receptores muscarínicos unidos. Los agonistas muscarínicos en suficientes dosis pueden incrementar la secreción de las glándulas exocrinas, como lo son las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas., Incrementa el tono del músculo liso del tracto gastrointestinal y del tracto urinario. Hasta los momentos este medicamento no ha sido probado en pacientes con xerostomía post-radiación.

Tres estudios realizados por Daiichi Pharmaceutical Corporation han demostrado la eficacia de HCL de cevimeline (Evoxac). Uno de ellos consistió en una prueba aleatoria doble-ciego, placebo-controlado, donde en 75 pacientes ( edad promedio 53,6 años) se suministró la droga en forma de cápsulas a una dosis de 30 mg tres veces al día (90 mg), y de 60 mg tres veces al día (180 mg) versus placebo en un periodo de 6 semanas. Los pacientes se evaluaron con un test denominado "Test de Mejoría Global", donde el paciente responde según la mejoría de sus síntomas. Un 76% de los pacientes bajo la dosis de 90 mg/día reportaron una mejoría global en sus síntomas de boca seca al ser comparado con el 35% de pacientes bajo la administración de placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa( $p < 0.0043$ ). En este estudio no se observaron



diferencias en cuanto a la mejoría entre aquellos pacientes que recibieron 90 mg/día o 180 mg/día.

En otro estudio aleatorio doble-ciego, placebo-controlado se evaluó el efecto de HCL de cevimeline realizado en 197 pacientes (10 hombres, 187 mujeres) en un período de 12 semanas, la dosis administrada fue de 15 mg tres veces al día (45 mg/día) y 30 mg tres veces al día (90 mg/día). Para el grupo que recibió 30 mg tres veces al día, se observó mejoría de sus signos y síntomas de sequedad bucal ( $p < 0.0004$ ) (según el test de Mejoría Global) al ser comparado con el grupo placebo; aquellos que recibieron la dosis de 15 mgs tres veces al día no mostraron mejoría.

En una segunda prueba de 12 semanas, se estudió un total de 212 pacientes (11 hombres, 201 mujeres) bajo tratamiento con este fármaco. Los efectos se observaron a una dosis de 15 mg tres veces al día y a 30 mg tres veces al día comparado con placebo respectivamente. Aquellos pacientes tratados con la dosis de 30 mg tres veces al día mostraron un incremento del flujo salival (de pre-dosis a post-) estadísticamente significativo ( $p = 0.0017$ ) al ser comparado con el grupo control.

El HCL de cevimeline también ha demostrado mejorar los síntomas de ojo seco en pacientes con SS. Tsubota y col.

(1999) realizaron un estudio doble ciego, aleatorio, placebo-controlado donde se evaluó la seguridad y la eficacia de cevimeline en los síntomas de ojo seco en pacientes con SS. Veinte pacientes recibieron placebo, 21 fueron tratados con 20 mg de HCL de cevimeline; y 18 con 30 mg de cevimeline por 4 semanas, continuando una observación de 2 a 4 semanas post-dosificación. Se concluyó el estudio con dieciocho pacientes en el grupo placebo, 19 en el grupo de 20 mg y 15 en el grupo de 30 mg. En la Escala del Test de Mejoría Global 5/18 (28%) del grupo placebo presentaron ligera mejoría, 10/19 (53%) del grupo de 20 mg, y 8/15 (53%) del grupo de 30 mg mejoraron. La diferencia en recuperación entre el grupo placebo y el grupo de 20 mg fue notable y estadísticamente significativamente ( $p=.009$ ). En cuatro semanas el grupo de 20 mg y 30 mg de cevimeline reportaron notable mejoría de los síntomas de fatiga ocular ( $p=.003$  y  $p=.012$ ); sensación de ojos secos ( $p=.012$  y  $p=.003$ ) y molestia o dolor ocular ( $p=.025$  y  $p=.004$ ). Después de la segunda semana de tratamiento, la mejoría fue significativa en cuanto a tiempo de ruptura en ambos grupos respectivamente ( $p=.035$  y  $p=.008$ ). La evaluación de la superficie ocular se realizó mediante la prueba de Rosa de Bengala, demostrando recuperación significativa en dos semanas de tratamiento para el grupo de 20 mg ( $p=0.018$ ) y del grupo de 30 mg ( $p=.001$ ). En

cuatro semanas el alivio fue significativo ( $p=.007$ ) solo para el grupo de 30 mg. La mejoría fue notoria en dos semanas para grupo placebo solo para el síntoma de fatiga ocular ( $p=.023$ ). Los resultados del tiempo de ruptura sugieren un incremento del flujo lagrimal; los resultados de Rosa de bengala sugieren disminución de irritación epitelial; y recuperación de la salud de los pacientes, este estudio permitió demostrar que HCL de cevimeline es efectivo para el tratamiento de los síntomas de ojo seco.

#### 1.1.2 **Fármacos Antiinflamatorios y/o Inmunoreguladores**

Varios agentes antiinflamatorios y/o inmunoreguladores han sido probados para evaluar el efecto de ellos en la xerostomía de pacientes afectados por el SS, pero solamente interferon alfa (Ship y col., 1999) y prednisolona (Izumi y col., 1998) han logrado aumentar considerablemente el flujo salival.

- Interferon alfa (INT- $\alpha$ )

El interferón posee un potente efecto antiviral e inmunoregulador. El uso del interferón ha demostrado mejorar los procesos fagocitarios de antígenos, de actividades inmunoreguladoras de macrófagos, regulación de la citotoxicidad

específica de los linfocitos hacia las células blanco y también mejora de la función de las células "Natural Killer".

Ciertos estudios revelan el efecto del INT- $\alpha$  aplicado en pacientes con SS. En 1993 publicaron un estudio donde administraron semanalmente por vía i.m. inyecciones de interferón alfa en dosis de  $1 \times 10^6$  UI en pacientes con SS, sus resultados demostraron un incremento de la secreción salival de dichos sujetos ( Shiosawa S. y col.1993). Para el mismo año (1993) Shiosawa S. y col., publicaron otro estudio donde aplicaron bajas dosis de INT- $\alpha$  específicamente 150 UI tres veces al día, durante un periodo entre 9 y 37 semanas con un promedio de duración de 22 semanas, 5 de 7 sujetos presentaron un aumento del flujo salival estimulado mayor de un 30%.

En el estudio de 1994, en 13 de 24 pacientes con SS mostraron mejoría en el flujo salival total estimulado en más de un 30% al aplicar 150 UI de INT- $\alpha$  (en presentación de óvulos) tres veces al día, en un promedio de 22 semanas (Shiosawa K. y col., 1994). Posteriormente, Ferraccioli y col.,(1996) trataron 20 pacientes con SS con síntomas de sequedad bucal y ocular, a los cuales se les aplicó una terapia de  $3 \times 10^6$  UI de INT- $\alpha$  por vía i. m. tres veces por semana versus una terapia de hidroxicloroquina a una dosis de 6 mg/Kg/día. Estas terapias

se aplicaron por un periodo promedio de once meses. Dentro de sus resultados se encuentra un incremento significativo de la función lagrimal y salival de los pacientes tratados con INT- $\alpha$  al ser comparada con los sujetos tratados con hidroxicloroquina. También en este estudio se observó en biopsias repetidas realizadas en tres sujetos, la mejoría a nivel del parénquima del tejido glandular de las glándulas salivales menores.

Posteriormente, Shiosawa S. y col.(1998) demostraron la efectividad del tratamiento de 150 UI de interferón alfa administrado tres veces al día por vía bucal en forma de óvulos, un total de 30 pacientes con xerostomía asociada al SS fueron estudiados en un periodo de 24 semanas 15 (50%) de estos 30 pacientes tratados presentaron un incremento del flujo salival total estimulado mayor o igual a un 100%. No se presentaron efectos adversos significativos. También se observaron cambios al estudiar las biopsias de 6 pacientes que respondieron al tratamiento incrementando su flujo salival, hallándose una mejoría significativa en los cambios histopatológicos, disminución de la infiltración linfocítica, e incremento del tejido del parénquima glandular salival normal.

Ship y col. (1999) demostraron la efectividad de INT- $\alpha$  a una dosis de 150 UI ( en óvulos) vía oral tres veces al día en un

periodo de 12 semanas.. Particularmente, en este ensayo clínico los pacientes con SS fueron instruidos para evaluar sus síntomas de boca y ojos secos por la “Escala Visual Analógica” la cual consiste en un test donde el paciente expresa su mejoría en una escala determinada. Estos, hallaron una mejoría de los síntomas de boca seca, también encontraron que en aquellos pacientes tratados con INT- $\alpha$  150 UI tres veces al día se obtuvo una tasa de FSNE de  $0.79 \pm 0.6$  g/5 min. al ser comparada con el grupo control que solo obtuvo  $0.06 \pm 0,11$  g/5 min.

Recientemente, Khurshudian, (2003) realizó un estudio aleatorio placebo controlado, en un total de 12 pacientes diagnosticados con SS donde aplicaron INT- $\alpha$  vía oral en un tiempo de 24 semanas. Se evaluaron los síntomas de boca y ojo seco de los pacientes por la “Escala Visual Analógica”, obteniendo mejoría a las 12 semanas de tratamiento en 8 pacientes que recibieron el INT- $\alpha$ . ( $P < .05$ ) al ser comparado con el grupo control. También observaron un incremento de la tasa de FSNE ya que para el T0 (sin tratamiento) presentaron un promedio de  $0.134 \pm 0.04$  ml/min y al finalizar el tratamiento (24 semanas) se aumentó a  $0.242 \pm 0.06$  ml/min. Esta droga fue muy bien tolerada por los pacientes.

- **Hidroxiclороquina (OH-C)**

La OH-C ha sido aplicada como tratamiento de artralgias, mialgias, xeroftalmia y síntomas que constituyen el SS (Manoussakis y col., 1996). Específicamente, se ha reportado un efecto benéfico terapéutico de la OH-C en los desordenes reumáticos como la AR y el LES. El mecanismo de acción de este medicamento en estos desordenes reumáticos no esta bien esclarecido, se ha sugerido que interfiere con el proceso fagocitario de antígenos, produciendo una interacción en la activación de las células T, como las células T producen linfoquinas las cuales son requeridas por las células B para la síntesis de IgM a IgG, la OH-C podría dar lugar a una disminución de la hiperglobulinemia de IgG.

Se han llevado a cabo algunos estudios sobre el efecto de OH-C en pacientes diagnosticados con SS. En 1985, Lakhnarpal y col., evaluaron a 3 sujetos con diagnostico de SS primario bajo el efecto de este medicamento en un periodo de 9 meses , 20 meses y 59 meses respectivamente, observándose una mejoría subjetiva en las alteraciones oculares y bucales. Datos de laboratorios demostraron una disminución del promedio de sedimentación eritrocítica y de los niveles de globulina  $\gamma$ , combinado con un incremento serológico de la concentración de

hemoglobina. Posteriormente, Fox y col.(1988) realizaron un estudio en 20 pacientes con diagnóstico de SSP. A diez (10) sujetos se les administró OH-C y a los diez (10) restantes placebo. Al grupo que se le administró el medicamento al compararlo con el grupo placebo presentó una disminución significativa del total de IgG, del promedio de sedimentación eritrocítica y un incremento del valor de hemoglobina, los resultados de los efectos clínicos de la droga no se reportaron.

Kruize y col.(1993) realizaron otro estudio cruzado a doble-ciego y controlado con placebo donde se administró OH-C en 19 pacientes diagnosticados con SS primario, la dosis se suministró en una cantidad de 400 mg/día por un período de 12 meses. Dentro de sus resultados hallaron una disminución significativa de IgG, IgM y tendencia a la disminución del valor promedio de sedimentación eritrocítica al ser comparados con los efectos del placebo en dichos sujetos. Determinaron la ausencia de cambios relevantes de la función de las glándulas lagrimales y salivales bien sea por el uso de OH-C o placebo, no reportaron hallazgos significativos en lo que respecta a síntomas y signos clínicos propios de la enfermedad.

Fox y col.(1996) observaron el efecto de hidroxycloquina en cuarenta pacientes a una dosis de 6-7 mg/kg/día al menos por



dos años. Los resultados revelaron mejoría de los síntomas oculares como molestia y sequedad ocular (50 y 55%) respectivamente, alivio de los síntomas bucales como sequedad y dolor (57 y 60%) e incremento del flujo salival en un 82% de los pacientes. Al evaluar los exámenes de laboratorio se observó aumento de sus niveles de IgG y de sus RSE. No hubo significancia en cuanto a su toxicidad. En el mismo año, Ferraccioli y col. Realizan un estudio comparativo de los efectos de INT- $\alpha$ 2 versus OH-C en pacientes con SS asociados con hepatitis C. Un total de 20 pacientes fueron estudiados. Les suministraron INT- $\alpha$ 2 a una dosis de  $3 \times 10^6$  MU tres veces por semana o OH-C en una dosis de 6 mg/kg/día, por un período menor de once meses. Cuando se evaluó la función lagrimal y salival sus resultados indicaron una mejoría de un 67% y 61% en pacientes tratados con INT- $\alpha$ 2 contra un 15% y 18% en los tratados respectivamente con OH-C. La tolerancia de las drogas fue aceptable.

Thishler y col. (1999) evaluaron el efecto de OH-C en los niveles de interleukina 6 (IL6), ácido hialurónico (AH), y concentración de receptores 2 de interleukina (sIL2R) soluble en saliva y en suero de pacientes con SSP. Específicamente, catorce (14) pacientes fueron tratados con OH-C en dosis de 200 mg/día

durante doce meses consecutivos. En saliva y suero se determinaron IL6, sIL2R, y valor de HA al inicio del estudio, 6 y 12 meses durante el tratamiento, usando ELISA y radioinmunoensayo.

Sus resultados demostraron que posterior a la medicación con OH-C las concentraciones de IL6 en saliva disminuyeron de 13.2 (1.2) a 7.3 (1.1) pg/ml (inferior (SEM)) ( $p < 0.0001$ ). De igual manera, en saliva las concentraciones de AH también disminuyeron de 577.8 (120) a 200 (34) ng/ml (inferior (SEM)) ( $p < 0.0003$ ). En suero las concentraciones IL6 disminuyeron de 5.4 (0.6) a 2.9 (0.2) pg/ml (inferior (SEM)) ( $p < 0.0001$ ), mientras que las concentraciones de AH en suero permanecieron inalteradas. No se detectó ningún cambio en las concentraciones de sIL2R en saliva y en suero después de 12 meses de tratamiento con OH-C. En este estudio se observó una reducción significativa en el rango de sedimentación de eritrocitos, gammaglobulinas, y valores de proteína C reactiva, solo se observó mejoría parcial en algunos pacientes. Se encontró en dos (2) pacientes una disminución pronunciada de niveles de IL6 y AH y una disminución de la inflamación de las glándulas parótidas. Esta investigación demostró que al finalizar

los doce meses de tratamiento con OH-C se produjo la reducción significativa en saliva de algunos marcadores de la inflamación.

- **Corticosteroides**

El tratamiento con corticosteroides sistémicos ha sido profundamente utilizado para el control de varias enfermedades autoinmunes; entre ellas podemos mencionar el LES, ESP, AR y hepatitis autoinmune (HA). El tratamiento con corticosteroides sistémicos también ha logrado la mejoría significativa de pneumonitis linfocítica intersticial asociada a SS (Kamholz y col., 1987).

Hasta el momento no se ha publicado ningún estudio que exprese el método para usar corticosteroides sistémicos para el tratamiento exclusivo de xerostomía en el SS. Sin embargo se puede evidenciar que el tratamiento sistémico con esta droga ha mejorado la condición de resequedad bucal en pacientes que han desarrollado SSS. Particularmente, Crokard y col., (1995) administraron prednisolona en pacientes con ESP por vía i.v., dentro de sus resultados hallaron un incremento del flujo salival en estos pacientes con un efecto de corta duración.

Otros estudios señalan la irrigación de las glándulas parótidas con corticosteroides en pacientes con SS. Izumi y col.(1998) aplicaron prednisolona en las glándulas parótidas de 31

pacientes con xerostomía asociada al SS (24 con SSP y 7 con SSS). Su método consistió en irrigar las glándulas parótidas a nivel del conducto de Stenon, previamente el agente diluido en solución salina a una concentración de 2mg/ml. El procedimiento implicaba irrigación con solución salina (1ml) por un tiempo de 2 semanas, esta solución salina no produjo ningún cambio en la tasa del flujo salival de los pacientes. Pero la mejoría fue significativa dos semanas después de haber iniciado el tratamiento con solución de succinato de prednisolona (1ml). Se realizaba en ambas glándulas, la solución se retenía dentro de la glándula con el catéter por un periodo de tiempo de dos minutos. La mejoría de la tasa del flujo salival de estos pacientes se mantuvo varios meses después del tratamiento.

En la Tabla 10 se muestra un resumen de varios estudios donde se administraron fármacos Antiinflamatorios y/o inmunoreguladores y sus efectos en la xerostomía en pacientes diagnosticados con SS.

Tabla 10. Fármacos Antiinflamatorios y/o Inmunoreguladores.  
Tomado de Atkinson J. y Baum B. (2001) Enhancement: Salivary  
Current status and future therapies

Tratamiento	Diseño	Número de Pacientes	Dosis	Efectos en el Flujo Salival Estadísticamente	Comentarios
Ciclosporina A (Dross y col; 1986.).	Placebo vs Droga Activa	10 Cada grupo	5 mg/Kg peso,( 6 meses)	No hubo cambios	
Decanoato de Nandrolone (Dross y Col; 1988.).	Placebo vs Droga Activa	10 Cada grupo	100 mg, cada 2 semanas por 6 meses	No hubo cambios	
Hidroxicloroquina (Kruize y col; 1993.).	2 años, pruebas cruzadas (todos con droga y placebos.).	19	400 mg /día, por 12 meses	No hubo cambios	
Piroxicam o Prednisona (Fox y col; 1993.).	Placebo vs Droga Activa	8 Cada grupo	30 mg qd (prednisona) o 20 mg qd (piroxicam) por 6 meses	No hubo cambios	
Azitropina (Price y col; 1998.).	Placebo vs Droga Activa	13 Azitropina 12 Placebo	1 mg/kg peso	No hubo cambios	6 pacientes tomando Azitropina, excluidos por efectos adversos
Irrigación con Prednisolona (Izumi y col; 1998.).	Irrigación Salina posterior tratamiento activo	28	2 mg/glandula parotida, 1 vez a la semana por 3 semanas	↑ Estimulación del flujo salival total	Solución salina Tx por 8 semanas, después Prednisolona Tx
Interferón alfa en (Ship y col; 1999.).	Placebo vs 4 dosis de Interferón alfa (óvulos)	Placebo = 22; 150 UI/ día =21; 150 UI 3/día = 22; 450 UI /día = 23; 450 UI 3/día = 21.	150 UI/ día 150 UI 3/día 450 UI /día 450 UI 3 / día Tx por 12 semanas	↑ Estimulación del flujo salival total solamente en el grupo de 150 UI 3 veces/día	

## **1.2 Estimulación Química**

El ácido cítrico así como otras sustancias ácidas se han utilizado para estimular la función glandular. Las tabletas de ácido cítrico y enjuagues al 2,5% saturados con fosfato de calcio son los más utilizados. La desventaja que ofrece la utilización de estos compuestos es que las terapias a largo plazo pueden producir pérdida mineral del esmalte, lo que produce la aparición de sensibilidad dentinaria (Glass y col., 1984; Sreebny, 1996).

## **1.3 Estimulación Eléctrica**

El salitron (patentado por Biosonics Inc., Filadelfia, PA) es un instrumento que emite impulsos eléctricos a través de la lengua y el paladar, aumentando el reflejo fisiológico del flujo salival, este ha sido utilizado en pacientes con SS. Steller y col.(1988) realizaron un estudio donde aplicaron estimulación eléctrica por tres minutos tres veces al día por cuatro semanas, estos registraron las medidas del flujo salival antes y después de la estimulación, encontrando que en 13 sujetos se incremento el promedio del flujo salival total de  $0.08 \pm 0.08\text{g}/2\text{min}$  a  $0.24 \pm 0.33\text{g}/2\text{min}$ .

#### **1.4 Estimulación Masticatoria**

La masticación es la forma más natural y la mejor manera de estimular la secreción salival; por lo cual se recomienda alimentos que requieran de una buena función masticatoria. Se puede recomendar aumentar el número de comidas diarias sin alterar el número de calorías que deben consumirse diariamente. El uso de goma de mascar a base de xilitol, manitol y fosfato de calcio es una buena opción (Wright,1987; Stroffolini y col., 1988; Field y col., 1997).

## **2 Tratamiento para pacientes que no responden a la estimulación**

### **2.1 Sustitutos de saliva y/o salivas artificiales**

Se han diseñado una serie de productos cuyo objetivo es humectar los tejidos bucales para ser utilizados en aquellos pacientes donde no se consigue respuesta o una mínima respuesta al ser empleados diferentes sialogogos. Estos productos en su mayoría son denominados sustitutos de saliva y/o saliva artificial, los cuales contienen uno o más de los siguientes componentes: carboximetilcelulosa o hidroximetilcelulosa sustancia que los hace muy viscosos o por el contrario no suficientemente viscosos (Rhodus, 1999), sales

minerales los cuales ayudan a reemplazar los componentes salivales (Foster y col., 1994). El fluoruro de sodio a veces está añadido en estos sustitutos de saliva, en este caso el uso tiene que ser supervisado ya que podría causar defectos del esmalte dental. La mucina de origen animal es otra de las sustancias que puede contener estos sustitutos de saliva, la cual ayuda a reducir la viscosidad de la saliva artificial contribuyendo a la función masticatoria del paciente. Entre ellos podemos mencionar la Saliva Orthana; otros ingredientes que podrían estar incluidos son manitol, sorbitol, y xilitol, actúan como edulcorantes disminuyendo el riesgo de caries, además de estos componentes, los colorantes y preservativos antimicrobianos como cloruro de benzalkonio forman parte de estos productos (Foster y col., 1994).

Los sustitutos de saliva y/o, humectantes bucales aportan cierto alivio, aunque no suficiente para los síntomas del paciente con xerostomía por SS (Rhodus, 1999). La retentividad de las fórmulas a la mucosa bucal y la duración de sus efectos son mínimas. Algunas salivas artificiales de Europa (incluyendo la saliva Orthana) parecen prometedoras (Vissink y col., 1987).



Tabla 11. Preparaciones para la deficiencia salival. Foster y col., 1994; British Journal of Rheumatology. 33:278-282.

<b>Nombre comercial</b>	<b>Ingrediente Activo</b>	<b>Otros ingredientes</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Precio/unidad</b>
Saliva Artificial DPF	Hipromelosa	Cloruro de sodio, fluoruro de sodio, cloruro de benzalkonio, menta	5ml (máximo 20ml/día)	3.96 60ml
Luborant oral (Spray)	Carmelosa	Sales, fluoruro de sodio como preservativo	Aplicar de 2 a 3 veces por día	3.96 60ml
Glandosane (aerosol) Fresenius	Carmelosa	Sales, sorbitol		3.65 50ml
Saliva Orthana Nicomed	Mucina Gástrica (Porcino)	Preservativos		25.10 450ml
Salivix (pastillas) Thames Laboratorios	Acido Maleico			2.83 50 pastillas

Tabla 12. Salivas artificiales disponibles comercialmente en USA. Aguirre, 1997. [www.medscape/womenshealth/journal](http://www.medscape/womenshealth/journal)

<b>Producto(nombre comercial en Usa )</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Preservativo</b>
Xeroluble	Scherer	Parabeno
Saliva Substitute	Roxane	Parabeno
Mouth Cote	Parnell	
Salivart	Westport	No contiene

## **2.2 Humectantes Bucales**

### **2.2.1 Optimoist**

El Optimoist fabricado y distribuido por Colgate (USA), es un humectante bucal, disponible en spray. En un reciente ensayo clínico con pacientes con SS, se encontró que Optimoist permitió mejorar los síntomas de una forma mas eficaz y duradera que el agua (Rhodus y Bereuter, 1997). En otro estudio se observó la eficacia de optimoist al ser aplicado en pacientes diagnosticados con xerostomía asociado al SS y post-irradiados ( de cabeza y cuello), se obtuvo un aumento del FSNE de  $0.1150 \pm 0.02$  a  $0.02373 \pm 0.09$  ml/min, posterior a dos semanas de tratamiento diario con este humectante bucal (Rhodus y Bereuter, 2000). También se destacó la disminución de los signos y síntomas subjetivos y objetivos de xerostomía.

### **2.2.2 Oral balance**

El gel oral balance es un sustituto de saliva elaborado por Laclede Inc. (USA). Dentro de sus ingredientes activos se encuentran por cada 50 gramos: Lactoperoxidasa (6,000 unidades), lisosimas (6 mg), glucosa oxidasa (6,000 unidades), Lactoferrina (6mg). Otros ingredientes: hidrolasa hidrogenada, Xilitol, celulosa hidroxetil, gliceril polimetacrilato, Aloe Vera beta-D-glucosa, tiocianato potásico. Este sustituto de saliva esta

indicado en el tratamiento local de sequedad bucal originada por SS, por drogas, por radioterapia, por diabetes, por deficiencias vitamínicas, por estrés y por depresión (Laclede, 2002).

Entre las propiedades benéficas del gel oral balance se puede nombrar el alivio y protección de los tejidos bucales de irritaciones menores y de sensación de prurito y ardor. Proporciona protección hasta 8 horas después de su aplicación, contiene enzimas antibacterianas que ayudan a neutralizar sabores y olores desagradables, mejora la retención de sobre dentaduras, es libre de azúcar, manteniendo un sabor agradable (Laclede, 2002).

Este tipo de lubricante bucal está especialmente formulado para ayudar a promover tanto la cicatrización como la humectación de los tejidos. Contiene un sistema de enzimas salivales protectoras las cuales inhiben las bacterias nocivas. Dentro de su descripción para ser utilizado se especifica: usar tantas veces se necesite mejorar la sequedad bucal, utilizando la yema de los dedos, extienda el gel sobre el dorso de lengua, aplique gel adicional en todas aquellas áreas afectadas, masajear el gel entre las encías. El exceso de gel puede ser tragado tantas veces sea necesario para así ayudar a la lubricación de la garganta (Laclede, 2002).

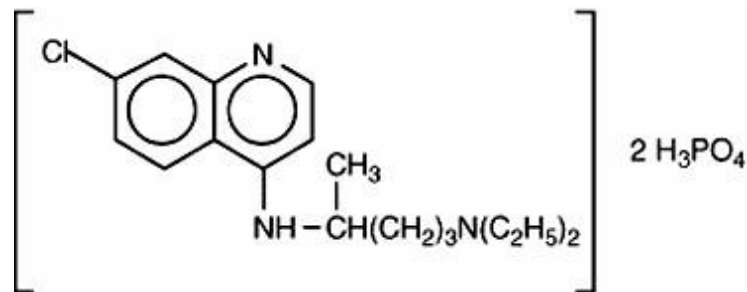
**1 Definición**

La Cloroquina fosfato comercialmente conocida como Aralen, es un miembro de una gran serie de 4-aminoquinolinas investigadas como parte del extenso programa para la colaboración en la lucha antipalúdica en Estados Unidos durante la segunda guerra mundial. Actualmente es un agente quimioterapéutico utilizado en el tratamiento de la malaria, en la profilaxis cuando se prevé la exposición en zona endémica o en la enfermedad ya diagnosticada (Goodman.,1996). También el uso de la cloroquina se extiende como inmunoregulador en patologías como el LES y/o discoide, AR y otros desordenes del tejido conectivo (Katzung., 1998; Rangel, 2001). La Cloroquina fosfato se encuentra en presentación de comprimidos de 250 mg (150 mg base).

**2 Propiedades químicas**

La cloroquina es una 4- aminoquinolina sintética formulada como sal de fosfato para uso oral, y como clorhidrato para uso parenteral. Su estructura se semeja con pamaquina y pentaquina ( antipalúdicos ya en desuso). Posee la misma cadena lateral que la quinacrina, pero difiere de esta última por

poseer una quinolina en vez de un núcleo de acridina y por no tener la acción metoxi. La estructura química de la cloroquina es la siguiente:



### 3 Mecanismo de Acción

Actualmente se conoce que la cloroquina suprime la respuesta de los linfocitos T a los mitógenos, interfieren con la replicación de los virus, disminuye la quimiotaxis leucocitaria, estabiliza las membranas lisosómicas, inhibe la síntesis de ADN y ARN, y fija radicales libres. Es aun incierto el mecanismo de acción antiinflamatorio de cloroquina e hidroxiclороquina en los padecimientos reumáticos (Goodman.,1996). El factor reumatoide, el cual es un parámetro de la gravedad de la enfermedad en muchos pacientes, declina después del uso prolongado con cloroquina; sin embargo no hay datos de que la cloroquina disminuya la progresión de las lesiones óseas erosivas (Katzung. 1998).

#### **4 Farmacocinética**

La cloroquina se absorbe con rapidez y casi por completo desde las vías gastrointestinales, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de un 50 a 65% se fija a las proteínas en aproximadamente 3 horas y se distribuye rápidamente en los tejidos. Cuando se aplica por vía i.m.. y subcutánea; se distribuye con relativa lentitud en un volumen al parecer muy grande 100 a 1000 L/Kg de peso, y ello se debe al secuestro extenso del fármaco en los tejidos y , en particular, hígado, bazo, riñones, pulmones, tejidos que contengan melanina y, en menor extensión, médula espinal . La depuración renal de cloroquina constituye la mitad aproximadamente de su eliminación sistémica total. Se excreta en la orina con una vida media de 3 a 5 días; la excreción renal aumenta por acidificación de la orina (White,1992 ; Goodman,1996).

#### **5 Indicaciones**

Se indica generalmente para profilaxis y tratamiento de la malaria, amebiasis extraintestinal, pero también en condiciones autoinmunes como AR y LES.

## **6 Posología**

En adultos para la profilaxis de malaria se indica 500 mg vía bucal una vez por semana. Administrada una semana antes del viaje y proseguir durante seis semanas después de la exposición. Para el tratamiento de la malaria se comienza con 1 g, posteriormente continuar con 500 mg a las 6 horas y con 500 mg una vez al día el segundo y tercer día. En Amebiasis extraintestinal se recomienda un gramo al día durante 2 días, seguidos de 500 mg al día durante 2-3 semanas como mínimo. En el tratamiento de AR y LES se indica 250 mg cada 24 horas. La respuesta clínica puede no evidenciarse hasta los 4 meses. En niños para la profilaxis de malaria se indica 8,3 mg/Kg/semana, con una dosis máxima de 500 mg/semana. Para el tratamiento de malaria se administra 16,6 mg/Kg/día durante 2-3 semanas en un dosis máxima 500 mg/día (Goodman,1996).

## **7 Contraindicaciones y Precauciones**

La cloroquina fosfato esta contraindicada en hipersensibilidad a la cloroquina, hipersensibilidad a otros compuestos conformados con 4- aminoquinolinas (por ejemplo hidroxicloroquina.). También se contraindica en pacientes con anormalidades retinianas o del campo visual. Dentro de las precauciones, se recomienda no

usar cloroquina fosfato en algunas enfermedades, o en estados especiales, dentro de las cuales se nombran a continuación: Enfermedad severa de la sangre, como leucemia y hemoglobunopatías, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), convulsiones, psoriasis, problemas oculares, enfermedad del SNC, porfiria y enfermedades severas gastrointestinales. En individuos que reciben durante largo tiempo dosis altas, se recomienda efectuar una evaluación oftalmológica y neurológica cada tres a seis meses (Goodman, 1996).

Cuando este medicamento se ha administrado durante el embarazo para profilaxis de malaria, no se ha relacionado con efectos adversos fetales. Sin embargo, la dosis antiinflamatorias más altas han dado lugar a aborto espontáneo y daño retiniano y vestibular fetal. La lactancia debería llevarse a cabo cuidadosamente durante la terapia diaria con cloroquina, ya que el efecto de este medicamento y sus metabolitos en la leche materna aun no esta clara. Las dosis profilácticas semanales probablemente sean seguras ya que la cantidad del medicamento en leche es menor que la dosis profiláctica del lactante (Katzung, 1998).



## **8 Toxicidad y Efectos Adversos**

La cloroquina a dosis apropiadas es un fármaco extraordinariamente seguro, la toxicidad aguda puede surgir cuando se administran dosis terapéuticas altas con demasiada rapidez por vías parenterales, los efectos adversos aparecen generalmente cuando las dosis terapéuticas son duraderas, existen factores de riesgos para la aparición de los efectos adversos dentro de los cuales se pueden nombrar: mantenimiento de dosis mayores de 3.5 mg/Kg/día, tratamientos mayores de 10 años, evidencia de insuficiencia renal (Katzung., 1998; Rangel.,2001).

### **8.1 Reacciones cardiovasculares**

Las manifestaciones tóxicas afectan principalmente el aparato cardiovascular y comprenden hipotensión, vasodilatación, supresión de la función miocárdica, anormalidades electrocardiográficas y puede llegar a ocasionar paro cardiaco (Goodman, 1996).

### **8.2 Reacciones del sistema nervioso central**

En forma poco frecuente se producen síntomas neurológicos dentro de los cuales se encuentran irritabilidad, cambios

emocionales, psicosis, dolor de cabeza, vértigo, convulsiones, ataxia, nerviosismo, mareos ( Goodman, 1996; Rangel.,2001).

### **8.3 Reacciones gastrointestinales**

Las dosis orales de cloroquina contra un ataque antipalúdico puede ocasionar alteraciones gastrointestinales, anorexia, náusea, vómitos, diarrea, calambre abdominal (Goodman, 1998; Rangel 2001),

### **8.4 Reacciones dermatológicas**

Se han reportado las siguientes reacciones dermatológicas; alopecia, prurito el cual es más frecuente en personas de piel oscura, la cloroquina también puede pigmentar las mucosas y piel, producir blanqueamiento del cabello, erupciones de piel (liquenoide, maculopapular, purpúrica, urticaria, eritema anular y dermatitis exfoliativa) (Goodman, 1998; Katzung., 1998).

### **8.5 Reacciones hematológicas**

Se han reportado varias discrasias sanguíneas como anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia (hemólisis en individuos con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G-6-D) (Goodman, 1998).

## 8.6 Reacciones oftalmológicas

La oculotoxicidad de cloroquina limita su utilidad, dos tipos generales de cambios oculares están relacionados con el uso de cloroquina: depósitos corneales y retinopatía. Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados demuestran depósitos corneales, menos de la mitad de los cuales padecen de daño visual por efecto de estos depósitos. Las opacidades pueden aparecer después de tan solo dos (2) meses de terapia y no suelen interferir con la visión. Suelen ser reversibles en 6-8 semanas de la suspensión del medicamento. Los cambios precoces en la retina o deposición del pigmento en la mácula suelen ser asintomático y reversibles. El Daño más avanzado incluye hiperpigmentación de la mácula rodeada por un anillo despigmentado y retina hiperpigmentada ( retinopatía de “ojo de toro”) (Rangel, 2001).

Los pacientes se quejan de dificultad para leer, visión borrosa, defectos del campo visual, y fotofobia; algunos también pueden informar de visión defectuosa del color y destellos de luz.. La retinopatía por cloroquina está relacionada con un umbral de dosis de 5,1 mg/Kg/día. La dosis diaria parece que es más importante que la dosis total o duración de la terapia para el desarrollo de la retinopatía. La mayoría de los autores sugieren

limitar la dosis diaria a un máximo de 250 mg. El pronóstico es incierto (Rangel, 2001).

**1 MATERIAL****1.1 Selección de Pacientes**

Durante el periodo del 1-11-2000 al 30-6-2001 se atendieron un total de 27 pacientes en el Instituto de Investigaciones Odontológicas "Raúl Vicentelli" de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, referidos de diversos servicios de salud del área metropolitana y del pre y postgrado de la Facultad de Odontología de la UCV con síntomas de xerostomía. Se seleccionaron un total de 14 pacientes de ambos sexos, en edades comprendidas entre 34 y 76 años. Dichos pacientes fueron diagnosticados siguiendo los criterios establecidos por Vitali y col., (1996) para lo cual a cada paciente se le realizó un conjunto de exámenes clínicos, serológicos e imageneológicos (Tc 99) necesarios para establecer el diagnóstico, obteniendo de esta manera 14 pacientes diagnosticados con SS; 10 fueron diagnosticados como SSP y 4 como SSS. A continuación se nombran los criterios de inclusión y exclusión utilizados para ambas muestras.

### **Criterios de inclusión de la muestra para el uso de cloroquina fosfato**

- Sujetos diagnosticados con SS según Vitali y col., (1996)
- Individuos bajo ningún tratamiento de sialogogos
- Individuos sin antecedentes de reacciones alérgicas a la cloroquina
- Los sujetos deben firmar el consentimiento escrito de participación de este estudio

### **Criterios de exclusión de la muestra para el uso de cloroquina**

- Pacientes con patologías cardiovasculares
- Pacientes embarazadas
- Pacientes en tratamientos con citotóxicos
- Pacientes con infección por VIH
- Pacientes con historia de xerostomía post-radioterapia
- Pacientes con trastornos gastrointestinales
- Pacientes bajo tratamiento con sustitutos de saliva
- Pacientes con alteraciones en el campo visual

- Pacientes que presenten efectos colaterales producido por la cloroquina
- Pacientes que alteren y/o suspendan la dosis indicada del medicamento
- Pacientes que presenten complicaciones sistémicas durante el estudio
- Pacientes con historia de xerostomía post administración de alguna droga

**Criterios de inclusión de la muestra (grupo control) para el uso de oral balance**

- Sujetos diagnosticados con SS según Vitali y col., (1996)
- Individuos sin tratamiento de sialogogos
- Individuos sin antecedentes de reacciones alergicas al oral balance gel o algunos de sus componentes
- Los sujetos deben firmar el consentimiento escrito de participación en el estudio

**Criterios de exclusión de la muestra (grupo control) para el uso de oral balance**

- Pacientes con infección por VIH
- Pacientes con historia de xerostomía post-radioterapia

- Pacientes con trastornos gastrointestinales
- Pacientes bajo tratamiento con sustitutos de saliva o con sialogogos por vía sistémica
- Pacientes que presenten reacciones alérgicas al oral balance
- Pacientes que suspendan el uso de oral balance gel durante el estudio
- Pacientes que presenten complicaciones sistémicas durante el estudio

Posterior a la aplicación de estos criterios ocho (8) de estos catorce (14) pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio del efecto de cloroquina fosfato, y seis (6) pacientes constituyeron el grupo control utilizando el humectante bucal Oral Balance.

A continuación se diagrama el procedimiento de selección de pacientes( Fig. 1).



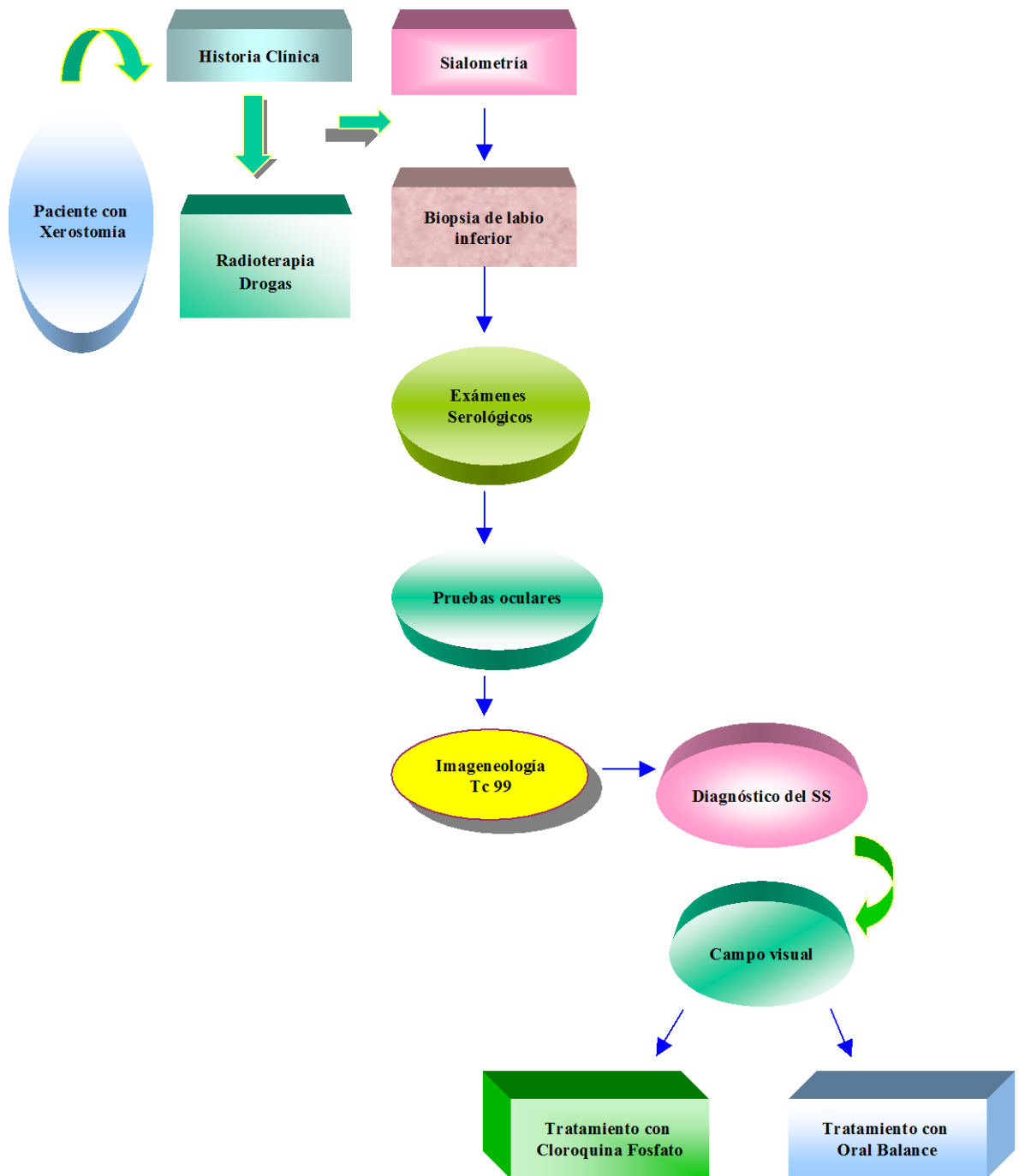


Figura 1. Flujograma para el procedimiento de selección de pacientes del presente estudio

## **2 MÉTODOS**

Todos los pacientes al llegar al servicio del I.I.O.R.V. se les efectuó la historia correspondiente del servicio conjuntamente con su examen clínico intrabucal y extrabucal.

### **2.1 Evaluación clínica de Los pacientes**

#### **2.1.1 Examen clínico extrabucal**

##### **Palpación de ganglios**

Se realizó la palpación de los ganglios linfáticos, observándose si eran palpables o no, dolorosos o indoloros y por último si estaban adheridos a planos profundos o se movilizaban bajo la piel, ya que cada uno de estos parámetros nos indica algún tipo de patología presente. Los ganglios examinados se establecieron en el siguiente orden: 1) ganglios submentales y submaxilares, ya que es el sitio de drenaje de patologías presentes en labios, vestíbulo bucal, lengua y región gingivodentaria; 2) Ganglios de la cadena pericervical, 3) y los ganglios de la cadena superficial del cuello ya que en estos drenan los linfáticos de la parótida y los de la piel de la cara.

## Palpación de las glándulas salivales

Se procedió a valorar el tamaño de la glándula parótida observándose la existencia de alguna asimetría o presencia de aumentos de tamaño en la región parotídea. También en forma bimanual se palpó dicha zona para percibir la existencia de algún nódulo definido o difuso dentro de la glándula y evaluar la presencia de dolor al tacto. De igual manera se realizó con las glándulas submaxilares y sublinguales en sus áreas correspondientes.

### 2.1.2 Examen visual de la piel de la cara y cuello

Se observó la textura de la piel de la cara y cuello, la presencia o ausencia de sequedad, descamaciones y/o ulceraciones.

### 2.1.3 Examen clínico intrabucal

Se observó y palpó la mucosa de la cavidad bucal, carrillos, encías, paladar duro y blando, lengua y labios. Este procedimiento se realizó en el tiempo control cero (0), es decir antes de indicar el medicamento, y posteriormente bajo los efectos del medicamento (tanto de cloroquina como de oral balance gel), a los quince (15) días de tratamiento (tiempo 1), cuarenta y cinco (45) días (tiempo 2), setenta y cinco (75) días (tiempo 3) y ciento cinco (105) días (tiempo 4).

Se asentó en la historia clínica las zonas examinadas especificando lo que se establece a continuación:

Labios: Se evaluó la presencia o ausencia de los siguientes hallazgos, cambio de coloración, fisuras, úlceras, textura de la mucosa, simetría e integridad.

Carrillos: Se examinó su tamaño, coloración, textura, y la presencia o ausencia de atrofas, ulceraciones y fisuras.

Lengua: Se describió su coloración, textura, tamaño. Se registró la presencia o ausencia de atrofia papilar, úlceras, fisuras.

Paladar: Se observó la mucosa tanto de paladar duro como blando, destacando la presencia o ausencia de eritemas, ulceraciones y fisuras.

## **2.2 Medición de la Tasa de Flujo Salival**

En la primera consulta (constituyendo el tiempo 0) del paciente, se efectuó la primera medida de la tasa de flujo salival total no estimulada y la estimulada por un periodo de 15 minutos cada una, esta medición se repitió durante la asistencia del paciente a las posteriores consultas para ser evaluado, es decir a los 15 días de tratamiento (Tiempo 1), cuarenta y cinco (45) días (tiempo 2), setenta y cinco (75) días (tiempo 3) y ciento cinco (105) días (tiempo 4). Para ambas medidas, la tasa de flujo

salival total no estimulada y la estimulada, la saliva era expectorada por el paciente directamente en un dispositivo de plástico cilíndrico calibrado en mililitros o sialometro,( Pro-flow ( C. O., de U.S.A ). El resultado de estas medidas expresadas en ml/15 min se registraba en su historia clínica respectivamente. Para la estimulación durante la medida de la tasa de flujo salival estimulada se empleó una tira de parafina ( Orion, Diagnostica; Espoo, Finlandia) de aproximadamente 1,5 cm de longitud, esta se doblaba en forma cuadrangular y se introducía en la boca del paciente, el cual la masticaba boca cerrada.

Las indicaciones pertinentes enfatizadas a cada paciente para lograr una correcta medida de la tasa de flujo salival se establecieron de la siguiente manera: Asistir a consulta en las mañanas entre las 8:00 y 11:30 am, en ayunas, los pacientes portadores de prótesis removibles, durante la recolección de la saliva total no estimulada se les indicó retirarla; tragar toda la saliva presente antes de iniciar la acumulación de saliva para la medida de la tasa de flujo salival tanto estimulada como no estimulada. No hablar durante la acumulación de saliva. Escupir la saliva acumulada dentro del sialometro durante los 15 minutos de recolección para la medida de la tasa de flujo salival

estimulada y no estimulada y masticar boca cerrada la parafina para permitir una mejor acumulación de saliva total estimulada.

### **2.3 Toma de la biopsia de las glándulas salivales labiales**

Para obtener la muestra de las glándulas salivales labiales se realizó una biopsia excisional en mucosa de labio inferior, entre la comisura labial y línea media, cuyo procedimiento fue el siguiente: se anestesió con infiltración local de xilocaína al 2% (con vaso constrictor). Se realizó una única incisión horizontal de 1.5 a 2 cm a través de la mucosa, posteriormente se procedió a remover un total de 6 a 8 lóbulos de glándulas salivales menores los cuales se colocaban inmediatamente en formol al 10% buffer para su estudio histopatológico. La mucosa fue suturada con hilo para suturar 4-0.

### **2.4 Evaluación serológica**

Los pacientes acudieron al Instituto de inmunología, de la UCV, para la realización de las siguientes pruebas serológicas: autoanticuerpos Anti SS-A, Anti SS-B, ANA, Anti-DNA, Anti RNP, Anti SCL 70, Anti RA.

## **2.5 Imogeneología**

Los pacientes se enviaron a los servicios de imogeneología de los diferentes centros de salud para realizar una gammagrafía por Tc 99 en las glándulas salivales mayores y menores.

## **2.6 Evaluación oftalmológica**

Los pacientes fueron referidos al servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas, donde se les realizaron las pruebas oculares correspondientes, que incluían Test de Schirmer y Rosa de bengala.

## **2.7 Examen del campo visual**

Se define campo visual como el área del espacio que podemos abarcar con la mirada, es decir la proyección en el espacio de todos los rayos luminosos que entran en la retina durante la fijación inmóvil del ojo. Se realizó examen del campo visual central computarizado con el objetivo de detectar alguna maculopatía, el examen se efectuaba una vez diagnosticado el paciente con SS y previo a la medicación con CF.

Este examen se efectuaba una vez diagnosticado el paciente con SS y previo a la medicación con CF.

## **2.8 Prescripción del Medicamento**

Para el uso de cloroquina se estableció una dosis del medicamento a cada paciente de 6mg/Kg/día, la cual siempre se dispuso en forma de cápsulas para ser ingerida durante el desayuno y/o durante la cena. El medicamento se le indicó por un periodo de tres meses y medio consecutivos a partir de la primera dosis, por lo cual el paciente asistía a consultas para ser evaluado y realizar la medida del flujo salival no estimulado y el estimulado, estas consultas se realizaron constituyendo 4 tiempos; el tiempo 1 correspondiendo los primeros 15 días de tratamiento, tiempo 2: 45 días, tiempo 3: 75 días y tiempo 4:105 días. Se suministraban las cápsulas a cada paciente al asistir a las consultas de control.

Para la prescripción del oral balance gel, se instruyó a cada paciente su forma de uso; a nivel intrabucal específicamente se le indicó untar con los dedos el humectante en el dorso de lengua, las encías y el paladar, así como su empleo, 4 veces al día. De igual forma se le indicó su utilización por un periodo de tres meses y medio consecutivamente desde el primer día del uso del medicamento. Cada paciente debía asistir a las consultas en los 4 tiempos posteriores establecidos para ser



evaluado y efectuar la medida del flujo salival no estimulado y del estimulado.

## **2.9 Método estadístico**

Para efectuar el análisis estadístico se llevaron los datos expresados de ml/15 min a ml/min, obtenidos del FSNE y del FSE en sus diferentes tiempos respectivamente. Las Medias aritméticas (Me) del flujo salival (ml/min) obtenidas en los respectivos tiempos de tratamiento fueron comparadas entre los pacientes tratados con Oral Balance y Cloroquina Fosfato. Los resultados fueron expresados como  $Me \pm SEM$  (Error Estándar de la Media). Se realizó una comparación entre los pacientes de un mismo tratamiento, la cual fue efectuada con el test t para datos pareados, también se realizó la comparación entre pacientes con tratamientos distintos y se utilizó del mismo modo el test t pero para datos no pareados. Para evaluar la normalidad de la distribución de los datos se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Se usó un nivel de confianza del 95%, es decir, un valor de  $P < 0.05$  fue considerado significativo.

## **3 Materiales**

Entre los materiales y/o instrumental empleado para medición de flujo salival, se utilizaron el Sialometro ( Pro-flow C. O.,

U.S.A.) y parafina: (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia) los cuales fueron suministrados por el Laboratorio de Histopatológica del Instituto de Investigaciones Odontológicas "Raúl Vicentelli"(I.I.O.R.V.) de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Los instrumentos y materiales para realización de biopsia de labio fueron mango de bisturí, hojas de bisturí desechables, pinzas de disección, pinzas mosquito, pinzas forcipresión, sutura de seda 3-0, gasas estériles, dispositivos de plásticos, formol al 10%.

#### **4 Medicamentos**

La Cloroquina fosfato (Aralen) en 250 mg en presentación de comprimidos, en un total de 3 cajas fue dotadas por las Doctoras Helen Rivera y Sleygh Castillo. El Oral Balance ( humectante bucal) se utilizo en una presentación en gel, 42 gr. y la cantidad total empleada fue de 18 tubos. Donado por la tesista Od. Joamna Salinas.

En éste capítulo se describen y se presentan los datos obtenidos de las historias de control de cada paciente del universo estudiado debidamente validado.

Un total de 14 pacientes afectados con SS (2 de sexo masculino y 12 de sexo femenino) en edades comprendidas entre 34 y 76 años fueron seleccionados para este estudio. Diez (10) pacientes con SSP y 4 con SSS. De estos 4 con SSS solo uno (1) de sexo masculino. El grupo al cual se le suministró CF conformó un total de 8 sujetos ( 2 con SS secundario), dos (2) de estos se excluyeron, uno por presentar prurito al quinto día de la ingesta de CF y el otro sujeto por presentar trastornos gastrointestinales (cólicos) al tercer día de la ingesta del medicamento. Por lo cual solo seis (6) pacientes culminaron el protocolo de tratamiento con CF, 2 con SSS y 4 con SSP.

## **1 Efecto de Cloroquina fosfato en la TFSNE y la TFSE**

### **1.1 TFSNE**

A continuación se muestra en la Tabla 13 la tasa promedio de FSE y de FSNE de pacientes con CF expresado en ml/min. Se establece para el tiempo 0 una TFSNE de  $0,06 \pm 0,02$  ml/min, es decir antes de iniciar el tratamiento. Para el tiempo 1 se

aumento considerablemente el promedio ( $0,20 \pm 0,10$  ml/min) para luego disminuir en el tiempo 2 ( $0,14 \pm 0,06$  ml/min). En el tiempo 3 aumenta ligeramente manteniendo el mismo valor en el tiempo 4 ( $0,15 \pm 0,07$  ml/min).

Tabla 13. Tasa promedio de FSNE y de FSE en pacientes diagnosticados con SS y medicados con CF

Medición del Flujo Salival <b>Cloroquina Fosfato</b>		Tiempo de la Muestra (ml/min)				
		T0 $\pm$ SEM	T1 $\pm$ SEM	T2 $\pm$ SEM	T3 $\pm$ SEM	T4 $\pm$ SEM
Media	TFSNE	0,06 $\pm$ 0,02	0,20 $\pm$ 0,10	0,14 $\pm$ 0,06	0,15 $\pm$ 0,07	0,15 $\pm$ 0,07
	TFSE	0,19 $\pm$ 0,07	0,36 $\pm$ 0,16	0,29 $\pm$ 0,1	0,28 $\pm$ 0,11	0,31 $\pm$ 0,11

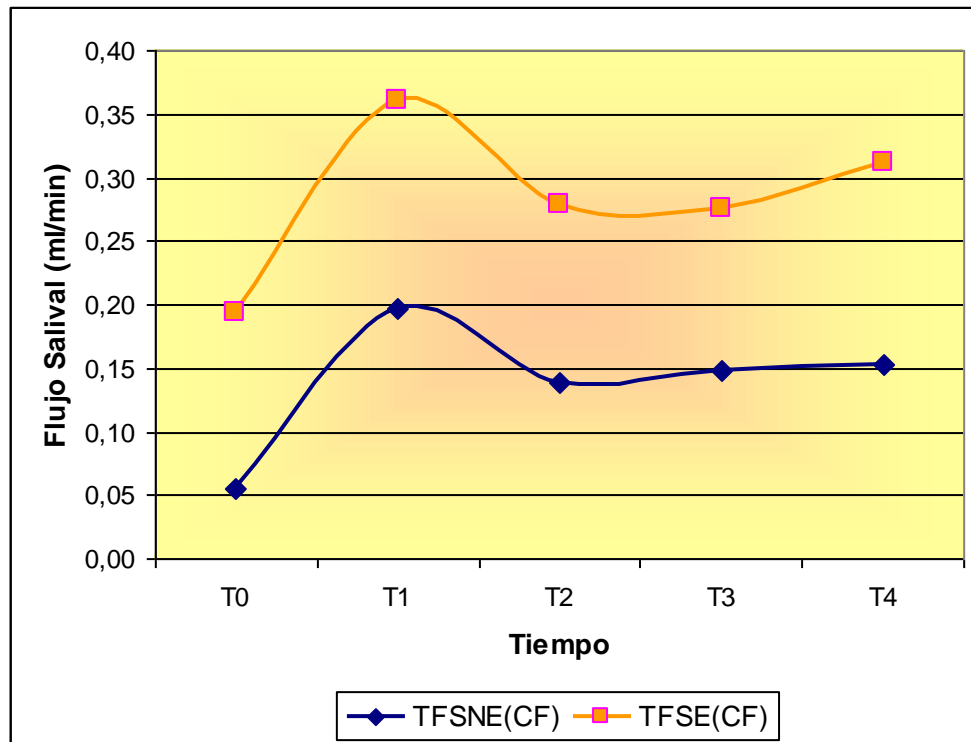


Figura 2. Tasa promedio de FSNE y de FSE en pacientes diagnosticados con SS y medicados con CF

## **1.2 TFSE**

En la figura 2 se visualiza que en estado de predosificación (Tiempo 0) se halló un promedio de FSE de  $0,19 \pm 0,07$  ml/min. Para el tiempo 1 (15 días de tratamiento con CF) hubo un incremento considerable a  $0,36 \pm 0,16$  ml/min. Posteriormente, para el tiempo 2 disminuye los valores ( $0,29 \pm 0,10$  ml/min), volviendo a disminuir para el tiempo 3 ( $0,28 \pm 0,11$  ml/min). De nuevo en el tiempo 4 se produce un ligero aumento ( $0,31 \pm 0,31$  ml/min).

## **2 Efecto del Oral Balance en TFSNE y TFSE**

El grupo al cual se le administro oral balance gel conformó un total de seis (6) pacientes, 2 con SSS y 4 con SSP, todos cumplieron adecuadamente la aplicación diaria del medicamento y efectuaron las citas control cabalmente en su periodo correspondiente, por lo tanto no se excluyó ningún sujeto. En la tabla 14 se observa el promedio (Me  $\pm$  SEM) del efecto del OB en el FSE y del FSNE expresado en ml/min, en todos los tiempos correspondientes, representados en la Figura 3.

## **2.1 TFSNE**

Se puede apreciar en la Figura 3 el comportamiento a través del tiempo ( T0,T1, T2, T3 T4) de FSNE de los pacientes tratados con OB. El promedio en T0 de FSNE se ubico en  $0,04 \pm 0,02$  ml/min. Para T1 (15 días de tratamiento con OB) los pacientes aumentaron los valores, el cual se mantuvo igual hasta el T2 ( $0,06 \pm 0,02$  ml/min). Para el T3 se incrementa ligeramente la TFSNE ( $0,07 \pm 0,02$  ml/min), nuevamente en T4 se repite un leve aumento estableciéndose en  $0,08 \pm 0,03$  ml/min.

## **2.2 TFSE**

Antes de iniciar el tratamiento (T0) los pacientes presentaron un tasa promedio de FSE de  $0,12 \pm 0,05$  ml/min, a los 15 días de tratamiento (T1) los pacientes presentaron una mejoría del FSE ( $0,22 \pm 0,09$  ml/min). El T3 refleja una disminución muy ligera ( $0,21 \pm 0,10$  ml/min) y al finalizar la terapia el promedio aumento pero muy levemente ( $0,22 \pm 0,10$  ml/min) (Figura 3).

Tabla 14. Tasa promedio de FSNE y de FSE en pacientes diagnosticados con SS y medicados con OB

Medición del Flujo Salival		Tiempo de la Muestra (ml/min)				
		T0 ± SEM	T1 ± SEM	T2 ± SEM	T3 ± SEM	T4 ± SEM
<b>Oral Balance</b>						
Media	TFSNE	0,04 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,03
	TFSE	0,12 ± 0,05	0,22 ± 0,09	0,21 ± 0,1	0,21 ± 0,1	0,22 ± 0,1

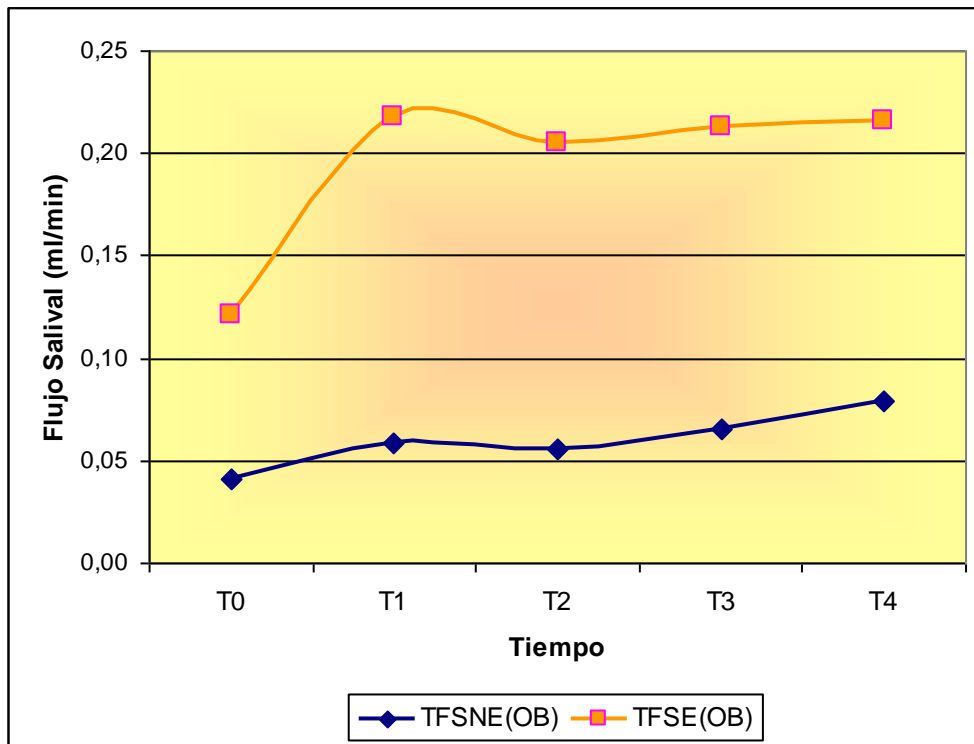


Figura 3. Tasa promedio de FSNE y de FSE en pacientes diagnosticados con SS y medicados con OB

### **3 Efecto comparativo de CF vs OB en la tasa promedio de FSNE**

La tabla 15 muestra los valores promedio de la TFSNE de los sujetos tratados con CF vs OB expresados en ml/min, la figura 4 permite observar el comportamiento de estos desde el T0 hasta el T4. En ambos grupos a pesar que en el T0 se inician con una tasa promedio de FSNE muy similar ( $0.06 \pm 0.02$  ml/m vs  $0.04 \pm 0.02$  ml/min), el grupo de pacientes tratados con CF obtiene un aumento a los 15 días de tratamiento determinándose en  $0.20 \pm 0.10$  ml/min, mientras que el grupo control alcanzo un promedio de  $0.06 \pm 0.02$  ml/min. En el T2 el grupo medicado con CF disminuyo su valor promedio a  $0.14 \pm 0.06$  ml/min, sin embargo comparado con su valor inicial continua siendo representativo, en cambio en el grupo control no hay cambios ya que mantiene igual su tasa promedio de FSNE  $0.06 \pm 0.02$  ml/min. Al observar el comportamiento del efecto de ambos fármacos en el T3, el grupo con CF aumenta nuevamente su promedio, estableciéndose en  $0.15 \pm 0.02$  ml/min manteniéndose hasta el final del tratamiento T4, en contraparte el grupo control incrementa su promedio ligeramente a  $0.07 \pm 0.02$  ml/min y en T4 finaliza con un promedio de  $0.08 \pm 0.02$  ml/min.



Cuando se compararon los resultados producidos por ambos fármacos las diferencias observadas no fueron diferentes estadísticamente, a pesar que en aquellos sujetos tratados con CF obtuvieron una mayor respuesta reflejándose en un aumento de  $0.06 \pm 0.02$  ml/m a  $0.15 \pm 0.02$  ml/min, y el grupo control, solo aumento su promedio de  $0.04 \pm 0.02$  ml/min a  $0.08 \pm 0.02$  ml/min

Tabla 15. Promedio del FNSE en pacientes medicados con CF vs pacientes medicados OB

Medición del Flujo Salival <b>OB Vs. CF</b>		Tiempo de la Muestra (ml/min)				
		T0 $\pm$ SEM	T1 $\pm$ SEM	T2 $\pm$ SEM	T3 $\pm$ SEM	T4 $\pm$ SEM
Media	TFSNE(OB)	0,04 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,03
	TFSNE(CF)	0,06 $\pm$ 0,02	0,20 $\pm$ 0,1	0,14 $\pm$ 0,06	0,15 $\pm$ 0,07	0,15 $\pm$ 0,07

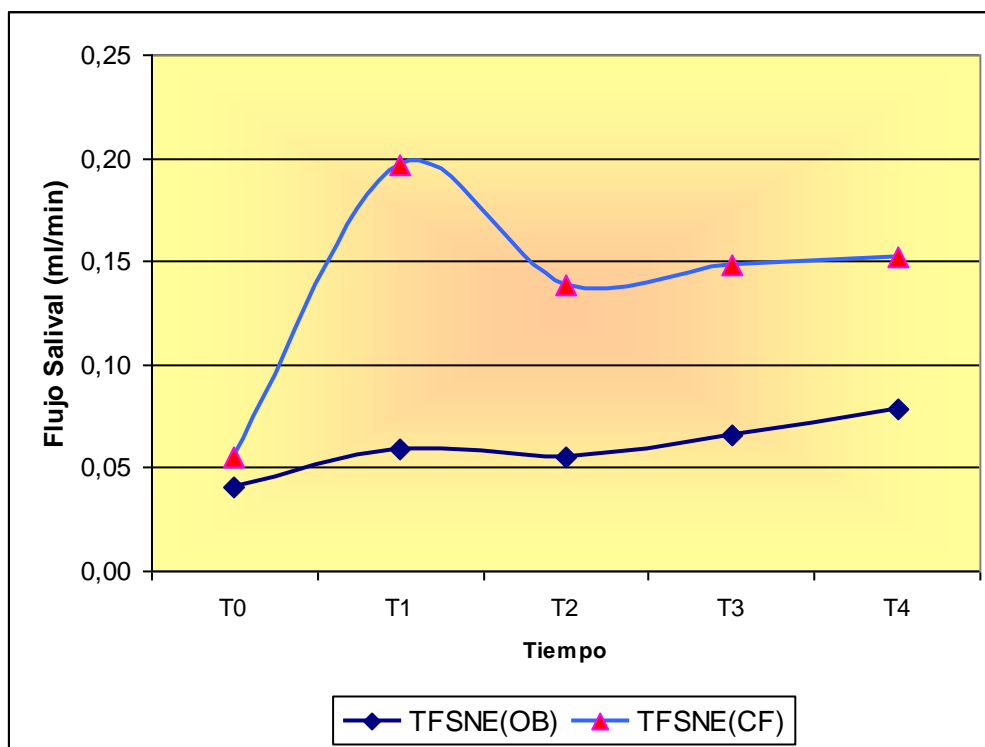


Figura 4. Tasa promedio de FNSE en pacientes medicados con OB vs pacientes medicados con CF

#### 4 Efecto comparativo de CF vs OB en el promedio de la TFSE

En la tabla 16 se aprecian los valores en T0 de la TFSE de pacientes tratados con CF vs OB ( $0.19 \pm 0.07$  ml/m vs  $0.12 \pm 0.05$  ml/min). En el T1 ambos fármacos producen un aumento relevante de el promedio de la TFSE (Figura 5). A los 75 días de tratamiento (T3) el grupo tratado con CF disminuye su valor promedio a  $0.28 \pm 0.10$  ml/min, volviendo a incrementar en T4 a

0.31 ± 0.11 ml/min. Muy similarmente el grupo control disminuye su valor promedio de la TFSE ubicándose en 0.21 ± 0.10 ml/min volviendo a incrementarse muy levemente al finalizar el tratamiento (T4) 0.22 ± 0.10 ml/min.

Tabla 16. Tasa promedio de FSE en pacientes medicados con CF vs pacientes medicados con OB

Medición del Flujo Salival <b>OB Vs. CF</b>		Tiempo de la Muestra (ml/min)				
		T0 ± SEM	T1 ± SEM	T2 ± SEM	T3 ± SEM	T4 ± SEM
Media	TFSE(CF)	0,19 ± 0,07	0,36 ± 0,16	0,29 ± 0,1	0,28 ± 0,11	0,31 ± 0,11
	TFSE(OB)	0,12 ± 0,05	0,22 ± 0,09	0,21 ± 0,1	0,21 ± 0,1	0,22 ± 0,1

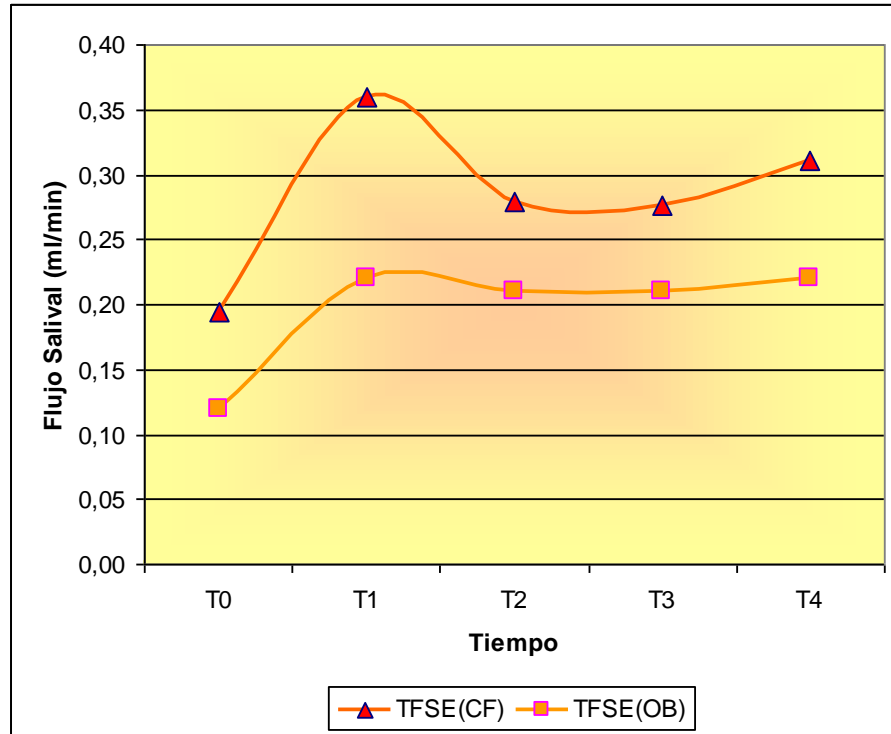


Figura 5. Tasa promedio del FSE en pacientes medicados con OB vs pacientes medicados con CF

## 5 Efecto de CF en la TFSNE y TFSE en cada sujeto

### 5.1 TFSNE

Al observar la Tabla 17 se aprecia que en el tiempo 1 con respecto al T0 aumentó la TFSNE en 4 pacientes de los 6 sujetos tratados con CF, un paciente no mostró cambio (hasta el final del estudio) y otro disminuyó sus valores.

Para el tiempo 2, 2 pacientes aumentaron la TFSNE, 2 se mantienen igual y uno disminuye.

El tiempo 3 y 4 refleja la disminución de la tasa de 2 pacientes, 2 aumentan y uno se mantiene igual.

Tabla 17. Resultados individuales de la tasa de FSNE en pacientes tratados con CF

Medición del Flujo Salival <b>Cloroquina</b>		Tiempo de la Muestra TFSNE (ml/min)				
		T0	T1	T2	T3	T4
Pacientes	1	0,00	0,05	0,07	0,05	0,07
	2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	3	0,04	0,10	0,10	0,03	0,01
	4	0,06	0,03	0,13	0,13	0,20
	5	0,13	0,40	0,40	0,47	0,47
	6	0,10	0,60	0,13	0,20	0,17
Media	$\bar{L}_i$	0,06	0,20	0,14	0,15	0,15
Error	$\varepsilon$	0,02	0,10	0,06	0,07	0,07

## 5.2 TFSE

En la tabla 18 muestra que en el tiempo 1; 5 pacientes aumentan la tasa del FSE y solo 1 disminuye, manteniéndose sin respuesta hasta el final del estudio. En el tiempo 2, 3 pacientes aumentan sus valores, un paciente se mantiene igual y otro disminuye.

El tiempo 3 refleja disminución de la tasa del FSE de 2 pacientes, 2 se mantienen igual y uno aumenta.

Al finalizar el tratamiento (T4) con CF; Dos pacientes se mantienen igual, dos aumentan nuevamente y uno disminuye.

Tabla 18. Resultados individuales de la TFSE en pacientes tratados con CF

Medición del Flujo Salival		Tiempo de la Muestra TFSE (ml/min)				
		T0	T1	T2	T3	T4
<b>Cloroquina</b>						
<b>Pacientes</b>	<b>1</b>	0,00	0,06	0,07	0,05	0,23
	<b>2</b>	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>3</b>	0,20	0,23	0,27	0,13	0,03
	<b>4</b>	0,19	0,20	0,27	0,27	0,40
	<b>5</b>	0,37	0,67	0,67	0,67	0,67
	<b>6</b>	0,40	1,00	0,40	0,53	0,53
Media	$T_i$	0,19	0,36	0,28	0,28	0,31
Error	$\epsilon$	0,07	0,16	0,10	0,11	0,11

## 6 Efecto de OB en la TFSNE y en la TFSE en cada sujeto

### 6.1 TFSNE

La Tabla 19 muestra los resultados individuales de la TFSNE en pacientes tratados con OB, en tiempo 1, 4 de 6 pacientes aumentaron levemente la tasa del FSNE, 2 se mantuvieron igual. En el tiempo 2, 2 pacientes no mostraron ningún cambio con respecto al tiempo 1, 2 pacientes disminuyeron TFSNE respecto al tiempo 1, y un solo paciente aumento; 2 de 6 pacientes en el tiempo 3 aumentaron su TFSNE. Con respecto al tiempo 4, 3 pacientes aumentaron los valores, 2 no mostraron ningún cambio y 1 disminuyó ubicándose con los mismos valores del tiempo control 0.

Tabla 19. Resultados individuales de la tasa de promedio FNSE en pacientes tratados con OB

Medición del Flujo Salival Oral Balance		Tiempo de la Muestra TFSNE (ml/min)				
		T0	T1	T2	T3	T4
Pacientes	7	0,00	0,02	0,03	0,03	0,05
	8	0,10	0,10	0,10	0,13	0,15
	9	0,03	0,03	0,01	0,03	0,03
	10	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01
	11	0,10	0,13	0,15	0,15	0,20
	12	0,01	0,03	0,03	0,03	0,03
Media	$\bar{I}_i$	0,04	0,06	0,06	0,07	0,08
Error	$\varepsilon$	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03

## 6.2 TFSE

En el tiempo 1, 5 pacientes aumentaron su TFSE con respecto al tiempo control 0 y solo 1 se mantuvo sin cambios. Para el tiempo 2, 3 pacientes disminuyeron la TFSE y 2 aumentaron con respecto al tiempo 1 y uno se mantuvo igual.

Para el tiempo 3, 4 pacientes mantienen los valores de la TFSE. En el tiempo 4, 4 pacientes continúan manteniendo sus valores, 1 aumenta y 1 disminuye la TFSE

Tabla 20. Resultados individuales de la tasa de FSE en pacientes tratados con OB

Medición del Flujo Salival <b>Oral Balance</b>		Tiempo de la Muestra TFSE (ml/min)				
		T0	T1	T2	T3	T4
<b>Pacientes</b>	<b>7</b>	0,10	0,13	0,07	0,07	0,07
	<b>8</b>	0,33	0,53	0,53	0,53	0,53
	<b>9</b>	0,07	0,07	0,01	0,07	0,05
	<b>10</b>	0,01	0,05	0,03	0,03	0,03
	<b>11</b>	0,20	0,47	0,53	0,53	0,56
	<b>12</b>	0,01	0,05	0,06	0,05	0,05
Media	$T_i$	0,12	0,22	0,21	0,21	0,22
Error	$\epsilon$	0,05	0,09	0,10	0,10	0,10

## 7 Efecto de Cloroquina Fosfato y de Oral Balance sobre las Alteraciones bucales

Las alteraciones observadas en la cavidad bucal de los pacientes diagnosticados con SS que conformaron ambos grupos se observaron en lengua, carrillos, paladar y labios. Estos hallazgos se evaluaron antes (tiempo 0) y posterior al tratamiento (tiempo 1, tiempo 2, tiempo 3, tiempo 4) de ambos medicamentos.

### 7.1 Lengua

Los hallazgos observados en lengua incluyeron los siguientes eritema, blanquecina, blanca /roja, fisuras, úlceras, atrofia papilar),

Tabla 21. Efecto de Cloroquina Fosfato sobre las Alteraciones de Lengua en Pacientes con Xerostomía Dignosticados con S.S

Efecto <b>C.F</b> en Alteraciones de Lengua	T0		T1		T2		T3		T4	
	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%
<b>Eritema</b>	3	50	1	16,7	0	0	0	0	0	0
<b>Blanquecina</b>	1	16,7	1	16,7	0	0	0	0	1	16,7
<b>Blanca / Roja</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fisuras</b>	1	16,7	1	16,7	0	0	1	16,7	0	0
<b>Úlceras</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Atrofia Papilar</b>	2	33,3	2	33,3	1	16,7	0	0	1	16,7



En el grupo de pacientes tratados con CF, como datos resaltantes se evidencian que en T0 un 50% de estos presentaron lengua eritematosa y el 33,3% atrofia papilar. En T1 se mantiene el % de atrofia papilar y disminuye el eritema a un 16,6%, al final del estudio se pudo demostrar que solo dos (2) alteraciones persistieron (Blanquecina y atrofia papilar) (Figura 6).

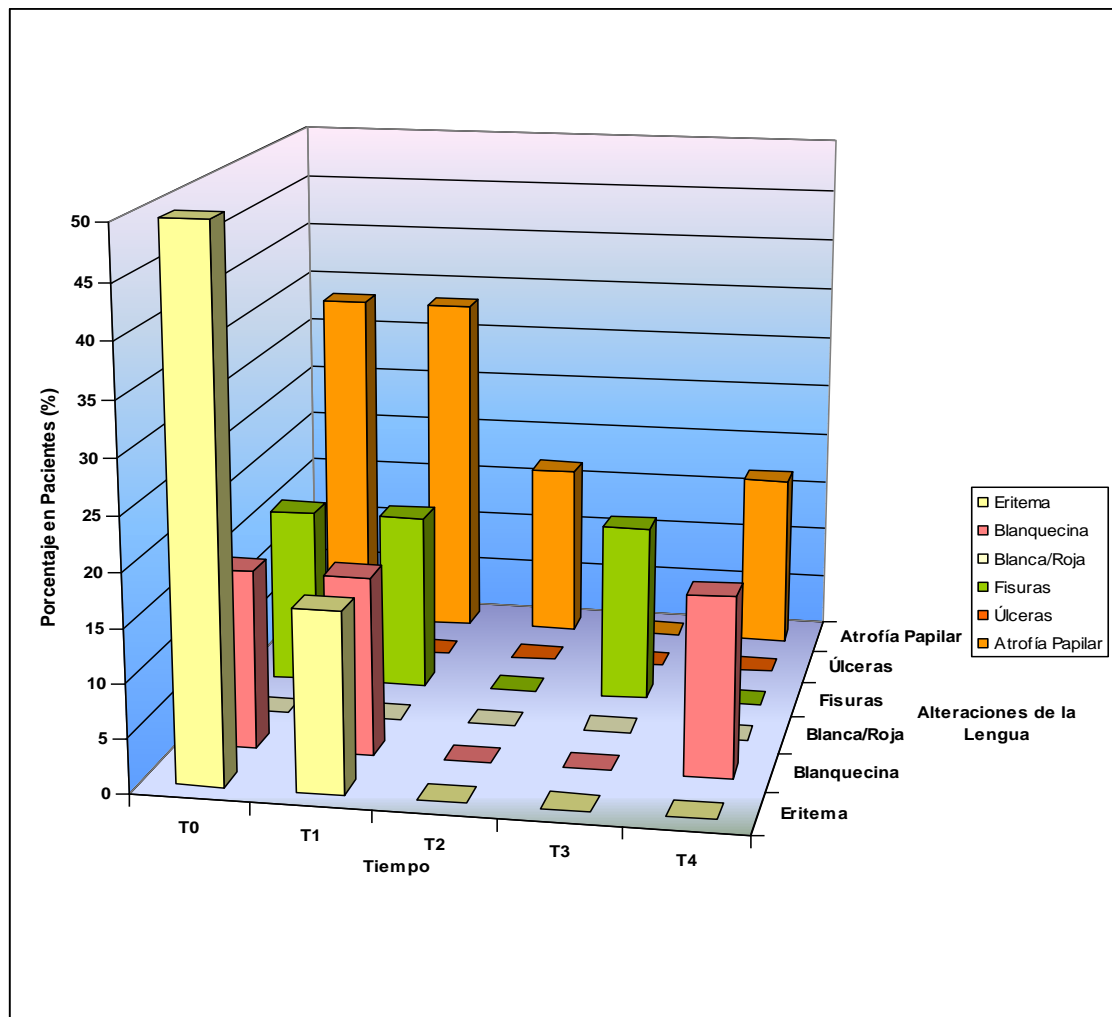


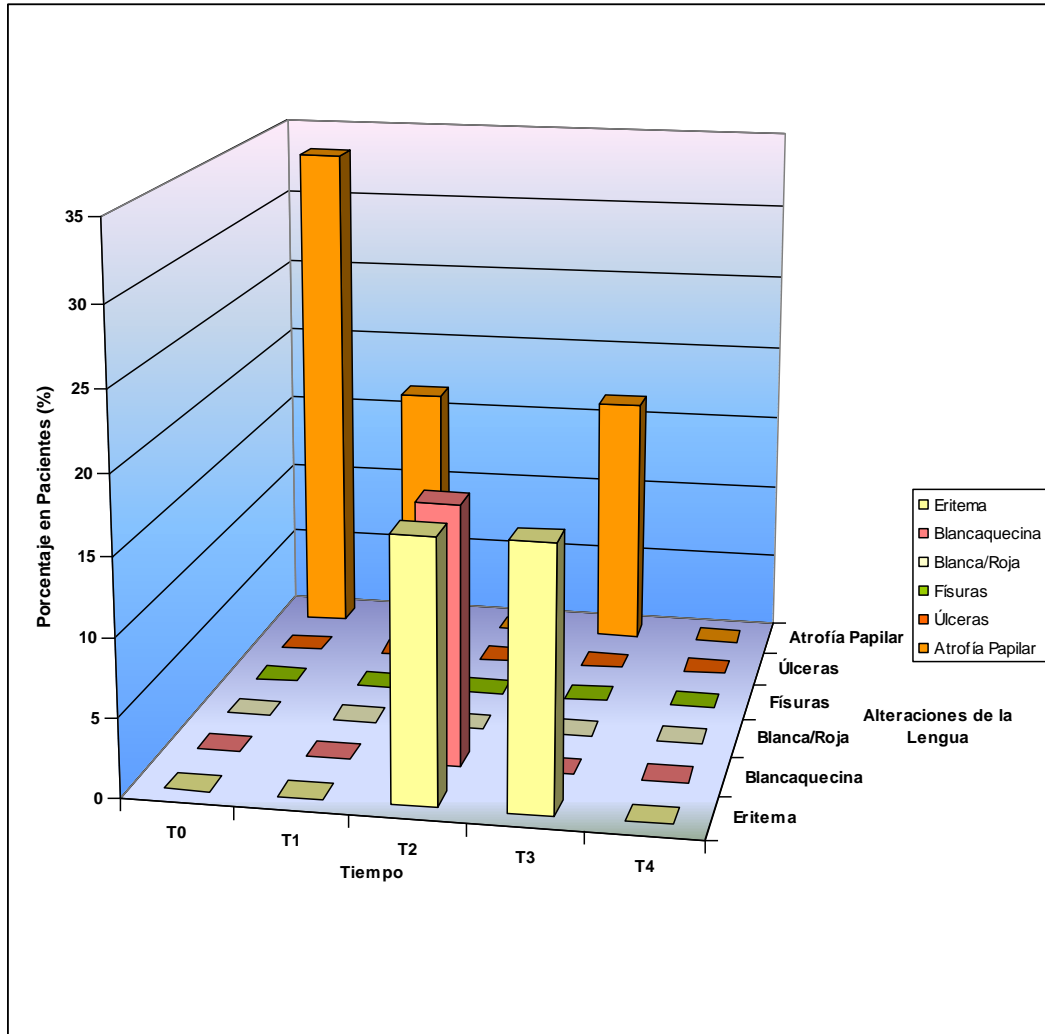
Figura 6. Efecto de la Cloroquina Fosfato en Alteraciones de la Lengua

La Figura 7 muestra las alteraciones de lengua que se observaron en el grupo control tratados con el gel OB. La atrofia papilar se presentó en un 33,3% como única alteración apreciada en T0. Posteriormente se disminuyó en T1 (16,6%) y aparecen alteraciones como blanquecina (16,6%) y eritema (16%). Se aprecia en T4 la ausencia de alteraciones en lengua pudiendo afirmar que el uso del gel OB contribuyó a esta condición en este grupo de pacientes.

Tabla 22. Efecto del Oral Balance sobre las Alteraciones de Lengua

Efecto <b>O.B</b> en Alteraciones de Lengua	T0		T1		T2		T3		T4	
	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%
Eritema	0	0	0	0	1	16,7	1	16,7	0	0
Blanquecina	0	0	0	0	1	16,7	0	0	0	0
Blanca / Roja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fisuras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Úlceras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrofia Papilar	2	33,3	1	16,7	0	0	1	16,7	0	0

Figura 7. Efecto del Oral Balance en Alteraciones de la Lengua



## 7.2 Paladar

En paladar se pudo evaluar la presencia o ausencia de fisuras, eritema y úlceras. En la siguiente Figura 8. Se ilustra el porcentaje de pacientes que mostraron las alteraciones de estos hallazgos antes (T0) y durante los efectos de cloroquina fosfato (T1,T2,T3,T4). Estos resultados permiten afirmar que solo se presento una alteración en paladar "Eritema" cuyo

comportamiento se estableció de la siguiente forma: en T0 en un 50%, T1: 33,3%, T2: ausente, T3 y T4: 16,7%.

Tabla 23. Efecto de Cloroquina Fosfato sobre las Alteraciones de Paladar en Pacientes con Xerostomía Diagnosticados con S. S

Efecto C.F en Alteraciones del Paladar	T0		T1		T2		T3		T4	
	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%
Eritema	3	50	2	33,3	0	0	1	16,7	1	16,7
Fisuras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Úlceras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

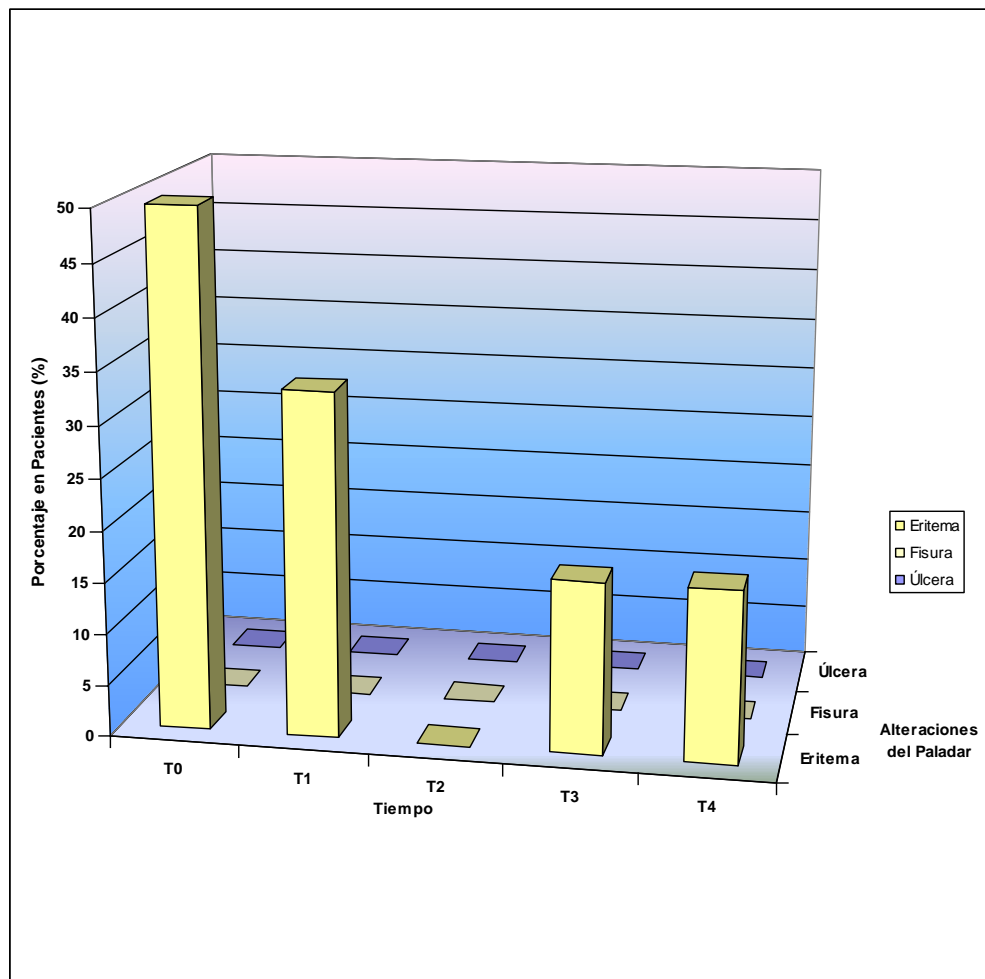


Figura 8. Efecto de la Cloroquina Fosfato en Alteraciones del Paladar del Grupo de Pacientes con S.S

De igual forma la Figura 9. muestra las alteraciones de paladar en el grupo control tratados con el gel OB, esta resalta que la única alteración observada también fue “Eritema”, la cual estaba ausente en todos los pacientes en el T0, pero posteriormente se desarrollo en el T1 (16,6%), T2(33,3%), y T3(16,6%), para el T4 no se evidenció eritema en paladar en ningún paciente.

Tabla 24. Efecto de Oral Balance sobre las Alteraciones de Paladar en Pacientes con Xerostomía Diagnosticados con SS

Efecto <b>O.B</b> en Alteraciones del <b>Paladar</b>	T0		T1		T2		T3		T4	
	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%
Eritema	0	0	1	16,7	2	33,3	1	16,7	0	0
Fisuras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Úlceras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

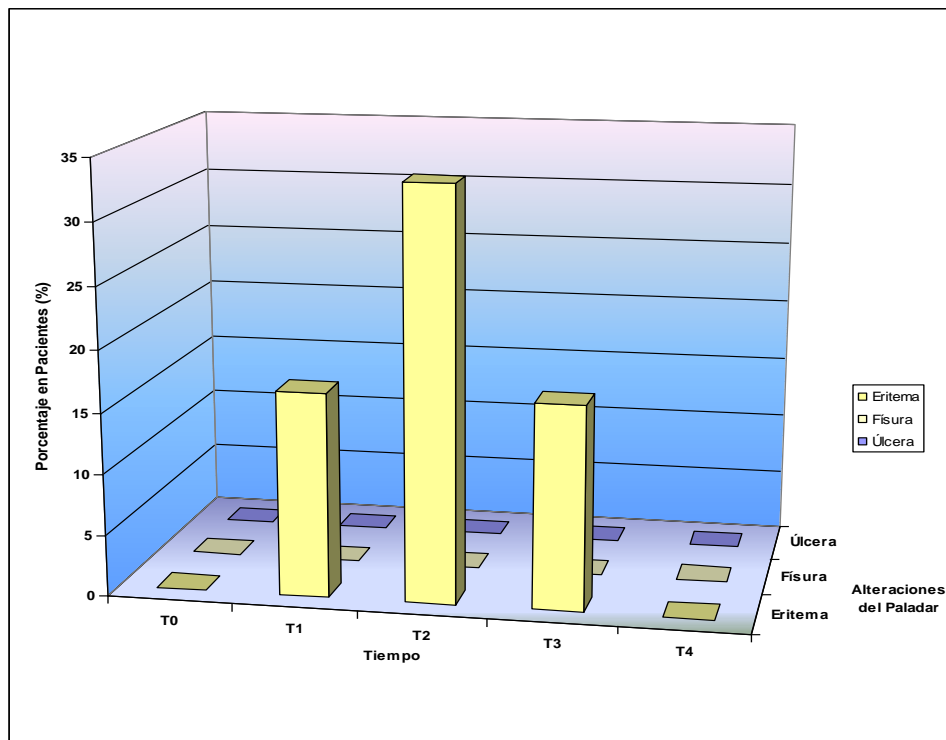


Figura 9. Efecto del Oral Balance en Alteraciones del Paladar del Grupo de Pacientes con S.S

### **7.3 Labios**

Con respecto a los labios dentro de las alteraciones que se evaluaron en ambos grupos fueron las siguientes: Eritema, palidez, rugosidades, resequedad, fisuras y úlceras.

Para el grupo tratado con CF se evidencia que antes de la ingesta del medicamento(T0) la palidez de los labios conformó un 83,3%, seguida de resequedad en 66,6% y fisuras que se caracterizaron en 66.6%, las rugosidades también se establecieron significativas en un 50% de los pacientes, las úlceras solo se destacaron en un 16,6% (Fig 10) . Para T1 estas características tienden ha disminuir particularmente para las alteraciones de palidez, resequedad y fisuras, ya que las rugosidades aumentaron al 66,6 % y se mantuvo el porcentaje de las úlceras. Al finalizar (T4) el estudio, en este grupo de pacientes se registró que las siguientes alteraciones: palidez, rugosidades, resequedad y fisuras persistieron en los labios en un 33,3%.

Tabla 25. Efecto de Cloroquina Fosfato sobre las Alteraciones de Labios en Pacientes con Xerostomía Diagnosticados con S. S

Efecto C.F en Alteraciones de Labio	T0		T1		T2		T3		T4	
	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%
Eritema	0	0	0	0	1	16,7	0	0	1	16,7
Palidez	5	83,3	3	50	4	66,7	2	33,3	2	33,3
Rugosos	3	50	4	66,7	4	66,7	2	33,3	2	33,3
Resecos	4	66,7	3	50	3	50	2	33,3	2	33,3
Fisuras	4	66,7	2	33,3	2	33,3	2	33,3	2	33,3
Úlceras	1	16,7	1	16,7	0	0	0	0	0	0

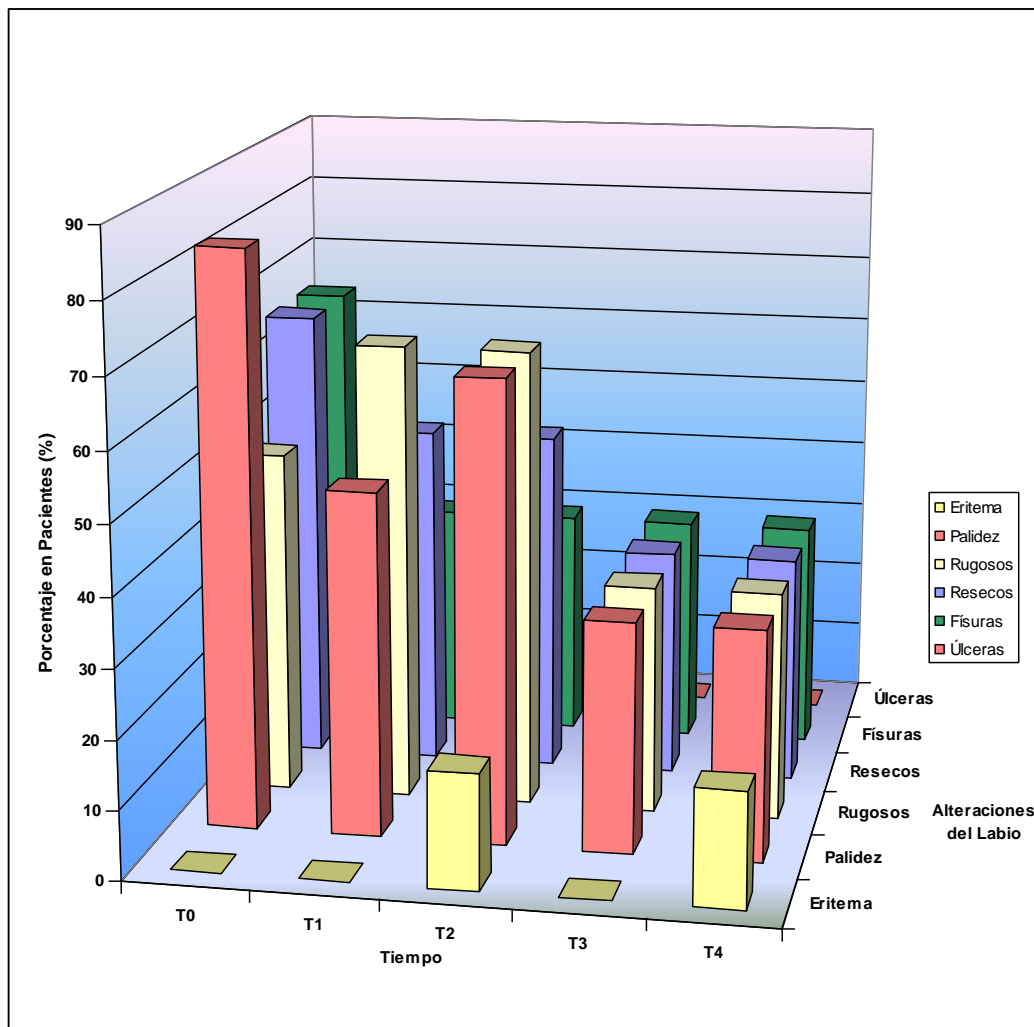


Figura 10. Efecto de la Cloroquina Fosfato en Alteraciones del Labio

Para el grupo control las alteraciones de labio se ilustran en la Figura 11. La palidez y fisuras (66,6%) conformaron las características más comunes halladas en el T0, seguidas de rugosidades y resequead de labios(50%), las úlceras solo se presentaron en un 16,6%.. Durante el transcurso del tratamiento se disminuyó la frecuencia de las alteraciones. Para el T4 solo en un 16,6% de los pacientes presentaban palidez, rugosidades y resequead.

Tabla 26. Efecto del Oral Balance sobre las Alteraciones de Labio

Efecto O.B en Alteraciones de Labio	T0		T1		T2		T3		T4	
	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%
<b>Eritema</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Palidez</b>	4	66,7	3	50	2	33,3	2	33,3	1	16,7
<b>Rugosos</b>	3	50	2	33,3	1	16,7	1	16,7	1	16,7
<b>Resecos</b>	3	50	3	50	3	50	1	16,7	1	16,7
<b>Fisuras</b>	4	66,7	4	66,7	1	16,7	1	16,7	0	0
<b>Úlceras</b>	1	16,7	0	0	0	0	0	0	0	0



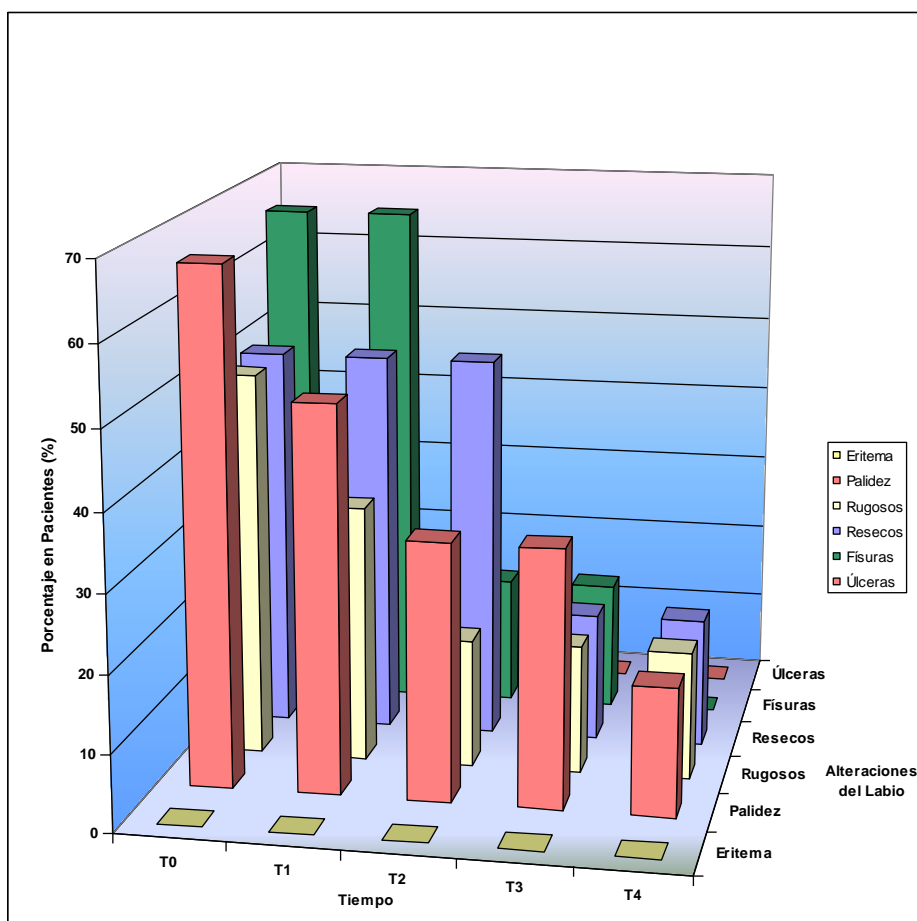


Figura 11. Efecto del Oral Balance en Alteraciones del Labio

#### 7.4 Mucosa Bucal

Con respecto a la mucosa bucal, se observó en el grupo de pacientes tratados con CF, la palidez de la mucosa en T0 se ubicó en un 83,3% es decir en 5 de u total de 6 pacientes. La característica de “rugosa” se presentó en un 33,3% (2 pacientes) y solo un paciente presentó fisuras. Al finalizar el estudio solamente la palidez de la mucosa bucal persistió en un paciente (16,6%).

Tabla 27. Efecto de Cloroquina Fosfato sobre las Alteraciones de la Mucosa Bucal en Pacientes con Xerostomía Diagnosticados con S. S

Efecto C.F en Alteraciones de la Mucosa Bucal	T0		T1		T2		T3		T4	
	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%
Eritema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Palidez	5	83,3	3	50	1	16,7	0	0	1	16,7
Reseca	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fisuras	1	16,7	1	16,7	0	0	0	0	0	0
Úlceras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rugosas	2	33,3	2	33,3	1	16,7	0	0	0	0

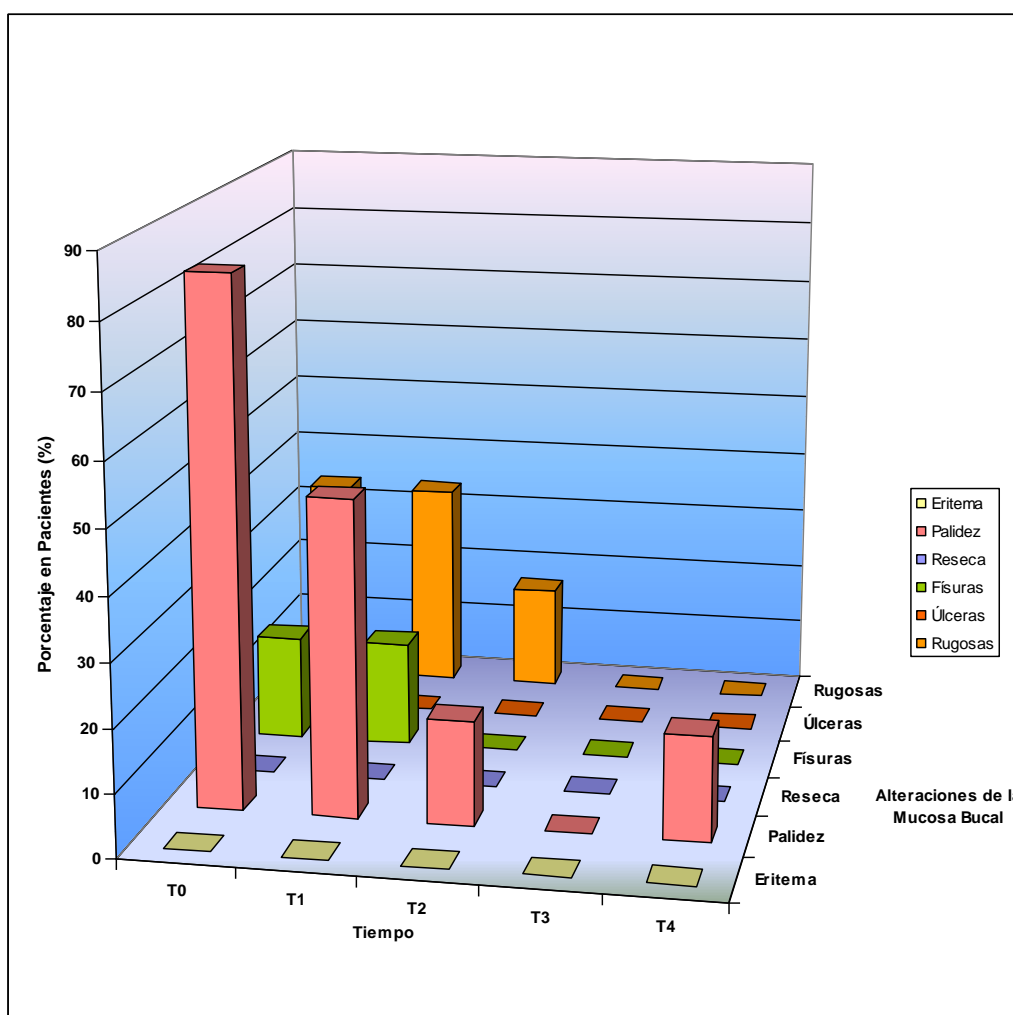


Figura 12. Efecto de la Cloroquina Fosfato en Alteraciones de la Mucosa Bucal del Grupo de Pacientes con S.S

En el grupo control, en las alteraciones observadas de mucosa bucal “el eritema” es la alteración más frecuentemente encontrada (50%) durante el T0 (Figura 13). También se presentó en el T0 palidez (1 paciente), fisuras (1 paciente), úlceras (1 paciente). Para el T4 estas alteraciones no se observaron, solo eritema persistió en un solo paciente.

Tabla 28. Efecto del Oral Balance sobre las Alteraciones de la Mucosa Bucal en Pacientes con Xerostomía Diagnosticados con S. S

Efecto <b>O.B</b> en Alteraciones de la <b>Mucosa Bucal</b>	T0		T1		T2		T3		T4	
	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%	# P	%
<b>Eritema</b>	3	50	2	33,3	1	16,7	1	16,7	1	16,7
<b>Palidez</b>	1	16,7	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Reseca</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fisuras</b>	1	16,7	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Úlceras</b>	1	16,7	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Rugosas</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

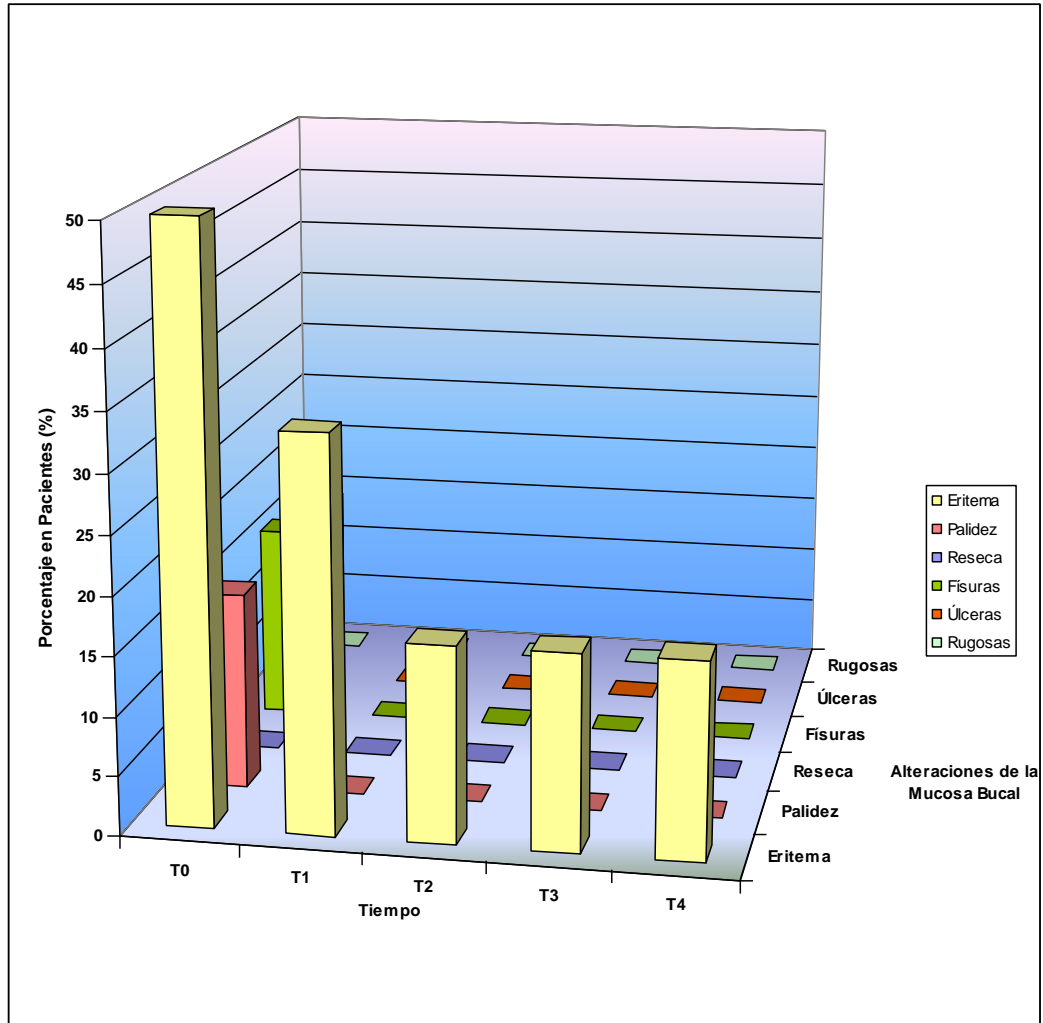


Figura 13. Efecto del Oral Balance en Alteraciones de la Mucosa Bucal del Grupo de Pacientes con S.S

## 8 Análisis estadístico

### 8.1 Análisis del efecto de CF y de OB en el FSNE y FSE en pacientes diagnosticados con SS

Los pacientes (6 sujetos) tratados con CF en el T0 es decir antes del inicio del tratamiento presentaron un promedio de FSNE de

0,06 ± 0.02 ml/min, al finalizar el tratamiento (T4) a una dosis diaria de 6 mg/Kg/día los pacientes aumentaron sus valores a 0.15 ± 0.07 ml/min, es decir más del doble de su condición inicial. En el FSE el promedio se ubico en T0 en 0.19 ± 0.07 ml/min incrementándose a 0.31 ± 0.11 ml/min, es decir hubo un incremento. El grupo control (6 sujetos) a los cuales se les suministró OB demostraron un promedio FSNE de 0.04 ± 0.02 ml/min el cual en el T4 se incrementa a 0.08 ± 0.03 ml/min, con respecto al FSE en estado de pre-dosis (T0) su promedio fue de 0.12 ± 0.05 ml/min y al terminar el tratamiento se aumentó a 0.22 ± 0.10 ml/min.

Al compararse estadísticamente el FSNE ( $P= 0.1904$ ) y FSE ( $P= 0.2727$ ) de ambos tratamientos CF Vs OB, a pesar de que el flujo salival, tanto estimulado como no estimulado fue mayor en pacientes tratados con CF (FSNE:0.15 ± 0.07 ml/min; FSE 0.31 ± 0.11 ml/min) que en pacientes tratados con OB (FSNE:0.08 ± 0.03 ml/min; FSE 0.22 ± 0.10 ml/min), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

También se analizaron ambos grupos por separado, donde en el grupo de pacientes tratados con Cloroquina Fosfato (CF), no se observaron diferencias significativas en el FSE al ser comparado

con el T0 sin embargo en el FSNE solo en el tiempo T2 (15 días de tratamiento) se presentaron diferencias significativas ( $P=0.0407$ ). Por otra parte, los pacientes tratados con OB presentaron significativamente ( $P<0.05$ ) mayor FSNE después de recibir el tratamiento, y esta diferencia fue mayor al final del tratamiento; mientras que el FSE fue significativamente ( $P=0.0409$ ) mayor solo a los 15 días de iniciar el tratamiento.

Hasta el presente, no existe un tratamiento curativo definitivo para el SS, por lo tanto el tratamiento debe ser orientado para aliviar los síntomas y signos de la sequedad bucal y ocular, previniendo todas aquellas complicaciones bucales y sistémicas que puedan desarrollarse en el transcurso de esta enfermedad (Sreebny, 2000; Atkinson y Baum, 2001; Khurshudian, 2003). Sin embargo, se han empleado terapias sistémicas y/ o estimulación local. La mayoría de los estudios clínicos en pacientes con SS utilizan tratamientos sistémicos con el objeto de estimular el parénquima glandular remanente para mejorar o restaurar el flujo salival, gran parte de ellos, han empleado HCL de pilocarpina, en forma de comprimidos y/o cápsulas a una dosis de 2,5 mg o 5 mg cuatro veces al día, obteniéndose incrementos estadísticamente significativos en la tasa de TFSE y en la tasa de TFSNE (Epstein y col., 1983; Fox y col., 1986; Fox y col., 1991; Rhodus, 1997; Vivino y col., 1999). El HCL pilocarpina es una sustancia parasimpaticomimética al igual que el ANT, bromexina, betanecol, y piridostigmina las cuales actúan a nivel de los receptores muscarínicos en la membrana acinar. Existe solo un estudio donde utilizaron gotas oftálmicas

de solución de HCL de pilocarpina por vía oral ( Rhodus y col., 1991), dichos resultados demostraron un incremento estadísticamente significativo de la tasa de FSNE y FSE. Entre los efectos colaterales más prominentes observados por el uso de HCL de pilocarpina se mencionan alteraciones del sistema cardiovascular, gastrointestinal y pulmonar (Rhodus, 1997; Vivino y col., 1999).

Otra de la terapias sistémicas aplicadas describen el uso de ANT comercialmente conocido como Sialor, el cual ha demostrado la efectividad para estimular el flujo salival en pacientes con xerostomía asociada al SS ( Epstein y col., 1983; Santos y col.,1999). El ANT en dosis de 25 mg tres veces al día ha logrado aumentar la tasa de flujo salival en algunos casos de 0.8 ml/15 min a 2.0 ml/15 min (Epstein y col., 1983), pero sus efectos secundarios gastrointestinales como flatulencia, dolores abdominales y estreñimiento son frecuentemente una desventaja en la prescripción de esta droga (Epstein y col., 1983; Fossaluzza y col., 1983; Santos y col., 1999).

Por otra parte, Daiichi Pharmaceutical Corporation (2000) formula y comercializa una innovadora droga parasimpaticomimetica basada en HCL de cevimeline (comercialmente"evoxac"), demostrando ser tan eficaz como las



anteriores y con menores efectos colaterales, para lo cual previamente fue probada en tres estudios aleatorios-controlados con placebo, aplicando el “test de Mejoría Global”, comprobando que dosis de 30 mg tres veces al día mejoraban los signos y síntomas de sequedad bucal significativamente al ser comparado con el grupo placebo, en aquellos pacientes que recibieron dosis de 15 mg tres veces al día no hubo diferencias significativas con respecto al grupo control.

Recientemente, otros investigadores, han probado otro tipo de droga, fármacos inmunomoduladores y/o antiinflamatorios como son INT- $\alpha$  (Ship y col., 1999; Shiosawa S. Y col., 1998); hidroxicloroquina( Kruize y col., 1993; Fox y col., 1996); prednisolona (Izumi y col., 1998). Dentro de los cuales se distinguen los resultados obtenidos con el uso del INT- $\alpha$  (Shiosawa S. y col., 1993; Shiosawa K. y col., 1994; Shiosawa S. y col., 1998; Ship y col., 1999; Khurshudian y col., 2003). Altas dosis de INT- $\alpha$  administradas en pacientes con SS por la vía I.M.(  $1 \times 10^6$  UI/día) o por vía parenteral ( $3 \times 10^6$  UI tres veces por semana) ha permitido obtener mayor incremento tanto del flujo salival como del lagrimal (Shiosawa S y col.,1993; Ferraccioli y col., 1996). Otros estudios han utilizado dosis de INT- $\alpha$  en presentación de óvulos de 150 UI administrados por

vía oral tres veces al día demostrando su eficacia usando la Escala Visual Analógica (EVA) ( Ship y col., 1999; Khurshudian, 2003). Posteriormente, Khurshudian (2003), al aplicar INT- $\alpha$  y placebo a un grupo de 12 pacientes con SS, demostró el aumento de la TFSNE y de la TFSE en el grupo de pacientes tratados con óvulos de INT- $\alpha$  de 150 UI tres veces al día , lo cual fue estadísticamente significativo al compararlo con los resultados del grupo placebo. A pesar de lo prometedor del INT- $\alpha$  en pacientes con SS, se esperan más estudios que demuestren su efecto benéfico y más aún, el costo real que demandaría este tipo de tratamiento.

Se conoce que la CF al igual que la OH-C han sido utilizadas ampliamente como tratamiento antimalárico, amebiasis extraintestinal y en otros desordenes inmunológicos como AR y LES (Suarez-Almador y col., 2000), sin embargo, la OH-C sí ha sido evaluada en pocos estudios en pacientes con SS, donde se demuestra una mejoría de los síntomas bucales y oculares a una dosis de 6-7mg/kg/día ( Lankhapal y col., 1985; Fox y col., 1996), por otra parte, los resultados son controversiales ya que otros estudios no han demostrado resultados efectivos en lo que respecta a la mejoría de los síntomas y signos de resequead bucal (Kruize y col., 1993; Ferraccioli y col., 1996).

En el presente trabajo, se utiliza por primera vez la CF para el tratamiento de pacientes diagnosticados con SS, de igual forma, en Venezuela es el primer estudio que utiliza un grupo control en la prueba de medicamentos en pacientes con xerostomía asociada al SS lo cual nos proporciona mayor confiabilidad en este tipo de investigaciones. Se medicaron seis pacientes con CF a una dosis de 6 mg/kg/día, estos fueron comparados con un grupo control al cual se les administró el gel OB. Este ensayo clínico permitió apreciar la efectividad de la droga sobre la funcionalidad glandular, mediante evaluación sialométrica tanto en la TFSNE como de la TFSE, expresado en ml/min. Se pudo observar en el grupo de pacientes tratados con CF, aumentó del promedio de la TFSNE de  $0,06 \pm 0.02$  ml/min (T0), a  $0.15 \pm 0.07$  ml/min (T4), es decir más del doble de su condición inicial. En la TFSE el promedio se incrementó de  $0.19 \pm 0.07$  ml/min (T0) a  $0.31 \pm 0.11$  ml/min (T4), sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otra parte, al evaluar el comportamiento del grupo control se evidenció un patrón similar donde se noto un ligero aumento en la TFSNE ( de  $0.04 \pm 0.02$  ml/min a  $0.08 \pm 0.03$  ml/min), y en la TFSE (de  $0.12 \pm 0.05$  ml/min a  $0.22 \pm 0.10$  ml/min). Cuando se compararon los resultados producidos por ambos fármacos las diferencias

observadas no fueron diferentes estadísticamente, lo que nos permitiría especular un efecto placebo en ambas drogas.

Los resultados observados con oral balance son similares a los reportados por Rhodus y Bereuter (2000) donde al utilizar un humectante bucal (Optimoist) en pacientes con xerostomía asociada a SS y post- radiación halló que el flujo salival total no estimulado se incremento ligeramente de  $0.1150 \pm 0.02$  ml/min a  $0.2373 \pm 0.09$  ml/min. Sin embargo, estos resultados no son significativos.

Actualmente se conoce el, mecanismo de acción antipalúdica de la CF y de la OH-C el cual genera un efecto tanto inmunitario como antiinflamatorio, sin embargo, no existe en la literatura descripción del mecanismo de acción inmunomodulador y/o antiinflamatorio de estas drogas en pacientes con SS. Se presume que la acción antiinflamatoria de la CF mejora la sialoadenitis linfocítica del parénquima glandular que se presenta en el SS, produciendo un mejor microambiente fisiológico para la producción de saliva, observándose por lo tanto un incremento del flujo salival en estos pacientes. Tanto la CF como OH-C disminuyen la estimulación de las células T CD4+ autoinmunitarias, liberación de citoquinas, a partir de monocitos estimulados; Inhibición de la producción de anticuerpos, y la

replicación de los virus. Por otra parte, se ha demostrado que disminuye la quimiotaxis leucocitaria, estabiliza las membranas lisosómicas e inhibe la síntesis de ADN y de ARN, uno o más de estos efectos pueden ser relevantes como acción antiinflamatoria (Cutler, 1993; Fox, 1993; Katzung 1998). Ciertas pruebas que estudiaron el efecto de OH-C en pacientes diagnosticados con SS realizaron un seguimiento serológico y bioquímico de los cambios ocurridos en los sujetos tratados con esta droga. Thisler y col., (1999) encontraron después de 12 meses de tratamiento con OH-C, en una dosis de 200 mg/día, disminución de la concentración de IL6 en saliva, disminución de la concentración de AH en suero, disminución del promedio de sedimentación eritrocítica, gammaglobulinas y proteína C reactiva. Lankhapal y col., (1985) observaron disminución del promedio de sedimentación eritrocítica, niveles de gamma globulina y aumentó de la concentración de hemoglobina. En otro estudio similar, se obtuvo una disminución significativa del promedio de sedimentación eritrocítica, IgG, y un incremento del valor de hemoglobina en suero (Fox y col., 1988). Por el contrario, Fox y col., (1996) demostraron la mejoría de los valores promedio de sedimentación eritrocítica, los niveles de IgG, los síntomas bucales a una dosis de 6 mg/Kg/día de hidroxicloroquina por un periodo de dos años aprox. Así mismo,

observaron un aumento en la tasa de flujo salival de un 80% de los pacientes tratados. A pesar de que la CF es una droga antipalúdica al igual que la OH-C con efecto inmunomodulador y/o antiinflamatorio, no existen estudios reportados en la literatura donde se utilice la CF y se midan sus efectos serológicos en pacientes diagnosticados con SS. En el presente estudio, no se evaluaron los efectos de CF a nivel serológico o inmunológico debido al poco alcance económico de los pacientes, por lo tanto se propone que futuras investigaciones puedan aportar resultados serológicos que permitan conocer el efecto o comportamiento de la CF en los pacientes con xerostomía asociado al SS.

Con respecto a las alteraciones de la mucosa bucal se observó una mejoría en tejidos blandos localizados en paladar, lengua, labios y carrillos en los sujetos durante el tratamiento con CF. Específicamente en lengua se produjo una mejoría del eritema e 100% de los pacientes que lo presentaron al inicio de este estudio, de la misma manera, en los que presentaron alteración en paladar. Con respecto a los labios la palidez mejoró en un 80% de los pacientes diagnosticados con esta alteración. La resequedad labial y las fisuras observadas en el T0 persistieron en el 50% de los pacientes al terminar el tratamiento. En

mucosa bucal la palidez mejoró a través del tiempo en un 80% de los sujetos, solo en un paciente se mantuvo igual. Una variedad de ensayos clínicos han demostrado la mejoría en cuanto a síntomas y signos bucales de pacientes con xerostomía asociados a el SS (Lankhapal y col., 1985; Fox y col., 1996 ;Vivino y col., 1999;Rhodus y Bereuter, 2000), recientes estudios han aplicado “La Escala Visual Analógica” la cual es un cuestionario predeterminado que permite valorar los síntomas de sequedad bucal y ocular en los sujetos con esta patología (Ship y col., 1999; Vivino y col., 1999; Khurshudian y col., 2003). En el presente estudio se evaluaron los síntomas de los pacientes con un cuestionario predeterminado el cual fue aplicado en sus controles respectivos permitiendo de esta manera observar que el 66,7% de los pacientes tratados con CF refirieron mejoría en cuanto a sus síntomas bucales, lo cual puede atribuirse al ligero aumento en la tasa de flujo salival tanto estimulado como no estimulado, aunque no fue estadísticamente significativo.

Dentro de los síntomas extrabucales, tales como las artralgias y mialgias, el 100% de los pacientes diagnosticados con SSS y 2 de los sujetos con SSP refirieron mejoría en sus síntomas. Este hallazgo también es reportado por Fox y col., (1996) y por Ostuni y col., (1996) al usar hidroxiclороquina en pacientes con SS.

Con respecto a los efectos adversos descritos en la literatura por el uso de CF (Katzung, 1998; Rangel, 2001), estos se presentaron a nivel gastrointestinal en forma leve y a nivel cutáneo, particularmente en este estudio un solo paciente refirió cólicos y otro sujeto presentó rash y prurito cutáneo,. No obstante, a pesar que en la literatura se señala el prurito como efecto secundario por el uso de esta droga este se presenta con más frecuencia en pacientes de raza negra (Goodman, 1996; Katzung, 1998); en esta investigación se presentó en un sujeto de raza blanca, pudiendo relacionarse a factores genéticos y ambientales. Al comparar los efectos colaterales que se han producido por el efecto de fármacos como HCL de pilocarpina y ANT, los cuales han sido los medicamentos principalmente utilizados como tratamiento de la xerostomía asociada a SS, se puede evidenciar una mayor frecuencia de efectos colaterales propios de este tipo de drogas (Epstein y col.,1983; Epstein y col.,1992; Santos y col., 1999). Particularmente, en el estudio realizado por Santos y col., (1999) se observó que de un total de 11 pacientes tratados con ANT el 70% de estos, mostraron efectos colaterales gastrointestinales, 20% redujeron la dosis a 50 mg diarios y un paciente (10%) fue excluido por trastornos gastrointestinales severos. Los efectos secundarios observados en el presente estudio fueron leves, los cuales desaparecieron al



suspender el medicamento, esto confirma que la CF es un fármaco seguro si lo comparamos con los efectos colaterales que pudiera producir los fármacos usados en los estudios anteriormente mencionados.

Como marco referencial del efecto de esta molécula, no existen estudios anteriores donde se evalúe el efecto de CF ni del gel OB en la TFSNE y en la TFSE de pacientes diagnosticados con SS, en nuestro país no existe disponibilidad de investigaciones o pruebas experimentales que reseñen similitud con este estudio utilizando estos fármacos, siendo de esta forma, tesis exploradora inicial de este campo de conocimientos. El gel OB fue seleccionado para ser utilizado en el grupo control por ofrecer excelentes propiedades físicas y químicas, este fue muy bien tolerado por dichos pacientes en cuanto a su olor, sabor y textura. Actualmente existe una variedad de sustitutos salivales los cuales se convierten en una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes donde no se obtiene una respuesta adecuada ante el uso de fármacos sistémicos que estimulen el flujo salival. Los sustitutos de saliva generalmente están constituidos a base de carboximetilcelulosa o hidroximetilcelulosa los cuales no son bien tolerados por su alta viscosidad, falta de retentividad, olor y sabor no agradable (

Foster y col., 1994; Rhodus, 2000). Estudios recientes reportan el uso de humectantes bucales comercializados (Optimoist) para mejorar el flujo salival logrando restablecer los signos y síntomas de xerostomía (Rhodus y Bereuter, 2000), inclusive este humectante comercializado (Optimoist) permitió un alivio superior y más duradero que el agua cuando fue utilizado en pacientes con xerostomía asociada al SS (Rhodus y Bereuter,1997). Desdichadamente en el país no existe disponibilidad de ninguno de estos lubricantes y tampoco de estimulantes sistémicos que ayuden a mejorar las condiciones de sequedad bucal que padecen los pacientes diagnosticados con esta patología, es motivo por el cual en nuestro estudio controlado (estudio piloto) se utilizaron estos fármacos para dar a conocer los efectos clínicos que se produjeron contribuyendo de esta manera a promover la inquietud de la búsqueda de alternativas de tratamiento.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente estudio, se concluye y seguidamente se recomienda lo siguiente:

- El uso de CF a una dosis de 6mg/kg/día produjo un ligero aumento de la TFSNE y de la TFSE en pacientes con xerostomía inducida por el SS, el cual no fue estadísticamente significativo al ser comparado con el grupo control
- El ligero aumento de la TFSNE y de la TFSE que produjo la CF permitió mejorar los signos y síntomas de sequedad bucal en los tejidos blandos bucales específicamente en labios, paladar, carrillos y lengua de los pacientes estudiados
- Los efectos antiinflamatorios propios de esta droga se evidenciaron mejorando la sintomatología de artralgias y mialgias en los pacientes con esta patología
- La alternativa de tratamiento con CF ofrece a los pacientes menor efectos colaterales que otras drogas parasimpaticomiméticas frecuentemente usadas

- Se recomienda realizar estudios controlados donde se evalué el efecto de CF en la serología de los pacientes
- Efectuar un estudio comparativo del efecto de CF en pacientes con xerostomía diagnosticados con SSP y con SSS

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Abramovich A. Embriología de la región maxilofacial. 1997. Tercera edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires/Argentina.
- 2) Acevedo A.M., Escalona L.A. and Rivera H. Prevalence of Dry Mouth Symptoms among dental school patients. 1996 J Dent Res. (abstracts). 312.
- 3) Aguirre A. Recognizing and managing the oral clues that point to Sjögren's syndrome. (1997). Disponible en: [www.Medscape/WomensHealth/journal](http://www.Medscape/WomensHealth/journal).
- 4) Ahmed S., Pénales E., Talal N.,. Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases: mechanisms of sex hormone action. 1985. Am J. Pathol. 121: 531-51.
- 5) Alexander E. Inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects. 1987. 102-125. Eds. N talal, H Moutsopoulos and Kassan S, Springer-Verlag, Berlin.
- 6) Arey L. B. Anatomía del desarrollo, embriología. 1958. Ediciones Vázquez, Buenos Aires/Argentina.

- 7) Asmussen K, Andersen V, Bendixen G. A new model for classification of disease manifestation in primary Sjögren's syndrome : evaluation in a retrospective long-term study. J Int Med. 1996. 239:475-482.
- 8) Atkinson J y Baum B. Salivary enhancement: current status and future therapies. 2001. Disponible en: [www.nidr.nih.gov/news/consensus/jane-atkinson.1-20](http://www.nidr.nih.gov/news/consensus/jane-atkinson.1-20).
- 9) Atkinson J y Fox P Sjögren's syndrome: oral and dental considerations. JADA. 1993. 91: 838-845.
- 10) Bacman S, Sterin B, Camusso J, y col. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol. 1996.104:454-9.
- 11) Baum B. Principles of secretion. Ann N Y Acad Sci.1993.17-21.
- 12) Bharskar S, Histología y embriología bucal. 1983. 10<sup>th</sup> ed W.B. Saunders Company. Phyladelphia.
- 13) Bianucci G., Campana G., Bongi S., Cstagnoli A., Passigli G. Esperienze cliniche sul trattamento della xerosomia della xeroftalmina non iatrogene il tritioparametossifenilpropene. Clin Ter. 1984. 109: 417-27.

- 14) Bejerrum Kirsten B.. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta ophthalmol Scand.* 1997. 75: 281-286.
- 15) Bejerrum Kirsten B. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta ophthalmol Scand.* 1996.74: 436-441.
- 16) Butt G.M. Drug-induced xerostomía. *J Can Dent Assn.* 1991. 57: 391-93.
- 17) Bloch K., Buchanan W., Wohl M., Bunim J. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965. 44:187-231.
- 18) Calman H., Reifman S., Sjögren syndrome: report of a case. *Oral Surg.* 1966. 21: 158-162.
- 19) Castro-Poltronieri A y Alarcon –Segovia D. Articular manifestations of Sjögren syndrome. *J Rheumatol.* 1983. 10:485-488.
- 20) Chaudhry A., Cutier L., Yamane G., Satchidanand S., Labia G., Sunderraj M. Light and ultrastructural features of lymphoepithelial lesions of the salivary glands in Mikulie's disease. *J Pathol.* 1986.146: 239-50.

- 21) Chisholm, D., Mason D., Labial salivary gland biopsy in Sjögren Syndrome disease. *J Clin pathol.* 1968. 21: 656-660.
- 22) Coll J., Porta M., Rubiés-Prat J., Gutierrez-Cebollada J., Santiago T. Sjögren syndrome: a stepwise approach to the use of diagnostic test. *Ann Rheum Dis.* 1992. 51: 607-610.
- 23) Crockard AD, Treacy MT, Droogan AG, McNeill T, Hawkins S. Transient immunomodulation by intravenous methylprednisolone treatment of multiple sclerosis.. *Multiple Sclerosis.* 1995. 1:20-24.
- 24) Cutler D Possible mechanisms of action of antimalarials in in rheumatic disease. *Agents Actions Supply.* 1993. 44:139-143.
- 25) Crockett D.. Xerostomía the missing diagnosis. *Aust reliant Dent Journal.* 1993.38: (2): 114-8.
- 26) Dang H, Humphreys-Beher M, Masago R, Aiba-Masago S, Talal N. Disregulation of apoptosis in epithelial cells and lymphocytes in Sjögren`s syndrome. Invited lecture VII international symposium on Sjögren`s syndrome. Venice, Italy, Diciembre 1999.



- 27) Dardick I., van Nostrand AWP, Rippstein P., Skimming L., Hoppe D., Dirkee SH Characterization of epimyoeptithelial islands in benign lymphoepithelial lesions of major salivary gland: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Head and Neck surg.* 1988. 10: 168-78.
- 28) Deutsch M. The use of pilocarpine hydrochloride to prevent xerostomia in a child treated with high radiotherapy for nasopharynx carcinoma. *Oral Oncol.* 1998. 34: 381-2
- 29) Donath K., Seifert G., Ultrastruktur und pathogenese der myoepithelialen sialadenitis. Ueber das vorkommen von myoepithelzellen bei der benignen lymphoepithelialen laesion. *Virchows A Pathol Anat.* 1972. 356: 315-29.
- 30) Dozin A. Introduction a l'etude de la morphogenese des glandes sous maxillaires et sublinguales chez l'embryon humain. *Arch Biol.* 1966. 77 : 459.
- 31) Dubrull E. L. Anatomía Oral. 1990. Edit. Doyma. Barcelona / España
- 32) Epstein J., and Schubert M. Synergistic Effect of sialogogues in management of xerostomia after radiation therapy. *Oral Surg.* 1987. 64: 179-82

- 33) Epstein J., Decoteau E., Wilkinson A. Effect of sialor in treatment of xerostomía in Sjögren's syndrome. Oral Surg. 1983. 56: 495-99.
- 34) Epstein J., Stevenson-Moore P. Scully C. Management of xerostomía. Journal 1992.58: 140-43.
- 35) Ferraccioli G, Salaffi F, De vita S, Casatta L, Avellini C, Carotti M, Beltrami C, Cervini C, Bartoli E, Interferon alpha-2 increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-cholroquine. Clin Exp Rheumatol. 1996. 4:367-71.
- 36) Ferraccioli G, Scott C, Damato R, y col. et al. The role of HCV infection in exogenous Sjögren's syndrome. Invited lecture VII International symposium on Sjögren's syndrome. Venice, Italy. 1999. Abstract
- 37) Ferraris M, Smar M, Avila R, Ferraris R. y fabro S.. Prenatal development of human palatine glands: a structural and cytochemical study. Acta Odont. Latinoamericana. 1993. 7 (Nº 1) 23.

- 38) Field E, Longman R, Kaye S, Higman S, Edgar W, The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral maxillofac Surg.* 1997. 35 :96-103.
- 39) Fleck M, Kern E, Zhou T, Lang B, and Mountz J. Murine cytomegalovirus induces a Sjögren`s Syndrome-like disease in C57B1/6-lpr/lpr mice. *Arthritis and Rheumatism.* 1998. 41:2175-2184.
- 40) Fossaluzza V., Massarutto C., Geatti O., Englano E. Terapia sintomética della síndrome di Sjögren: esperienze con bromessina ed anetoltritone. *Reumatismo.* 1983. 35: 84-88.
- 41) Foster H, Gilroy J, Kelly C, Howe J, y Griffiths The treatment of sicca features in Sjögren`s Syndrome: A clinical review. *Br J Reum;* 1994. 33:278-282.
- 42) Fotini S., Urania D., John I., Haralampos M., Clinical Evolution, and Mortality of Primary Sjögren`s Síndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000. 29: 296-304.
- 43) Fox P C. Acquired salivary dysfunction. Drugs and radiation. *Ann N Y Acad Sci.* 1998. 842: 132-7.

- 44) Fox R.. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum.* 1993. Suppl 1: 82-91.
- 45) Fox R I, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell F V Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med*;85 1988. (suppl 4A): 62-7.
- 46) Fox R., Howell F., Bone R., Michelson P., Primary Sjögren's Síndrome: Clinical and ammunopathologic Features. *Semin Arthritis Rheum.* 1984. Vol 14: 77-105.
- 47) Fox P., Atkinson J., Macynski A., Wolf A., Kung D., Valdez I, Jackson W., Delapenha R., Shiroky J., Baum B. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth. *Arch Inter. Med.* 1991. 151: 1149-52.
- 48) Fox R., Dixon R., Guarraso V., Krubel S., Treatment of primary Sjögren`s syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus.* 1996. 5 ssuppl. 1: S31-6
- 49) Fox R. Clinical Features, pathogenesis, and treatment of Sjögren`s syndrome. *Curr Opin Rheum.* 1996.8: 438-445.

- 50) Fox R, Luppi M, Kang H, Pisa P. Reactivation of Epstein –Barr virus in Sjögren`s syndrome. Springer Semin Immunopathol. 1991. 13: 217-231.
- 51) Fraunfelder F y Roy F. Current ocular therapy. WB Saunders Company. 1995. 238-239.
- 52) Gardner C., Gray D., O`rahilly R., Anatomía estudio por regiones del cuerpo humano. 1989. Editorial interamericana. México.
- 53) Guyton A y Hall J. Tratado de fisiología médica. 1998. Novena edición. Editorial McGraw-hill interamericana.
- 54) Gemignani F, Marbini A, Pavesi G et al. Peripheral neuropathy associated with Primary Sjögren`s Síndrome. Neurol Neurosur Psychiatry. 1994. 57:983-986.
- 55) Glass B, Van Dis M, Langlais R, Miles D, Xerostomia: Diagnosis and treatment planning considerations. Oral Surg. 1984. 52:248-252.
- 56) Gómez de F., M y Campos A. Histología y embriología bucodental. 1999 Editorial Médica Panamericana. Madrid/España.

- 57) Goodman y Gilman. Las bases Farmacológicas de la terapeutica. 1996. Novena Edición. Vol. II. Editorial McGraw-Hill interamericana.
- 58) Gougerot H. Insufisance progresive et atrophie des glades salivaries et Migueuse de la Bouche. Bull Med. 1926.21: 180-81.
- 59) Greenspan J., Daniels T., Talal N., y col The histopathology of Sjögren`s Síndrome in labial biopsies. Oral Surg. 1974. 37: 217-219.
- 60) Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren`s Síndrome associsated with chronic hepatitis C virus liver disease. The lancet. 1992. 339: 321-324.
- 61) Halse A, Harley J, Kroneld U, Jonson R. Ro/ SS-A – reactive B lymphocytes in salivary glands and peripheral blood of patients with Sjögren`s Síndrome. Clin Exp Immunol. 1999. 115: 203-207.
- 62) Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, Loji S, Sugino H, Hayashi Y. Identification of a-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren`s Syndrome. J Rheumatol. 2001. 28:363-5.

- 63) Hayashi Y. Breakdown product of alpha-fodrin as an important autoantigen in Sjögren`s Syndrome. Invited lecture VII International Symposium on Sjögren`s Syndrome. 1999. Venice/Italy. Abstract
- 64) Hollinshead W., Anatomía humana. 1983. 3ª Ed. Harla S.a. de C.V. México.
- 65) Ihrler S., Zietz C., Riederer A., Diebold J., Löhrs U.,. Lymphoepithelial duct lesions in Sjögrens – Type sialadenitis. Virchows Arch. 1999. 434: 315-23.
- 66) Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, Takagi Y, Kawabe Y, Nakamura T Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomía in patients with Sjögren`s syndrome. Ann Rheum Dis.1998. 57: 464-9.
- 67) Kahaly G, Berg W, Biller Ch, Neutzling K, Dittmar M, Bang H. Alpha-Fodrin as candidate autoantigen in Graves` Ophthalmopathy. Abstract accepted für presentation at 74th Annual Meeting of American Thyroid Association. 2002.10-13.
- 68) Kamholz S, Sher A, Barland P, Rosen N, Rakoff S, Becker N. Sjögren`s syndrome: severe upper airway obstruction due to primary malignant tracheal lymphoma

developing during successful treatment of lymphocytic interstitial pneumonitis. J Rheumatol; 1987. 14; 588-94.

69) Kassan S, Thomas T, Moutsopoulos H, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med. 1987. 89:888-892.

70) Katzung B. Farmacología básica y clínica. 1998. Séptima Edición. Editorial El manual moderno, S.A. de C.V.682-684; 965-968.

71) Kelly C, Foster H, Pal B, Gardiner P, Malcolm A, Charles P, Blair G, Howe J, Dick W y Griffiths I. Primary Sjögren`s Syndrome in north east England- a longitudinal study. Br J Rheumatol. 1991. 30:437-442.

72) Koike et al. PNAS. 1997. 94:233

73) Konttinen Y. Normal remodeling and pathological destruction of salivary glands. Invited lecture VII international symposium on Sjögren`s syndrome. Venice, Italy, Diciembre 1999.

74) Kruize A., Hené R., van der Heide A., Bodeutsch C., De Wilde P., van Bijsterveld P., de Jong J., Feltkamp T., Kater L., Bijlsma J., Long- term followup of patients with



Sjögren`s Syndrome. Arthritis & Rheumatism. 1996. 297-303.

75) Kruize A., Hené R., Kallenberg C, van Bijsterveld O, van der Heide A, Kater L., Bijlsma J Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren`s Syndrome: a two year double blind crossover trial. Ann Rheum Dis. 1993. 52: 360-364.

76) Kruize A., Hené R., van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde P, van Bijsterveld O, deJong J, Feltkamp T, Kater L, Bijlsma J. Long term follow-up of patients with Sjögren`s Syndrome. 1996. Arthirtis Rheum. 39:297-303.

77) Khurshudian A. A pilot study to test the efficacy of oral administration interferon- $\alpha$  lozenges to patients with Sjögren Syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral End. 2003.95: 38-44.

78) Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, Liu G, D`souza E, McGuff S, Guerrero D, Talal N, y Dang H. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren`s Syndrome. Arthritis & Rheumatism. 1997. 40:87-97.

- 79) Lahdensuo A and Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Chest*. 1995. 108: 316-319.
- 80) Lakhanpal S, Duffy J, Griffing W L, Conn D L, Luthra H S. Sjögren's syndrome: treatment with D-penicillamine and hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 1985. 12:1028-9.
- 81) Levine M. Salivary Macromolecules. A structure/Function Synopsis. *Ann N Y Acad Sci*. 1993. 11-15.
- 82) Levine M., Aguirre A., Hatton M., Tabak L., (1987). Artificial salivas present an future. *J Dent Res*. 66: 693-8.
- 83) Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, Babany G, Delaire L, Denis F, and Vidal E. Prevalence and characteristics of Sjögren's syndrome or Sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: A prospective study. *J Rheumatol*. 2001. 28:2245-51.
- 84) Maeno N, Takei S, Imanaka H, Oda H, Yanagi K, Hayashi Y, Miyata K. Anti-a-Fodrin antibodies in Sjögren's syndrome in children. *J Rheumatol*. 2001. 28:860-4.
- 85) Melvin J. Saliva and dental diseases. *Curr Opin Dent*. ., 1991. 1: 795-801.

- 86) Mandel I., Wotman S., The salivary secretion in health and disease. *Oral Sci Rev.* 1976. 8: 25-47.
- 87) Mellgren S, Conn D, Clarke Stevens J et al. Peripheral neuropathy in Primary Sjögren`s syndrome. *Neurology* .1989.39:390-394.
- 88) Manthorpe R., Oxholm P., Prause J., & Schiodt M., The Copenhagen criteria for Sjögren`s syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986. 61: 19-21 (Suppl).
- 89) Manthorpe R., Asmussen K., Oxholm P., Primary Sjögren`s Syndrome: Diagnostic Criteria, clinical features, and disease activity. *The Journal of Rheumatology.* 1997. 24: 8-11.
- 90) Markusse H., Hogeweg M., Swaak A., Van Haeringen N., De Jong P. Ophthalmological examinations of patients with primary Sjögren`s syndrome selected from a rheumatological practice. *Br J Rheumatol.* 1992. 31: 473-6.
- 91) Manoussakis M, Dimitriou I, Kapsogeorgou E, et al. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren`s syndrome. *Arthritis and Rheumatism.* 1999. 42: 229-239.

- 92) Markusse H., Oudkerk M, Vroom T, and Breedveld F. Primary Sjögren`s syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of reumatology. Neth J Med.1992. 40: 125-134.
- 93) Martin S, O`Brien G, Nishioka W, McGahon A, Mahboubi A, Saido T, Green D. Proteolysis of fodrin (non-erythroid spectrin) during apoptosis. J Biol Chem. 1995. 270:6425-8.
- 94) Moutsopoulos H., Chused T., Mann D., Klippel J., Fauci A., Frank M., Lawley T., Hamburger M., Sjögren`s syndrome (sicca syndrome): current issues. Ann Intern Med 1980. 92: 212.226.
- 95) Morgan W., Castleman B., A clinicopathologic study of "Mikuliez`s disease" Am J Pathol. 1953. 29: 471-503.
- 96) Nakamura H., Koji T., Tominaga M., Kawakami K., Migita K., Kawabe T., Nakamura T., Shirabe S., Eguchi K.. Apoptosis in labial glands from Sjögren`s Síndrome (SS) patients: comparison with human T lynphotropic virus (HTLV-I) –seronegative and seropositive SS patients. Clin Exp Immunol. 1998. 114: 106-112.

- 97) Niderfors T. Xerostomía: prevalence and pharmacotherapy with especial reference to beta-adrenoreceptor antagonists. *Swed Dent J Suppl.* 1996. 116: 1-70.
- 98) Niedermeier W., Matthaeus C., Meyer C., Stara S., Müller R., Schulze H., Radiation-induced hyposalivation and its treatment With oral pilocarpine. *Oral Surg Med Oral Oral pathol Oral Radiol Endod.* 1998. 86: 541-9.
- 99) Nguyen K, Brayer J, Cha et al. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in NOD mice. *Arthritis & Rheumatism.* 2000. 43:2297-2306.
- 100) Ohlsson M, Boltstad A, Johannessen A, Jonson R. Fas induced apoptosis is a rare event in Sjögren`s syndrome. Invited lecture VII International Symposium on Sjögren`s syndrome. 1999. Venice, Italy.
- 101) Ostuni P, Ianniello A, Sfriso P, Tregnaghi A, Battista C, Gambari P. Low dose steroids vs hydroxychloroquine in primary Sjögren`s syndrome. 1996. 48: 301-306.
- 102) Paschides C., Kitsios G., Karakostas K., Psillas C., Moutsopoulos H., Evaluation of tear break up time,

Shimer`s I test and rose Bengal stainin as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. Clin Exp Rheumatol. 1989. 7: 155-7.

- 103) Pedersen A.,Reibel J., Nauntofte B.,. Primary Sjögren´s syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. J Oral Pathol Med. 1999. 28: 303-11.
- 104) Pérez-E, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thiroid disease in Sjögren´s syndrome. The A J Med.1995. 99:480-484.
- 105) Rangel M, Cholroquine/Hydroxichloroquine Toxicity. eMedicine Journal. 2001. 2: 1-5.
- 106) Regezi J y Sciubba J. Patología bucal. 2000. Tercera edición. Editorial interamericana Mcgraw-hill. México/D.F.
- 107) Rhodus N. and Schuh M. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren`s syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991. 72: 545-49.
- 108) Rhodus N L Sjögren`s syndrome. Quintessence Int. 1999. 30: 689-99.
- 109) Rhodus N L Oral pilocarpine HCL stimulates labial (minor) salivary gland flow in patients with Sjögren´s syndrome. Oral Dis. 1997. 3: 93-8.

- 110) Rhodus N y Bereuter J. Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomía in post irradiation head and neck cancer patients and Sjögren`s syndrome . J Otolaryngol. 2000..29: 1 28-34.
- 111) Rhodus N y Bereuter J. A clinical evaluation of Optimoist in relieving signs and symptoms of xerostomía in patients with Sjögren`s syndrome. (resume 805). J Dent Res. 1997. 76:251.
- 112) Rivera H., Castillo S., Suárez R., Escalona L., Acevedo A. M., Management of dry mouth patients affected with Sjögren`s syndrome in a Venezuelan population. J. Dent Res.1996. (IADR Abstracts). 312.
- 113) Roesink J., Konings A., Terhaard C., Batterman J., Kampinga H., Coppes R. Preservation of the rat parotid gland function after radiation by prophylactic pilocarpine treatment: radiation dose dependency and compensatory mechanisms. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999. 5: 483-9.
- 114) Sheikh S and Shaw-Stiffel T. The gastrointestinal manifestations of Sjögren`s syndrome. J Gastroenterology. 1994. 90:9-12.

- 115) Shiozawa S, Morimoto I, Tanaka Y and Shiozawa K A preliminary study on the interferon-alpha treatment for xerostomía of Sjögren`s syndrome. Br. J. Rheum. 1993. 32 :52-54.
- 116) Shiosawa S, Kuroki Y, Yoshihara R, Chihara K, Hirata M, Tanaka T and Shiosawa K. Increasing effect of oral interferon alpha in saliva secretion of Sjögren`s syndrome patients. Ann. Meeting Japan Rheum. Assoc. 1993. Abstract W-12-10.
- 117) Shiosawa K, Tanaka Y, Yoshihara R, Hirata M, Kabebuma S and Shiosawa S. Effect of orally administered interferon alpha on saliva production in Sjögren syndrome. Ann. Meeting Japan Rheum. Assoc. 1994. Abstract F586.
- 118) Shiosawa S, Tanaka Y, and Shiosawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomía in patients with Sjögren syndrome. J.Interferon Cytokine Res. 1998. 18:255-262.
- 119) Ship J, Fox P, Michalek J, Cummins M, Richards A, and the INF protocol study group. Treatment of primary Sjögren Syndrome with low-dose natural interferon- $\alpha$  administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. J Interferon Cytokine R. 1998. 19: 943-951.



- 120) Sjögren HS. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis follicularis bei Hypofunktion der Tränendrüsen) Acta Ophthalmol. 1933. (Copen) 2: 1-151.
- 121) Saito T., Kondo K., Horikawa M., Ohmori K., Fukuda H., Low prevalence of clinicopathologic and sialographic changes in salivary glands of men with Sjögren's syndrome. J Oral Pathol Med. 1999. 28: 312-6
- 122) Saito T., Fukuda H., Arisue M, Matsuda A., Shihdoh M., Amemiya A., Ohmori K.. Relationship Between sialographic findings of parotid and labial glands in Sjögren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991. 72: 675-80.
- 123) Santos M., Rivera H., Acevedo A., Castillo S., Effect of anethol trititione (ANT) on xerostomic patients affected with Sjögren's syndrome. J Dent Res. 1999. (IADR Abstracts) 178.
- 124) Schiodt M., Oxholm P., and Jacobsen A. Treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome with Surfalem. Scan J Rheumatol. 1986. suppl. 61: 250-52.
- 125) Ship J, Fox P, Michalek J, Cummins M, Richards A, and the IFN protocol study Group. Treatment of primary

Sjögren Syndrome with low-dose natural human interferon-  
alfa administered by the oral mucosal route: A phase II  
clinical trial. J.Interferon Cytokine Res. 1999. 19:943-951.

126) Sreebny, L. M. Saliva: its role in health and disease.  
Int Dent J. 1992. 42: 287-304.

127) Sreebny, L. Xerostomía: Diagnosis, management and  
clinical complications. Saliva and Oral Health. W M., Edgar  
and D. M. O'mullane. London Published by the British  
Dental Association, 1996. 43-65.

128) Sreebny L M and Schwartz S. Reference guide to  
drugs and dry mouth. Gerodontol. 1986. 5: 75-99.

129) Sreebny L M and Schwartz S. Reference guide to  
drugs and dry mouth. Gerodontol. 1997. 2<sup>nd</sup> edition 14: 33-  
47.

130) Sreebny L M, y Valdini A. Part I: Relationship to other  
symptoms and salivary gland hipofuncion. Oral Surg Oral  
Med Oral Pathol. 1988. 66:451-458.

131) Sreebny L. Saliva in health and disease: an appraisal  
and update. Int Dent J. 2000. 50: 140-161.

- 132) Steller M, Chou L, and Daniels T. Electrical Stimulation of salivary flow in patients with Sjögren's syndrome .J Dentt Res Res. 1988. 10:1334-1337.
- 133) Skopouli F, Talal A, Galanopoulou V, Tsampoulas C, Moutsopoulos H. Raynauds`s phenomenon in primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 1990.17:618-620.
- 134) Smith N, Leen E, Derias N, Nicholson F, Bingham J . Massive salivary gland swelling due to primary cytomegalovirus infection in AIDS patient. Int J STD AIDS. 1997. 8:528-9.
- 135) Stroffolini F, Palomba F, Menditti D, Labella R. La síndrome di Sjogren (la seocrinopatia autoimmune). Archivio Stomatologico 1988. XXIX: 1283-1316.
- 136) Suarez-Almador M, Belseck E, Shea B, Homick J, Wells G, Tugwell P Antimalarials for treating rheumatoid arthiritis (Cochrane review). 2000. Disponible en:[www.entrez-pubmed.htm](http://www.entrez-pubmed.htm)
- 137) Takahashi K, Tatsuzawa O, Yanagi K, Hayashi Y, Takahashi H. Alpha-fodrin auto-antibody in Sjögren's syndrome and other auto-immune diseases in childhood. Eur J Pediatr. 2001. 160:520-1.

- 138) Talal N, Dauphine M, Dang H. Detection of serum antibodies to retroviral proteins in patients with Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Arthritis Rheum.* 1990. 33: 774-781.
- 139) Tarpley T., Anderson L., White C., Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974. 37: 64-73.
- 140) Terada K, Katamine S, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, Yamashita I, Iwata K, Tsuji Y, Nagataki S, Miyamoto T. Sjögren's syndrome in HTLV-1 endemic area in Japan: high seroprevalence and preferential occurrence of IgA class antibodies to HTLV-1 in saliva. *Lancet.* 1994.. 344: 1116-1119.
- 141) Thishler M, Paran D and Yaron M. Allergic disorders in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1998. 27:166-169.
- 142) Thishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M, Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis.* 1999. 4: 253-6.

- 143) Thorn J, Oxholm P, Andersen H. High levels of complement fixing antibodies against cytomegalovirus in patients with primary Sjögren`s syndrome. Clin Exp Rheumatol. 1988, 6:71-4.
- 144) Toussirot E, Huédé G, Mougin C, Balblanc J, Bettinger D, and Wendling D. Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren`s syndrome and hepatitis C virus infection. J Rheumatol. 2002. 29: 2382-5.
- 145) Tsubota K., Ono M., Takamura E et al. Efficacy of cevimeline, a muscarinic agonist in treating dry eye symptoms in patients with Sjögren`s syndrome. Arthritis Rheum. 1999. 42 (suppl): S139.
- 146) Turner J. Mechanisms of fluid secretion by Salivary Glands. Ann N Y Acad Sci. 1993. 24-34.
- 147) Tzioufas A, Hantoumi I, Polihronis M, Xanthou G, Moutsopoulos H. Autoantibodies to La/SSB in patients with primary Sjögren`s syndrome (pSS) are associated with upregulation of La/SSB mRNA in minor salivary gland biopsies (MSGs). Journal of Autoimmunity. 1999.13:429-434.

- 148) Tzioufas A, Moutsopoulos H, Talal N. Lymphoid malignancy and monoclonal proteins. In: Talal N, Moutsopoulos H, Kassan S eds. Sjögren`s syndrome. 1998. Berlin; Springer Verlag. 129-136.
- 149) Ukai Y., Taniguchi N., Takeshita K., et al. Chronic anethole trithione treatment enhances the salivary secretion and increases the muscarinic acetylcholine receptors in the rat submaxillary gland. *J Rheumatol.* 1988. 17: 77-86.
- 150) Van Dijk G, Notermans N, Kater L, Kruize A, Linssen W, Wokke J. Sjögren`s syndrome in patients with chronic idiopathic axonal polyneuropathy. 1997. 63:376-378.
- 151) Vanags D, Pörn-Ares M, Coppola S, Burgess D, Orrenius S. Protease involvement in fodrin cleavage and phosphatidylserine exposure in apoptosis. *J Biol Chem.* 1996. 271:31075-85.
- 152) Velayos J y Santana L. Anatomía de la cabeza con enfoque odontoestomatológico. 1994. Editorial Médica Panamericana. Madrid/España
- 153) Vissink A., S`Gravenmade E., Gelhard T. y col. Rehardening properties of mucin or CMC-containing saliva

substitutes on softened human enamel. *Caries res.* 1985. 19: 395-400.

154) Vissink A, Schaub R, Van Rijn L, S'Gravenmade E, Panders A, Vermey A. The efficacy of a mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology.* 1987.6:391-407.

155) Vitali C., Bombardieri S., Moutsopoulos H., Balestrieri G., Walter B., Bernstein R., Bjerrum K., Braga S., Cool J., de Vita S., Dorsos A., Ehrenfeld M., Harton P., Hay E., Isenberg D., Janin A., kalden J., Dater L., Konttinen Y., Maddison P., Maini R., Manthorpe R., Meyer O., Ostuni P., Pennec Y., Prause J., Richards A., Sauvezie B., Schiodt M., Sciuto M., Scully C., Shoenfeld Y., Skopouli F., Smolen J., Snaith M., Tisher M., Todesco S., Valesini G., Venables P., Wattiaux M., Youinou P. Preliminary criteria for the clasification of Sjögren`s syndrome. *Arthiritis and Rheumatism.* 1993. 340-347.

156) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos H, Coll J, Gerli R, Hartron P, Kater L, Konttinen Y, Manthorpe R, Meyer O, Mosca M, Ostuni P, Pellerito R, Pennec Y, Porter S, Richards A, Sauvezie B, Schiodt M, Sciuto M, Shoenfeld Y, Skopouli F, Smolen J, Soromenho F, Tishler M, Tomsic M,

van de Merwe J, Yeoman C, Wattiaux M. Assessment of the European classification criteria for Sjögren`s syndrome in a series of clinically defined cases: results of prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 1996. 55 116-121.

157) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S y col.. Classification criteria for Sjögren`s syndrome: a revision of the European criteria proposed by the American- European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002. 61: 554-8.

158) Vivino F., Al-Hashimi I, Khan Z., Leveque F., Salisbury III P., Tran-johnson T., Muscoplat C., Trivedi M., gollust B., Gallagher S., Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren Syndrome. *Arch Intern Med.* 1999. 125: 174-81.

159) Watanabe T, Tsuchida T, Kanda N, Mori K, Hayashi Y, Tamaki K. Anti-a-fodrin antibodies in Sjögren Syndrome and lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1999.135:535-9.

160) Wax T, Layfield L, Zaleski S, Bhargara V, Cohen M, Lyerly H, et al. Cytomegalovirus sialadenitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: a potential



diagnostic pitfall with fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 1994. 10: 169-72.

161) Williams P., Warwick R. Esplacnilogia, en "Gray Anatomía". 1985. Vol 2. Salvat Ed. Barcelona/España.

162) Wright WE Management of oral secuelae. *J Dent Res.* 1987. 66:696-702.

163) White A, Chappell C, Hayat C, Kimball K, Flanigan T, and Goodgame R Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective double-blind trial. *J Infect Dis.* 1992. 170:419-424.

164) Yamamura K., Onodera K., Ichinohasama R., Ooya K. A Histopathological study of lynchopitelial island formation in labial salivary glands in patients with primary Sjögren Síndrome. *J Oral Pathol Med.* 2000. 29: 110-7.

165) Yiannaki E, Tziufas A, Bachmann M, et al. The value of synthetic linear epitope analogues of La/SSB for the detection of autoantibodies to La/SSB; specificity, sensitivity and comparison of methods. *Clin Exp Immunol.* 1998. 112:152-158.

166) Zufferey P, Meyer O, Kahn M. Primary Sjögren`s Syndrome (SS) and malignant lynchoma. Scand J Rheumatol. 1995. 24:342-345.