

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



**“ESTIMULACIÓN SALIVAL MEDIANTE PELÍCULAS DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA DE PILOCARPINA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE  
SJÖGREN”**

POR

JESÚS ISRAEL RODRÍGUEZ PULIDO

Como requisito parcial para obtener el Grado de  
MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS EN EL ÁREA DE PERIODONCIA  
CON IMPLANTOLOGÍA ORAL

Diciembre, 2016

**APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA POR COMITÉ DE TESIS**

**“ESTIMULACIÓN SALIVAL MEDIANTE PELÍCULAS DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA DE PILOCARPINA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE  
SJÖGREN”**

COMITÉ DE TESIS

---

Dra. Gloria Martínez Sandoval  
Director de Tesis

---

Dra. Norma Idalia Rodríguez Franco  
Co-Director de Tesis

---

Dra. María Gabriela Chapa Arizpe  
Asesor interno

---

Dr. Gustavo Israel Martínez González  
Asesor estadístico

**APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA POR COMITÉ ACADÉMICO**

**“ESTIMULACIÓN SALIVAL MEDIANTE PELÍCULAS DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA DE PILOCARPINA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE  
SJÖGREN”**

COMITÉ ACADÉMICO DE MAESTRÍA

---

Presidente

---

Secretario

---

Vocal

Todo lo que vas a ser, ya lo eres,  
lo que buscas ya está en ti.

*Alejandro Jodorowsky*

## **DEDICATORIA**

### **A MI FAMILIA**

Por ser partícipes directos de mis logros y locuras,  
tristezas y alegrías...por estar juntos en cada  
momento que nos hemos necesitado.

### **A MI ABUELO**

A la persona que siempre confió en mi y fue el  
más feliz al saber la profesión que elegí.  
Te extraño mucho.

### **A TI**

Que haces que mis días cambien con  
solo estar a mi lado...

Gracias por ser mi inspiración,  
con todo mi cariño para ustedes...

## AGRADECIMIENTOS

A **DIOS**, quien me ha dado el regalo de la vida y me ha demostrado su existencia en mis buenos y malos momentos, soy muy bendecido.

A **mi Familia**, por permitirme llegar hasta aquí, por apoyarme en todo momento moral y económicamente, a pesar de que no siempre comprendan mis locuras y mis ideas siempre han estado a mi lado, éste logro es gracias a ustedes.

A la **Dra. Gloria Martínez Sandoval**, por estar siempre al pendiente de mi proyecto, la verdad no tengo palabras para expresar mi gratitud hacia usted, porque a pesar de tener mil ocupaciones por hacer siempre se dió el tiempo para que me faltaba y en que podía ayudarme, muchas gracias por todo!!.

A la **Dra. Norma Idalia Rodríguez Franco**, muchas gracias por siempre estar al pendiente del proyecto y mostrarme siempre su interés de ayudarme en la manera que fuera posible, muchas gracias por todo.

A la **Dra. María Gabriela Chapa Arizpe**, por todo su apoyo y asesoría para la elaboración del proyecto.

Al **Dr. Gustavo Martínez González**, por todo el apoyo durante la elaboración de la fase estadística y la redacción de resultados, lo cual quedó perfecto, muchas gracias.

Al **Dr. Juan Manuel Solís Soto**, por toda su ayuda para la redacción y el formato de este escrito, por todas sus sugerencias y recomendaciones siempre acertadas...Gracias por todo Dr!!, gracias a usted me gusta redactar y cada vez busco más la manera de seguir publicando.

Al **Departamento de Reumatología del Hospital Universitario de la UANL**, al **Dr. Mario Alberto Garza Elizondo** y a la **Dra. Janett Riega Torres**, por todo el apoyo y las facilidades brindadas, gracias por toda la asesoría y las sugerencias realizadas, estoy seguro que este proyecto fue solo el comienzo para seguir desarrollando más investigación en conjunto, muchas gracias!!.

A **CONACYT**, por la beca y el apoyo otorgado, ya que sin esto no hubiera sido posible.

A la empresa **Colorcon de México**, por su apoyo y contribución con la hidroxipropilmetilcelulosa de manera gratuita.

A **cada uno de los pacientes participantes**, que de manera desinteresada decidieron ayudarnos con el desarrollo de este estudio, muchas gracias todas sus muestras de interés y por todas sus sugerencias para poder mejorar el producto que fue creado.

A mis compañeros de generación: **Bárbara Castillo**, **Laura Morillo**, **Cynthia Rodríguez**, **Jorge Villar** y en especial a **Silvia Triana** (mi equipo Sjögren) por todos los buenos y malos momentos que pasamos juntos durante el posgrado, la verdad no puedo

creer el buen equipo que logramos hacer desde el principio, cada uno tiene un lugar y un momento con el que los recordaré siempre.

A todas aquellas personas, familiares y amigos que han ayudado directa o indirectamente a la elaboración de este proyecto mi más sincero agradecimiento, así como a todas aquellas a quienes desatendí durante este proceso, mis sinceras disculpas.

*Gracias...*

## TABLA DE CONTENIDO

<u>Sección</u>	<u>Página</u>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	vi
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	xi
<b>LISTA DE TABLAS</b>	xii
<b>NOMENCLATURA</b>	xiii
<b>RESUMEN</b>	xiv
<b>ABSTRACT</b>	xv
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>2. HIPÓTESIS</b>	2
<b>3. OBJETIVOS</b>	
3.1 Objetivo general	3
3.2 Objetivos específicos	3
<b>4. ANTECEDENTES</b>	
4.1 Saliva	4
4.1.1 Saliva total	4
4.1.2 Saliva parotídea	4
4.2 Hiposalivación	5
4.2.1 Manifestaciones clínicas en el síndrome de Sjögren	6
4.2.1.1 Afección del periodonto	6
4.2.1.2 Desarrollo de neoplasias	7
4.3 Síndrome de Sjögren	7
4.3.1 Patogénesis	8
4.3.2 Diagnóstico	9
4.3.2.1 Biopsia de glándula salival menor	11
4.3.2.2 Biomarcadores salivales	11
4.3.3 Manejo odontológico	12
4.3.3.1 Medidas preventivas y tratamiento de lesiones	12

4.3.3.2	Recomendaciones paliativas y sustitutos salivales	13
4.3.3.3	Estimulación salival no farmacológica	14
4.3.3.4	Estimulación por fármacos sialogogos	16
4.4	Biopolímeros	18
4.4.1	Quitósán	18
4.4.2	Hidroxipropilmetilcelulosa	18
4.4.3	Liberación prolongada de fármacos	18
5.	<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	
5.1	Diseño del estudio	20
5.2	Universo de estudio	20
5.3	Tamaño de muestra	20
5.4	Criterios de selección	20
5.5	Descripción de procedimientos	21
5.5.1	Elaboración de biopelículas	21
5.5.1.1	Registro de pH	22
5.5.2	Evaluación de las propiedades fisico-químicas	22
5.5.2.1	Grosor	22
5.5.2.2	Uniformidad de difusión de la droga	22
5.5.3	Evaluación del tiempo de liberación de la droga	23
5.5.4	Evaluación del flujo salival y sintomatología	23
5.5.5	Diagrama de flujo	24
5.6	Consideraciones éticas	25
6.	<b>RESULTADOS</b>	
6.1	Evaluación del pH de las películas	26
6.2	Evaluación de las propiedades fisico-químicas	26
6.2.1	Grosor	26
6.2.2	Uniformidad de difusión de la droga	26
6.3	Tiempo de liberación de la droga	26
6.4	Evaluación de sintomatología	27
6.5	Evaluación clínica	28

6.6 Evaluación de sialometría	29
6.7 Evaluación del tratamiento con pilocarpina	30
7. <b>DISCUSIÓN</b>	32
8. <b>CONCLUSIÓN</b>	35
9. <b>ANEXOS</b>	36
9.1 Hoja de consentimiento informado	36
9.2 Historia clínica	37
9.3 Hoja de instrucciones de uso de películas	39
10. <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	41
11. <b>RESUMEN BIOGRÁFICO</b>	56

## LISTA DE FIGURAS

<u>Figura</u>		<u>Página</u>
1.	Dispositivo Carlson-Crittenden	4
2.	Medidas del grosor de las biopelículas	21
3.	Obtención de las biopelículas por $\text{cm}^2$	22
4.	Diseño de obtención de biopelículas	23
5.	Cinética de liberación del fármaco	23
6.	Armamentario y diagnóstico de hiposalivación con tira de Schirmer	24
7.	Cinética de liberación de pilocarpina en películas	27
8.	Media de sialometría inicial y a la semana 2, comparación entre grupos	30

## LISTA DE TABLAS

<u>Tabla</u>	<u>Página</u>
1. Principales causas de hiposalivación y xerostomía.	5
2. Manifestaciones del síndrome de Sjögren.	9
3. Criterios Internacionales de Clasificación del síndrome de Sjögren.	10
4. Evaluación de sintomatología inicial y final, comparación entre grupos.	28
5. Evaluación clínica inicial y final, comparación entre grupos.	29
6. Sialometría inicial y final, comparación entre grupos.	29
7. Evaluación del tratamiento con pilocarpina.	31

## NOMENCLATURA

ANA	Anticuerpos antinucleares
HLA-DR	Antígeno leucocitario humano-DR
$\beta$	Beta
spp.	Especies
FR	Factor reumatoide
FDA	Food and Drug Administration
$^{\circ}\text{C}$	Grados centígrados
gr	Gramo
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
IgA	Inmunoglobulina A
Kg	Kilogramo
®	Marca registrada
$\mu\text{l}$	Microlitro
$\mu\text{g}$	Microgramo
mg	Miligramo
mL	Mililitro
mm	Milímetro
min	Minuto
$\text{H}_2\text{O}_2$	Peróxido de hidrógeno
pH	Potencial de hidrógeno
G	Radiación gamma
SS	Síndrome de Sjögren
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## RESUMEN

El ser humano secreta alrededor de 500 a 600 mL de saliva diariamente, sin embargo al encontrarse valores de 0.1 - 0.2 mL/min de saliva en reposo se presenta una condición llamada hiposalivación o hiposialia, la cual puede ser manifestada por una numerosa cantidad de condiciones sistémicas, entre ellas el síndrome de Sjögren, la cual es una enfermedad autoinmune crónica presente en entre el 0.1 y 3% de la población mundial, y es caracterizada por exocrinopatía de las glándulas salivales conllevando a la hipofunción glandular y disminuyendo así el flujo salival normal. Debido a que la saliva forma parte de la inmunidad innata, al presentarse una disminución en su secreción proteica se desencadenan numerosas manifestaciones orales, tales como caries dental, candidiasis, enfermedad gingival, queilitis angular, linfomas de las glándulas salivales, disfagia, lengua eritematosa y fisurada, entre otras. Actualmente no existe un tratamiento odontológico definido, sin embargo se tienen alternativas de tratamiento mediante fármacos sialogogos, los cuales intentan mantener la ecología y las condiciones orales estables. El objetivo del presente estudio fue evaluar la capacidad estimulante del flujo salival de las biopelículas adicionadas con pilocarpina y los síntomas de xerostomía de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario.

## ABSTRACT

The human body releases around 500-600mL of saliva daily, however when values of unstimulated whole saliva range from 0.1 to 0.2mL/ min, there is a condition called Hyposalivation or hyposialia. Hyposialia is characterized by a large number of systemic conditions, including Sjögren's syndrome, a chronic autoimmune disease that affects between 0.1 and 3% of the world population and is characterized by exocrinopathy of the salivary glands leading to glandular hypofunction and thus decreasing the normal salivary flow. Saliva is part of innate immunity, when there is a decrease in protein secretion, numerous oral manifestations occur such as dental caries, candidiasis, gingival disease, angular cheilitis, lymphomas of the salivary glands, dysphagia, erythematous and fissured tongue, among others. Currently there is no defined dental treatment, however there are alternative treatments by sialogogues, which seek to maintain the ecology and oral conditions stable. The aim of this study was to evaluate the ability of stimulating salivary flow of biofilms spiked with pilocarpine and symptoms of xerostomia in patients with primary and secondary Sjögren's syndrom

## 1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día existen enfermedades que logran afectar el estado de salud de los pacientes, como es el caso del SS, una enfermedad autoinmunitaria crónica común, que se presenta de 300 a 600 por cada 100 000 personas, que además de presentar múltiples manifestaciones sistémicas, también se presentan condiciones en la cavidad oral, que debido a la disminución del flujo salival se manifiestan de manera oportunista, debido a la falta de sistemas enzimáticos, antimicrobianos y la falta de autoclisis, entre algunas de ellas se encuentran la sialoadenitis, estomatitis, halitosis, caries dental, candidiasis oral, afección periodontal, queilitis angular, disfonía, disfagia, lengua eritematosa y fisurada, mucositis, entre otras.

Actualmente no existe un tratamiento odontológico definido para el SS, sin embargo se tienen alternativas de tratamiento mediante fármacos sialogogos y sustitutos salivales, además de terapias no farmacológicas, las cuales intentan mantener la ecología y las condiciones orales estables. En cuanto a la terapia farmacológica, la pilocarpina es una droga aprobada por la FDA para el tratamiento de hiposalivación, sin embargo sus múltiples efectos adversos y contraindicaciones han limitado su uso terapéutico. El uso local de la administración prolongada de fármacos, se ha visto beneficiada con la llegada de los biopolímeros, en donde su uso en la cavidad oral proporciona mayores ventajas en comparación con la administración sistémica, presentando un aumento de la acción farmacológica en el sitio de acción, reducción de la dosis usual y la disminución de los efectos adversos, además de evitar el metabolismo hepático, la irritación gástrica y la degradación enzimática por el medio gastrointestinal.

Estudios previos de liberación controlada de fármacos *in vivo* en humanos han demostrado una alta eficacia y seguridad en su administración. A nuestro saber no se han reportado estudios *in vivo* de liberación prolongada de pilocarpina en humanos, sin embargo, un estudio *in vivo* en modelo animal evaluando la estimulación salival mediante películas de liberación prolongada de pilocarpina, demostró que las películas tienen la capacidad estimular el flujo salival, así como ser biocompatible, por lo que es una propuesta de sistema de liberación de fármacos seguro para su evaluación en humanos.

## **2. HIPÓTESIS**

El flujo salival se encontrará aumentado con la aplicación de biopelículas de liberación prolongada de pilocarpina de manera local en la cavidad oral de pacientes con síndrome de Sjögren. El flujo salival se verá proporcionalmente aumentado en relación al tiempo, logrando mitigar los síntomas de xerostomía, y presentandose mayor aumento salival en el síndrome de Sjögren primario en relación con el secundario.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar la capacidad estimulante del flujo salival de las biopelículas adicionadas con pilocarpina y los síntomas de xerostomía de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Elaborar las biopelículas adicionadas con pilocarpina y evaluar sus propiedades físico-químicas (pH, grosor y uniformidad de difusión de la droga por mm<sup>2</sup>).
2. Evaluar el tiempo de liberación de la droga por mm<sup>2</sup>, mediante espectrofotometría.
3. Evaluar el efecto estimulante en el flujo salival de las biopelículas en pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario, así como su efecto en la sintomatología de xerostomía.

## 4. ANTECEDENTES

### 4.1 SALIVA

La saliva es un fluido exocrino, secretado por glándulas salivales mayores (parótidas, submandibulares y sublinguales) y por glándulas salivales menores (Löfgren CD *et al.*, 2012), encontradas en el labio inferior, lengua, paladar, así como la parte superior de la faringe (Denny P *et al.*, 2008; Proctor GB and Carpenter GH, 2007), que se encarga de llevar a cabo la homeostasis de la cavidad bucal (Banderas JA *et al.*, 1997), la cual tiene como objetivo ayudar en la protección de dientes y mucosas, fonación, remineralización dental, deglución del bolo alimenticio, mantención del pH (Falcão DP *et al.*, 2013, lograr una buena digestión, además de evitar la colonización de patógenos orales gracias a sus procesos enzimáticos (Tenovuo J, 2006).

#### 4.1.1 Saliva total

La saliva total es una mezcla compleja de productos microbianos, exudado mucoso, líquido crevicular, células epiteliales descamadas y secreciones exocrinas de las glándulas salivales mayores y menores (Denny P *et al.*, 2008).

#### 4.1.2 Saliva parotídea

La saliva obtenida de las glándulas parótidas es puramente serosa. Ésta representa el 20% de la saliva total secretada de manera no estimulada, precedida por las glándulas submandibulares (65%), posterior las glándulas salivales menores (10%) y las glándulas sublinguales (5%). Sin embargo al ser estimulada esta representa hasta el 50% del volumen salival secretado y es tomada directamente del conducto de Stenon con el dispositivo Carlson-Crittenden (Denny P *et al.*, 2008) (Fig. 1).



**Figura 1.** Colocación del dispositivo Carlson-Crittenden en el conducto de Stenon para la colección de saliva parotídea.

## 4.2 HIPOSALIVACIÓN

El ser humano secreta alrededor de 500 a 600 mL de saliva serosa y mucosa diariamente (Chapa G *et al.*, 2012), la cual contiene minerales, electrolitos, enzimas, citocinas, factores de crecimiento, buffers, inmunoglobulinas (IgA), mucinas, entre otras glucoproteínas (Lawrence HP, 2002), sin embargo al haber una disminución del flujo salival normal, teniendo valores por debajo de 0.1 - 0.2 mL/min de saliva total en reposo o por debajo de 0.4 - 0.7 mL/min de saliva total estimulada, se habla de hiposalivación o hiposialia (Silvestre F *et al.*, 2004), una condición que proporciona las condiciones adecuadas para presentarse infecciones oportunistas en la cavidad oral (Napeñas JJ *et al.*, 2009), a diferencia de xerostomía, que es la sensación subjetiva de boca seca, sin presentarse disminución de flujo salival (Jensen SB *et al.*, 2010).

Es sabido que múltiples causas conllevan a la xerostomía, también conocida como síndrome de boca ardiente, la cual puede acompañarse o no de hiposalivación (Hopcraft M and Tan C, 2010). Entre las causas que generan xerostomía, las cuales no involucran un decremento en la secreción salival se encuentran la deshidratación, alteraciones cognitivas y neurológicas, disfunción sensitiva oral y la respiración oral (Tenovuo J, 2006).

Existen muchas causas que pueden inducir una hiposalivación, entre las más comunes se encuentran los efectos adversos de agentes farmacológicos, considerados como consecuencia iatrogénica y siendo los de mayor prevalencia, el SS, radioterapia de haz externo, diabetes mellitus, donde más de la mitad de los diabéticos tipo I y II presentan hiposalivación, entre otras (van Den Berg I *et al.*, 2007; Piboonniyom S *et al.*, 2009; Navazesh M *et al.*, 2000; Jiménez DJ, 2005; Gallardo J, 2008; Alpöz E *et al.*, 2015; Loström H *et al.*, 2011) (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Principales causas de Hiposalivación y Xerostomía</b>	
<b>HIPOSALIVACIÓN</b>	
Síndrome de Sjögren	
Diabetes mellitus	
VIH	Drogas antiretrovirales
Sarcoidosis	

Hepatitis C	
Insuficiencia Renal	
Amiloidosis	
Efectos adversos de agentes farmacológicos	Tramadol, antihipertensivos, agonistas colinérgicos, antidepresivos, barbitúricos, diuréticos, antihistamínicos
Radioterapia de haz externo	Dosis mayores a 30 G
Tumores de glándulas salivales	
Deficiencias nutricionales.	Anorexia, bulimia
XEROSTOMÍA	
Deshidratación	
Alteraciones cognitivas y neurológicas	
Disfunción oral sensitiva	
Respiración oral	
Factores psicológicos	

#### 4.2.1 Manifestaciones clínicas orales de hiposialia en el síndrome de Sjögren

Debido a la exocrinopatía presente en el SS, la hiposalivación propicia las condiciones ambientales ideales para la colonización de patógenos oportunistas como *Streptococcus mutans* y *Candida albicans* (Rodríguez J *et al.*, 2015), por lo que debido a la falta de autoclisis y de los sistemas enzimáticos encontrados en la saliva comúnmente se manifiestan características clínicas específicas como sialoadenitis, estomatitis, labios y mucosas secas, halitosis (Aframian D *et al.*, 2007), caries dental, que es de evolución rápida y con prevalencia en área cervical, candidiasis oral (Deepak D and Gopakumar R, 2011), la cual se ha reportado una prevalencia de candidiasis atrófica crónica del 37% en SS (Anil S *et al.*, 2014); afección periodontal (Kho H *et al.*, 2014; Kuru B *et al.*, 2002), queilitis angular, depapilación lingual, disfonía, disfagia (Antoniazzi RP *et al.*, 2009), lengua eritematosa y fisurada, mucosas atróficas y fisuradas, ardor bucal (Eveson JW, 2008), entre otras (Tabla 2).

##### 4.2.1.1 Afección del periodonto en el Síndrome de Sjögren

Existe discrepancia en algunos estudios presentados, en donde se ha encontrado que el índice de placa es menor en pacientes con SS primario, que en pacientes con xerostomía, y no hay diferencias entre el índice gingival, índice de sangrado al sondeo y profundidad de bolsa entre ambos grupos (Pers J *et al.*, 2005); lo que ha coincidido con

un estudio sobre las condiciones periodontales de pacientes con SS primario y secundario en comparación con pacientes sanos, donde además se comprobó que no hay diferencia entre la presencia de microorganismos en el surco gingival, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus oralis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus* y *Bacteroides Forsythus* (Kuru B *et al.*, 2002).

Sin embargo un estudio de Antoniazzi *et al*, 2009 demostró que un mayor número de piezas perdidas se encontró en pacientes con SS primario y secundario en comparación con pacientes sanos, así como un aumento en el índice gingival (65%) e índice de placa (75%), profundidad de bolsa, nivel de inserción clínico y sangrado al sondeo en comparación con pacientes sanos, por lo que hasta el momento ningún estudio ha definido una cuestión periodontal en pacientes con SS (Antoniazzi RP *et al.*, 2009).

#### **4.2.1.2 Desarrollo de neoplasias**

Un gran número de enfermedades autoinmunes predispone a el desarrollo de neoplasias (Jordan RC and Speight PM, 1996), tal es el caso de el SS donde se ha estimado 44 veces más riesgo de presentarse que el resto de la población (Keszler A *et al.*, 2013). Se ha descrito que la estimulación de citocinas, parotidomegalia (Kovács L *et al.*, 2010), factores ambientales, infecciones virales (Mariette X, 2001) y deficiencias vitamínicas predisponen a el desarrollo de estas lesiones (Dong L *et al.*, 2013).

A pesar que existe una alta prevalencia del linfoma no Hodgking monoclonal de células B en las glándulas salivales (4.3%) (Van NM, 2004), no se ha descubierto el factor de desarrollo de el linfoma en los pacientes con SS, sin embargo un estudio ha descrito que los pacientes con SS, tienen mayor prevalencia de monoclonalidad de la cadena pesada de las inmunoglobulinas en biopsias de glándulas salivales labiales, la cual podría ser la etiología de origen de las neoplasias en el SS (Jordan R *et al.*, 1995).

### **4.3 SÍNDROME DE SJÖGREN**

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología desconocida, de curso lento y progresivo (Guiñales J *et al.*, 2012), la cual se presenta en el 0.1-3.0% de la población (Maślińska M *et al.*, 2015).

Dentro de las enfermedades autoinmunes, el SS es una de las más comunes, estimándose una prevalencia de 300 a 600 por cada 100 000 personas (Goldblatt F *et al.*, 2013), siendo más frecuente en adultos de la cuarta o quinta década de vida y en una proporción de 9 mujeres por cada hombre (González S *et al.*, 2014).

Este padecimiento puede presentarse de manera aislada como SS primario (Mathews SA *et al.*, 2008), o puede manifestarse como SS secundario al estar presente en conjunto con otras enfermedades autoinmunes, tales como esclerosis (Patel R, 2014), artritis reumatoide (Triana S *et al.*, 2016), lupus eritematoso sistémico (Manoussakis MN *et al.*, 2004; Isenberg DA, 2004), entre otras (Vitali C *et al.*, 2002).

#### **4.3.1 Patogénesis**

El SS es caracterizado por una destrucción celular epitelial y por infiltración peri-epitelial de linfocitos T CD4+ y en menor cantidad linfocitos B (De Azevedo BB and Bussoloti I, 2005) de múltiples órganos blancos, particularmente de glándulas exocrinas. Se ha relacionado que las citocinas Th2 están involucradas en una fase temprana de la enfermedad, mientras que las citocinas Th1 se encuentran presentes en una etapa avanzada (Delaleu N *et al.*, 2008).

Las glándulas salivales y lagrimales están generalmente involucradas, manifestándose boca seca (xerostomía) (Yoshimoto K *et al.*, 2013) y ojos secos (xeroftalmia), siendo estas las características clínicas representativas de esta enfermedad (Baldini C *et al.*, 2008), no obstante, a pesar de estos factores comunes puede ser variable a otras manifestaciones que compliquen el diagnóstico inicial (Avouac J *et al.*, 2006; Bikker A *et al.*, 2010; Delaleu N *et al.*, 2005; Plemons JM *et al.*, 2014; Samarawickrama D, 2002; Margaix M *et al.*, 2009; Vishwanath S *et al.*, 2014; Sood S *et al.*, 2000; Larrarte JPM and Pineda YR, 2010; Van Stein D *et al.*, 2014; Gyöngyösi M *et al.*, 1996; Kittridge A *et al.*, 2011; Elaine L *et al.*, 1983; Bonacci E *et al.*, 2008) (Tabla 2).

**Tabla 2. Manifestaciones del Síndrome de Sjögren**

<b>Ojos</b>	Xeroftalmia, queratitis sicca, conjuntivitis sicca, dacrioadenitis, fotosensibilidad.
<b>Cavidad oral</b>	Hiposalivación, xerostomía, sialoadenitis, estomatitis, halitosis, caries dental, candidiasis oral, afección periodontal, queilitis angular, disfonía, disfagia, lengua eritematosa y fisurada, mucositis.
<b>Gastrointestinal</b>	Sialadenitis, estomatitis sicca, linfoma, gastritis atrófica, esofagitis sicca.
<b>Tracto respiratorio</b>	Rinitis sicca, sinusitis, bronquitis, pleuritis, pneumonitis.
<b>Sistema vascular</b>	Vasculitis, fenómeno de Raynaud, púrpura.
<b>Cardiovascular</b>	Neuropatía cardiovascular autonómica, bloqueo cardíaco congénito, pericarditis, hipertensión pulmonar.
<b>Reumatológico</b>	Sinovitis periférica, fatiga, artralgia.
<b>Dermatológico</b>	Dermatitis sicca, lesiones fotosensitivas, xeroderma, urticaria.
<b>Sistema nervioso</b>	Fatiga, polineuritis, mononeuritis, encefalopatía, síndrome cerebelar, déficit de los nervios craneales.
<b>Urogenital</b>	Vaginitis sicca, glomerulonefritis, nefritis intersticial.
<b>Hematológico</b>	Anemia, linfoma, trombocitopenia, linfocitopenia.

Dentro de la fisiopatología del SS, la hiperactividad inmune crónica desempeña un papel importante, esta es caracterizada por una fuerte activación de las células B policlonales y la producción de autoanticuerpos. Histopatológicamente, la expresión de HLA-DR se encuentra presente en las células epiteliales glandulares, hay infiltración linfocítica de tejido glandular, además de una producción sostenida de citocinas localizadas, dando como consecuencia un daño irreversible de las glándulas salivales y lagrimales, lo que conduce a la pérdida de la saliva y incapacidad de producción de lágrimas (Karnell JL *et al.*, 2014).

### 3.3.2 Diagnóstico

Para poder realizar el correcto diagnóstico del SS se debe intervenir multidisciplinariamente por un reumatólogo, oftalmólogo, patólogo y odontólogo (Al-Hashimi DI, 2012). Para ello existen los criterios de clasificación, que ayudan al diagnóstico del SS; la propuesta comúnmente utilizada es la del Grupo de Consenso

Americano-Europeo (2002), donde se postulan 6 criterios, basados en los síntomas y signos oculares y orales, la histopatología de glándulas salivales, la disfunción glandular y la presencia de los autoanticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB), donde al menos 4 de los 6 criterios deben ser positivos con el fin de calificar para SS (Vitali C *et al.*, 2002) (Tabla 3).

Una nueva clasificación propuesta en el 2012 por la Alianza Internacional Clínica Colaborativa de Sjögren, y aprobado por el Colegio Americano de Reumatología, en donde el diagnóstico de SS puede establecerse con la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos: 1) anti-Ro / SSA y/o anti-La / SSB positivos, o factor reumatoide positivo (FR) y anticuerpos antinucleares positivos (ANA); 2) biopsia de glándula salival menor positiva con una puntuación de foco inflamatorio  $\geq 1 / 4$  mm (Denny P *et al.*, 2008); y 3) queratoconjuntivitis seca con una puntuación de tinción ocular de puntuación  $\geq 3$  (Shiboski SC *et al.*, 2012).

<b>Tabla 3. Criterios internacionales de clasificación para el Síndrome de Sjögren (2002) – Adaptado de Vitali <i>et al.</i>, 2002</b>	
<b>I. Síntomas oculares:</b>	una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:
a)	¿Usted ha tenido molestias diarias y persistentes de ojos secos por más de 3 meses?
b)	¿Usted tiene sensación recurrente de arena o grava en los ojos?
c)	¿Usted usa sustitutos de lagrimas más de 3 veces al día?
<b>II. Síntomas orales:</b>	una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:
a)	¿Ha tenido sensación diaria de boca seca por más de 3 meses?
b)	¿Ha tenido recurrentemente o persistentemente las glándulas salivales inflamadas durante la adultez?
c)	¿Usted usa sustitutos de lagrimas más de 3 veces al día?
<b>III. Signos oculares</b>	- esto es, evidencia objetiva de involucramiento ocular definido como un resultado positivo de al menos uno de los siguientes exámenes:
a)	Examen de Schirmer I, realizado sin anestesia ( $\leq 5$ mm en 5 minutos).
b)	Puntuación con rosa de bengala o alguna otra puntuación de tinte ocular ( $\geq 4$ de acuerdo al sistema de puntuación de van Bijsterveld's).
<b>IV. Histopatología:</b>	En glándulas salivales menores (obtenidas por medio de la apariencia normal de la mucosa) sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por un experto en histopatología, con un resultado de $\geq 1$ , definido como un número de focos linfocíticos (los cuales tienen una apariencia normal de acinos mucosos y contienen

más de 50 linfocitos) por 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular.

**V. Involucración de glándula salival:** evidencia objetiva de involucración de glándula salival definido por un resultado positivo de al menos uno de los siguientes exámenes diagnósticos:

a) Flujo salival total sin estimulación ( $\leq$  1.5 mL en 15 minutos).

b) Sialografía parotídea mostrando la presencia de sialectasias difusas (patrón cavitario o destructivo), sin evidencia de una obstrucción de los conductos mayores.

c) Gammagrafía salival mostrando retardo en la captación, reducción de la concentración y/o retraso de la excreción trazadora.

#### 4.3.2.1 Biopsia de glándula salival menor

La biopsia de glándula salival menor es un procedimiento sencillo llevado a cabo por un odontólogo, que en la actualidad es utilizado ampliamente en la medicina interna y reumatología para el diagnóstico del SS (Colella G *et al.*, 2010) y de otras enfermedades infiltrativas de tejido conectivo, como la amiloidosis, hemocromatosis, y la sarcoidosis (Bonacci E *et al.*, 2002). Aunque es un procedimiento sencillo se han reportado algunos efectos adversos como desventajas de esta técnica diagnóstica, como dolor, trauma de los ductos salivales (De Azevedo BB and Bussoloti I, 2005), infección, pérdida de la sensibilidad y desarrollo de granulomas (Lida Santiago M *et al.*, 2012).

#### 4.3.2.2 Biomarcadores salivales

Actualmente se están desarrollando técnicas de diagnóstico no invasivo del SS por medio de biomarcadores, los cuales son sustancias encontradas en fluidos biológicos tales como la saliva (Silvestre F *et al.*, 2004), la cual es ventajosa por su facilidad de colección, además de contener elementos que reflejan el estado de salud sistémico y local de los pacientes (Issaq HJ and Veenstra TD, 2007).

Estas técnicas tienen el propósito de detectar, clasificar, monitorizar una enfermedad oral y planificar el tratamiento (Loos BG and Tjoa S, 2005) de manera no invasiva (Giannobile WV *et al.*, 2009). Aunque no hay definido un patrón proteómico que represente una disfunción de las glándulas salivales, se ha relacionado que la calicreína representa un daño en las células ductales salivales (Baldini C *et al.*, 2008), al igual que lactoferrina y albúmina (Sreebny LM and Zhu WX, 1996).

Muchas de las defensas antimicrobianas encontradas en la saliva son proteínas, las cuales se encargan de escindir los enlaces químicos de las bacterias, que aunque no son usadas como herramientas diagnósticas definitivas, se siguen investigando como posibles marcadores biológicos para el diagnóstico del SS (Taylor JJ, 2014).

Entre las proteínas antimicrobianas más comunes se encuentra la lisozima, una enzima encontrada en la saliva y en las fibras elásticas gingivales (Younes R *et al.*, 2009), que al encontrarse en niveles bajos se encuentra mayor índice de placa en el SS (Padma TP *et al.*, 2014), considerándose un factor de riesgo para la enfermedad periodontal (Riva A *et al.*, 1978). La peroxidasa salival es otra enzima producida por las células acinares de las glándulas parótidas y submandibulares (Sang Goo Lee *et al.*, 2008) y ejerce su acción antimicrobiana mediante el consumo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; se ha demostrado que la peroxidasa reduce la adhesividad de *Streptococcus mutans* (Murakami Y *et al.*, 1991) y *Porphyromonas gingivalis* a la superficie dura de hidroxiapatita (Loos BG and Tjoa S, 2005; Murakami Y *et al.*, 1991), además de relacionarse con la enfermedad periodontal al encontrarse en niveles salivales elevados (Padma TP *et al.*, 2014).

### **4.3.3 Manejo odontológico**

El SS es un padecimiento que requiere de un enfoque multidisciplinario, y por lo general se encuentran bajo un manejo sistémico de hidroxiquina, nandrolona, y ciclosporina, fármacos que han logrado mejorar los síntomas sistémicos del SS (Delaleu N *et al.*, 2008). Aunque no se tiene un tratamiento definido para el SS (De Mendonça M *et al.*, 2014) se deben de aplicar medidas preventivas, así como el tratamiento de lesiones orales ya establecidas además de combinar terapias para tratar los signos y síntomas de la hiposalivación (Jensen SB *et al.*, 2010):

#### **4.3.3.1 Medidas preventivas y tratamiento de las lesiones establecidas**

Aún cuando exista la disminución del flujo salival y las barreras innatas estén deprimidas, una buena higiene oral deberá ser necesario para mantener las condiciones estables sin presencia de caries o enfermedad gingival, además deben recurrir al

odontólogo de manera periódica cada 4 a 6 meses para el control de placa dentobacteriana y terapia mecánica profiláctica (Jensen SB *et al.*, 2010) con aplicaciones de fluoruro sódico de pH neutro y así como tomar radiografías anuales para la prevención y control de caries, además incluir sialometrías de control en cada cita (Napeñas JJ *et al.*, 2009).

Es de vital importancia que el odontólogo instruya y motive de manera positiva al paciente sobre la importancia de llevar a cabo una técnica de higiene oral adecuada, la cual puede ser llevada a cabo mediante la técnica de Stillman modificada, o la técnica de Bass modificada que facilita la limpieza intrasurcular en los casos de afección periodontal. Esta técnica debe ser llevada a cabo con uso de cepillo dental de cerdas suaves, dentríficos fluorados con poco sabor, una técnica adecuada de limpieza interdental con hilo dental o cepillos interdetales y enjuagues bucales sin alcohol (Jiménez DJ, 2005).

En los casos donde ya existan lesiones cariosas establecidas, se deben retirar y ser obturadas con materiales como el cemento de ionómero de vidrio en lesiones clase V, donde su uso está indicado en SS debido a su capacidad de liberación prolongada de fluoruro y su bajo cambio dimensional. También se ha indicado el uso de amalgamas y resinas compuestas en el sector anterior y posterior donde el compromiso periodontal no es afectado (Rivera H *et al.*, 2009).

El tratamiento de la candidiasis oral recurrente puede ser tratar con antifúngicos tópicos, o bien se puede administrar sistémicamente una solución de nistatina libre de azúcar, además de limpiar las prótesis por separado con antifúngicos tópicos o clorhexidina (Al-Hashimi I, 2001), así como nistatina o clotrimazol en crema en los casos de queilitis angular 4 veces al día (Napeñas JJ *et al.*, 2009).

#### **4.3.3.2 Recomendaciones paliativas y sustitutos salivales**

Con el fin de evitar la instauración posterior de lesiones orales como caries dental, candidiasis, mucositis o enfermedad gingival se deben evitar sustancias que aumenten la resequedad oral o irriten los tejidos, tales como el uso de alcohol y tabaco; se recomienda usar humidificador por las noches, utilizar goma de mascar sin azúcar (Al-

Hashimi I, 2001) y productos saludables que contengan xilitol, lactoperoxidasa, o glucosa oxidasa, ya que reducen el nivel de cariogenicidad (Jensen SB *et al.*, 2010).

Se debe alentar al paciente con SS sobre la ingesta continua de agua, ya que la hidratación reducirá la sequedad bucal, sin embargo una ingesta excesiva podría llevar a la pérdida o desequilibrio de electrolitos, por lo que se debe tener en consideración (Rivera H *et al.*, 2009).

Dentro de la industria de sustitutos salivales existen una amplia variedad de productos en el mercado, en diferentes presentaciones: solución de enjuagatorios, geles, sprays y dentríficos, los cuales son a base de mucopolisacáridos, mucinas (Napeñas JJ *et al.*, 2009). y carboximetilcelulosa sódica (Oh D *et al.*, 2008). Biotene<sup>®</sup> es un sustituto salival basado en poliglicerilmetacrilato, lactoperoxidasa y glucosa oxidasa, con actividad antimicrobiana y esta disponible en diferentes presentaciones, como pasta dental, goma de mascar y enjuague bucal (Deepak D *et al.*, 2011).

Los sustitutos artificiales de saliva no reemplazan la protección antibacteriana e inmunológica de la saliva y, por lo tanto, no excluyen la necesidad de cuidado dental regular y la higiene oral adecuada (Dirix P *et al.*, 2006), sin embargo se ha demostrado que el uso de estos productos logra mitigar los síntomas de xerostomía severa por la disfunción glandular (Oh D *et al.*, 2008) y logran mejorar problemas con el habla y los sentidos con el uso de Xialine<sup>®</sup> (Jellema AP *et al.*, 2001). Sin embargo se ha demostrado que el uso de Buccotherm<sup>®</sup> en spray no es más eficaz ante un placebo en pacientes con xerostomía (Alpöz E *et al.*, 2015).

#### **4.3.3.3 Estimulación salival no farmacológica**

Un reporte realizado por el grupo Cochrane en el 2013, acerca de las terapias no farmacológicas para el tratamiento de la boca seca, menciona terapias de intervención como la acupuntura, la neuroelectroestimulación y la aplicación de laser a bajo nivel (Furness S *et al.*, 2013):

##### **a) Acupuntura**

La terapia de acupuntura para el tratamiento de boca seca produce una estimulación de el sistema nervioso autónomo aumentando el flujo sanguíneo y a su vez la estimulación

de saliva (Cho JH *et al.*, 2008). Se ha investigado el uso de la acupuntura en pacientes con xerostomía inducida por radioterapia de haz externo, en la cual se aplicaba dos veces por semana durante 6 semanas, donde lograron obtener resultados satisfactorios en saliva total no estimulada (O'Sullivan EM and Higginson IJ, 2010).

En cuanto a sus efectos adversos, en algunos reportes se ha manifestado ligero dolor en los ojos, mientras que en otros aparición de moretones, sangrado y ligero dolor en la zona de aplicación, mientras que en otros no se reportó ningún efecto nocivo; a pesar de esto aún así se reflejaron mejoras en los síntomas de xerostomía en pacientes con SS (Pfister DG *et al.*, 2010).

#### **b) Neuroelectroestimulación**

A pesar de búsqueda para mejorar los signos y síntomas de la hiposalivación no se ha encontrado un tratamiento ha resultado lo suficientemente satisfactorio para los pacientes que sufren esta condición. Se ha probado que mediante la aplicación de impulsos eléctricos a las fibras eferentes del nervio lingual promueve la secreción salival de las glándulas salivales submandibulares y sublinguales (Aframian D *et al.*, 2007). En los últimos años se han realizado avances en la neuroelectroestimulación, donde por medio de dispositivos de diferentes generaciones se ha logrado estimular las glándulas salivales (Chapa G *et al.*, 2012; Proctor GB and Carpenter GH, 2007):

- Primera generación – Boquilla con cuerda (*Salitron, Biosonics*<sup>®</sup>): Consiste en una boquilla con un dispositivo de control externo que genera carga eléctrica en el dorso de la lengua y paladar. Este dispositivo mostró buenos resultados clínicos y con ausencia de efectos adversos, por lo que fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en 1988, sin embargo debido a su alto costo, su gran tamaño y poca comodidad para los pacientes no logró trascender en el mercado (Chapa G *et al.*, 2012).
- Segunda generación – Férula intraoral removible (*Saliwell, Gen Narino*<sup>®</sup>): Con el objetivo de mejorar los obstáculos del dispositivo desarrollado anteriormente se diseñó un dispositivo intraoral en forma de un guarda dental de poliuretano termoplástico que contiene generadores de señal que transmiten estímulos

eléctricos, los cuales son activados por medio de un control remoto manejado por el paciente, estos generadores están incrustados dentro de la férula plástica y localizados de tal manera que logren ejercer contacto con la mucosa del área del tercer molar, esto con la finalidad de estimular el nervio lingual y bucal. Algunos estudios realizados han demostrado que logran reducir la sequedad bucal con la aplicación de 10 minutos del dispositivo, además de buena aceptación por parte de los pacientes sin la presencia de efectos nocivos locales o sistémicos (Proctor GB and Carpenter GH, 2007).

- Tercer generación – Dispositivo en implante dental (*Saliwell Crown*<sup>®</sup>): Algunos pacientes requieren una estimulación más frecuente de las glándulas salivales, como es en el caso del SS secundario, donde se observa un grado de hiposalivación más severo, debido a esto se desarrolló un dispositivo de neuroelectroestimulación en miniatura para ser adaptado en un implante dental, el cual evita usar aparatología removible. Este dispositivo se coloca en el área del tercer molar y tiene la capacidad de regular la intensidad y la frecuencia del estímulo por su capacidad de detectar el estado de humedad de la cavidad oral, o bien puede ser manejado por el paciente por medio de un control remoto (Chapa G *et al.*, 2012).

### **c) Terapia láser**

Aunque el mecanismo de acción de la terapia láser a bajo nivel no está muy estudiado y pobremente descrito, se ha reportado que esta terapia logra aumentar la secreción salival estimulando la producción mitótica en el tejido epitelial de las glándulas salivales (Furness S *et al.*, 2013; Lončar B *et al.*, 2011).

#### **4.3.3.4 Estimulación por fármacos sialogogos**

La pilocarpina es un agonista colinérgico que estimula los receptores muscarínicos de las glándulas salivales y aumenta el flujo salival (Babae N *et al.*, 2011), esta droga está aprobada por la FDA para el tratamiento del deterioro de las glándulas salivales (Aframian D *et al.*, 2007), sin embargo su uso manifiesta muchos efectos adversos

como son sudoración, rinitis, náusea, aumento de la frecuencia urinaria, así como aumento en la secreción gastrointestinal de ácido clorhídrico (Bernardi R *et al.*, 2002; Nakamura N *et al.*, 2009). Además, de estar contraindicada en asma, rinitis aguda, glaucoma, enfermedades pulmonares obstructivas (Cho JH *et al.*, 2008), úlcera péptica no controlada, hipertensión arterial y la interacción con bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos (Hua LV *et al.*, 2012). La dosis usual recomendada para el tratamiento de hiposalivación en el SS primario es 5 mg 3 veces al día (Wall GC *et al.*, 2002).

En la actualidad, la pilocarpina es comercialmente obtenida de *Pilocarpus microphyllus*, una de las especies del género *Pilocarpus Vahl* (Rodríguez J *et al.*, 2015), obteniendo el alcaloide pilocarpina de las hojas de la planta (Santos AP and Hrihorowitsch PR, 2004).

Actualmente se encuentra disponible en el mercado farmacéutico para su administración oral, en una dosis usual de 5 a 10 mg como tratamiento de hiposalivación, en casos de radioterapia de haz externo de cabeza y cuello, SS y diabetes mellitus (Wall GC *et al.*, 2002).

Se encuentra en presentación de solución oftálmica de 0.5 a 4%, como terapéutico en el padecimiento de glaucoma. Además se encuentra también en forma de inserto ocular, que libera 20  $\mu$ g de pilocarpina por hora en lapso de 7 días para el control de la presión intraocular (Rodríguez J *et al.*, 2015).

La cevimelina es otro agonista muscarínico para el tratamiento de la hiposalivación derivada del SS, con una dosis usual de 30 mg 3 veces al día, sin embargo se ha encontrado que la administración 5 mg de pilocarpina aumenta mayormente el flujo salival (8.96 mL/5 min), en comparación con una dosis de 30 mg de cevimelina (7.05 mL/5 min), además de manifestar menos efectos adversos (Brimhall J *et al.*, 2013).

En pacientes con síndrome de Sjögren primario, se han encontrado tasas de interrupción de el tratamiento, debido a que los efectos adversos con pilocarpina se manifestaron en un 61% en comparación con cevimelina con un 32% (Noaiseh G *et al.*, 2014). Otras drogas para el padecimiento de hiposalivación son el betanecol, metacolina, carbacol y piridostigmina, sin embargo su uso ha sido desplazado por su potencia farmacológica inferior (Oh D *et al.*, 2008).

## **4.4 BIOPOLÍMEROS**

Recientemente, se han realizado estudios acerca de los biopolímeros, tales como el quitosán, el cual es un biopolímero adyuvante en la regeneración y mantenimiento de células y tejidos, además de servir como vehículo de liberación prolongada de fármacos, al igual que la hidroxipropilmetilcelulosa (Nagpal K *et al.*, 2010). Los sistemas de liberación prolongada de fármacos por medio de biopolímeros, deben cumplir con las características de ser biocompatibles y biodegradables, evitar respuesta inflamatoria, inmunológica o citotóxica, además de poseer propiedades mecánicas ideales para la aplicación deseada (Olivas I *et al.*, 2009).

### **4.4.1 Quitosán**

El quitosán es un carbohidrato derivado de la quitina, obtenido de los exoesqueletos de los crustáceos, que dado a su bajo grado de desacetilación es activo como potenciador de la absorción en pesos moleculares bajos y altos (Nagpal K *et al.*, 2010). El quitosán posee propiedades hemostáticas, sirve como material oseoconductor en regeneración ósea (Park Y *et al.*, 2000) y sirve como vehículo de liberación prolongada de fármacos (Verma A *et al.*, 2012), el cual además posee actividad antimicrobiana ante *Streptococcus mutans* y *Candida* spp. (De Carvalho M *et al.*, 2012), gracias a todo esto además tiene aplicación para administración parenteral, oral, ocular, ingeniería tisular, a nivel de mucosas, entre otras (Nagpal K *et al.*, 2010).

### **4.4.2 Hidroxipropilmetilcelulosa**

La Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es un éter de la celulosa con carácter higroscópico (Sánchez R *et al.*, 2010), utilizado en la administración prolongada de fármacos (De Moura M *et al.*, 2008), el cual tiene la capacidad de formar una capa de gel en la periferia de las biopelículas sobre líquidos acuosos, liberando constantemente el fármaco por difusión por medio de poros de la matriz (Cedillo E *et al.*, 2007).

### **4.4.3 Liberación prolongada de fármacos**

Se han estudiado las propiedades fisico-químicas: pH, tensión-elongación, uniformidad de la difusión de la droga y solubilidad (Rotta J *et al.*, 2009), de los sistemas de

liberación controlada mediante biopelículas (Archana D *et al.*, 2013; Lavertu M *et al.*, 2012) a base de Quitosán y HPMC, para modelos transdérmicos (Siddaramaiah *et al.*, 2006) y orales, resultando como sistemas beneficiosos para una futura aplicación (Kim T *et al.*, 2007).

Actualmente se han desarrollado modelos de administración oral *in vivo* e *in vitro* a base de Quitosán y HPMC (Ofori K and Fell J, 2001; Ofori K and Fell J, 2003) para liberación prolongada de fármacos como lidocaína (Cavallari C *et al.*, 2013), ibuprofeno (Perioli L *et al.*, 2004), fluconazol (Yehia S *et al.*, 2008), metronidazol (Wong C *et al.*, 1999) y pilocarpina (Rodríguez J *et al.*, 2015; Rodríguez J *et al.*, 2015), como medios prometedores de matrices intraorales (Rodríguez J *et al.*, 2015).

El uso local de administración prolongada de fármacos en la cavidad oral proporciona mayores ventajas en comparación con la administración sistémica, con un aumento de la acción farmacológica en el sitio de acción, reducción de la dosis usual y la disminución de los efectos adversos, además de evitar el metabolismo hepático, la irritación gástrica y la degradación enzimática por el medio gastrointestinal (Cavallari C *et al.*, 2013).

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

El diseño del estudio es comparativo (se estudiarán dos o más muestras), doble ciego (tanto el investigador que realiza la maniobra experimental, como el que analiza la investigación, desconocen a que grupo pertenecen los sujetos de estudio), experimental (el investigador controla los eventos), prospectivo (los datos obtenidos serán eventos que se presenten en el futuro) y longitudinal (los datos se obtienen del mismo sujeto en más de una ocasión y se relacionan entre sí).

### **5.2 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Se obtendrán pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario previamente diagnosticados por el departamento de Reumatología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, a través de observaciones clínicas y de laboratorio que incluyeron la evaluación de la función de las glándulas salivales y lagrimales y exámenes de sangre para determinar la presencia de los anticuerpos antinucleares SS-A (Ro) y SS-B (La).

### **5.3 TAMAÑO DE MUESTRA**

Por las condiciones de la variable a evaluar del tipo cualitativa en cada uno de los grupos de estudio, donde además, se trata de una población infinita se estima el tamaño de la muestra con la aplicación de la fórmula cuantitativa, obteniendo un número de muestra de 40.

### **5.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

En el estudio fueron incluidos pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario, de un género u otro, con un rango de edad de 40 a 80 años. Fueron excluidos aquellos pacientes que pudieran tener otro factor que involucre hiposalivación, que modifique el resultado final como: pacientes con anterior tratamiento de radiación en cabeza y cuello, pacientes con infección de Hepatitis C, pacientes que presenten Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), pacientes con un Linfoma pre-existente, pacientes con Sarcoidosis, pacientes con alguna enfermedad de

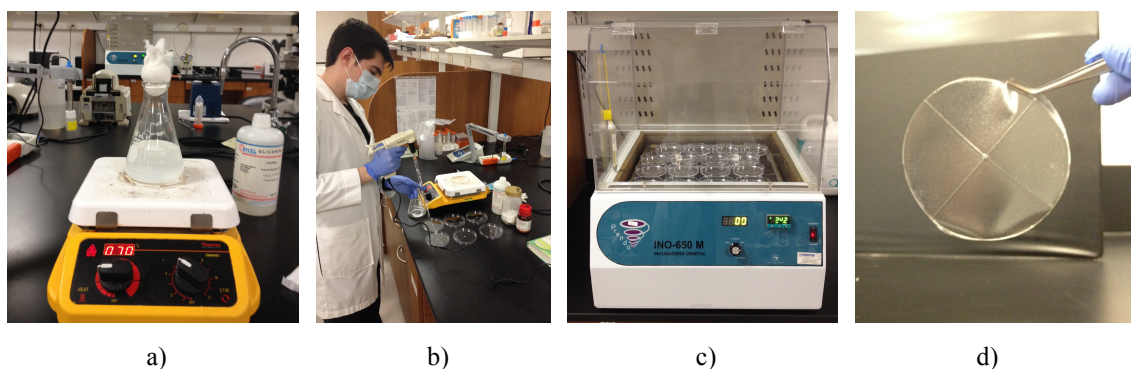
injerto contra huésped, pacientes en tratamiento drogas anticolinérgicas y parasimpaticomiméticas (desde un tiempo menor que 4 veces la vida media de la droga). Se eliminaron a aquellos pacientes que no acudieron a las citas, pacientes que no siguieron el tratamiento de manera rigurosa, pacientes que suspendieron el tratamiento durante el tiempo de experimentación y aquellos pacientes que ingirieron medicamentos que induzcan hiposalivación (Tabla 1).

## 5.5 DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

### 5.5.1 Elaboración de biopelículas

Para llevar a cabo los estudios experimentales se utilizó hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M CR), donada por la compañía Colorcon de México (Cuajimalpa, Edo. de México) y la pilocarpina obtenida de Sigma - Aldrich Chemical Company (St. Louis, MO, USA).

En una solución acuosa de ácido acético al 1% se realizó una formulación de HPMC (1.5 gr /100 mL), 0.5 mL/100 mL de glicerina, con la adición de una dosis de pilocarpina (2.5 mg/ mL). La formulación se homogenizó bajo agitación magnética a 70°C por una hora, posteriormente fueron vaciados 15 mL a cajas Petri y se dejaron secar en una incubadora (INO-650 M) por 24 horas, para posteriormente ser desprendidas (Fig. 2).



**Figura 2.** Método para elaboración de biopelículas. a) Homogenización en placa magnética, b) Depósito de la formulación en cajas Petri, c) Incubación de las biopelículas, d) Desprendimiento de la película a las 24 horas.

### 5.5.1.1 Registro de pH

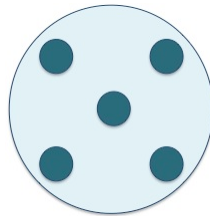
Durante la elaboración de las biopelículas, una vez terminado el proceso de homogenización y la formulación se encuentre a temperatura ambiente se procedió a registrar el pH mediante un potenciómetro (UltraBASIC, Denver Instrument).

### 5.5.2 Evaluación de las propiedades fisico-químicas de las biopelículas

Con la finalidad de conocer las propiedades que albergan a las biopelículas se evaluaron sus propiedades fisico-mecánicas: grosor y uniformidad de difusión de la droga.

#### 5.5.2.1 Grosor

Una vez secas las biopelículas y retiradas de las cajas petri, se evaluó su grosor mediante un micrómetro en cinco zonas diferentes (Fig. 3).



**Figura 3.** Ilustración que muestra las secciones a medir el grosor de las biopelículas.

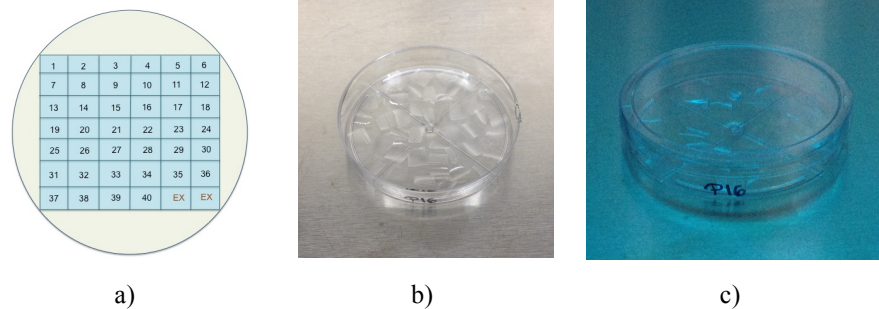
#### 5.5.2.2 Uniformidad de difusión de la droga

Para obtener las biopelículas de la formulación realizada en las cajas Petri, se cortaron por centímetro cuadrado, obteniendo un total de 43 biopelículas (Fig. 4).

Para determinar la uniformidad de la pilocarpina en las biopelículas se disolverán 2.5 mg de pilocarpina en 25 mL de agua destilada bajo agitación magnética a 37°C por una hora, haciendo absorbancias en un espectrofotómetro (Genesys 10uv Scanning) en un rango de diferentes densidades ópticas (OD) (200 nm – 500 nm) a intervalos de 10, esto con la finalidad de obtener como referencia un valor que pudiera ser tomado como control, por lo que se tomará aquella densidad óptica que revele mayor absorbancia.

Una vez que obtenido el valor referente al control con la pilocarpina, se tomó 1cm<sup>2</sup> de la película HPMC / Pilocarpina y se disolvió en 25 mL de agua destilada a 37° C bajo

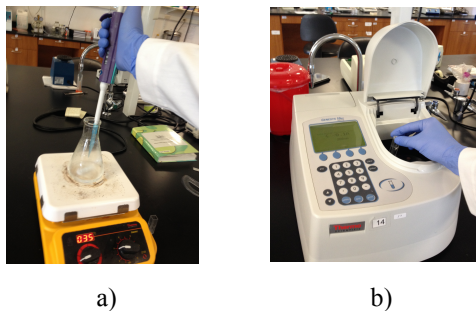
agitación magnética por una hora, para posterior medir la absorbancia con la finalidad de obtener el valor de pilocarpina contenido en las películas.



**Figura 4.** Ilustración que muestra la obtención de biopelículas mediante cajas petri. a) Diseño, b) Almacenamiento, c) Desinfección con luz ultravioleta.

### 5.5.3 Evaluación del tiempo de liberación de la droga

Para determinar el tiempo de liberación de la droga de la película de Quitosán / HPMC / Pilocarpina se depositó 1 cm<sup>2</sup> de la biopelícula en 25 mL de agua destilada a 37°C bajo agitación magnética, además con el objetivo de crear una cinética de liberación se midió absorbancia cada 15 minutos, durante un lapso de 12 horas a una OD de 280 nm, la cual fue determinada durante la prueba de uniformidad de la droga (Fig. 5).



**Figura 5.** Cinética de liberación del fármaco.

### 5.5.4 Evaluación del flujo salival y sintomatología de xerostomía

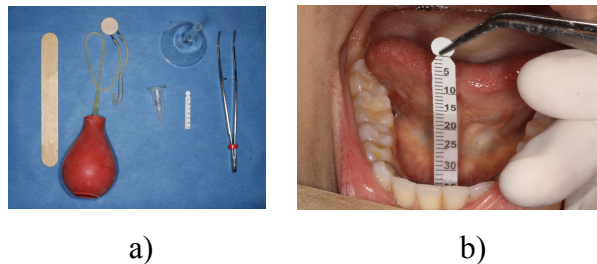
#### 5.5.4.1 Historia clínica y evaluación sintomática

Previo a realizar la historia clínica se procedió a informar a los pacientes sobre el estudio por medio de consentimiento informado (Anexo 13.1). Se procedió a realizar una historia clínica y un cuestionario inicial de la sintomatología de xerostomía (Anexo

13.2). Con el objetivo de evaluar el cambio en el flujo salival de los pacientes producido por las biopelículas se procedió a obtener la tasa de flujo salival mediante la recolección de una muestra de saliva total, en la cual se dieron indicaciones al paciente de mantenerse sentado, completamente en reposo, sin mover músculos faciales, lengua ni tragar saliva por un lapso de 5 minutos, posteriormente depositar toda la saliva colectada en microtubos de plástico previamente pesados y enfriados a una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$  (Fig. 6).

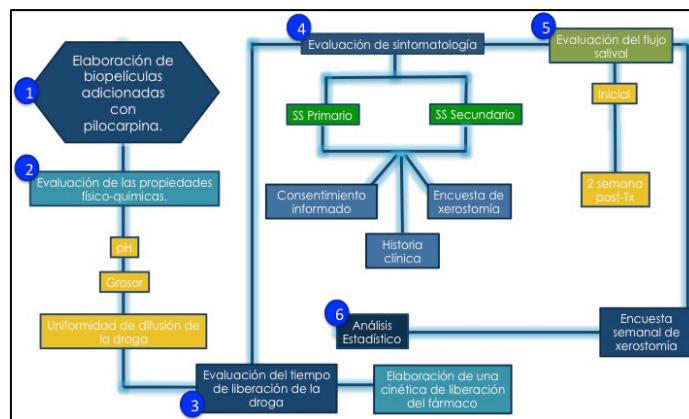
Una vez obtenida la muestra se colocarán en recipientes con hielo con el objetivo de evitar la degradación protéica, serán pesados nuevamente y se restará el peso total obtenido, menos el peso inicial del tubo, obteniendo la tasa de volumen salival en un lapso de 5 minutos, para lo que el resultado será dividido entre 5, con el objetivo de conocer los mL de saliva por minuto.

Las muestras serán almacenadas a una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ .



**Figura 6.** a) Armamentario de exploración y diagnóstico de hiposalivación, b) Colocación de tira de Schirmer en la zona sublingual.

### 5.5.5 Diagrama de flujo



## 5.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud”:

- Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.
- Título tercero. De la investigación de nuevos **recursos profilácticos**, de **diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación**. Capítulo I Artículos 61-64 Cuando se realice investigación en seres humanos sobre nuevos (o se modifiquen) recursos profilácticos, dx, terapéuticos o rehabilitación, además deberán solicitar autorización de la Secretaría presentando documentación requerida.
- Título tercero Capítulo II De la investigación **farmacológica**, Artículos 65-71.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León (**SPSI – 010613. Folio: 0094**).

## **6. RESULTADOS**

### **6.1 Evaluación del pH de las películas**

Se midió el pH con un potenciómetro (UltraBASIC, Denver Instrument), donde los resultados mostraron que el formulado de las películas obtuvo una media de pH de  $2.91 \pm 0.03511$ .

### **6.2 Evaluación de las propiedades físico-químicas**

#### **6.2.1 Grosor**

El grosor de las películas fue medido en cinco zonas diferentes para obtener un promedio de grosor uniforme, donde se obtuvo un promedio de  $0.06866 \pm 0.00152 \mu\text{m}$ .

#### **6.2.2 Uniformidad de difusión de la droga**

Para la determinación de la uniformidad de la Pilocarpina en las películas, se tomó como referencia la media de absorbancia de Pilocarpina disuelta en 25 mL de agua destilada a una densidad óptica de 280, la cual fue  $0.034 \pm 0.00057$ , posterior a esto se realizó absorbancia de película bajo las mismas condiciones, la cual fue de  $0.031 \pm 0.00058$ , teniendo una uniformidad del 91% por  $\text{cm}^2$ .

### **6.3 Evaluación del tiempo de liberación de la droga**

Durante la cinética de liberación, en relación con la uniformidad de la droga, mostraron que el porcentaje de liberación fue de 55% a las 0:30 Hr, un 88% a las 1:00 Hr, un 91% a las 1:30 Hr, un 97% a las 2:00 y 2:30 Hr y un 100% de las 3:00 a las 4:00 Hr (Figura 7).

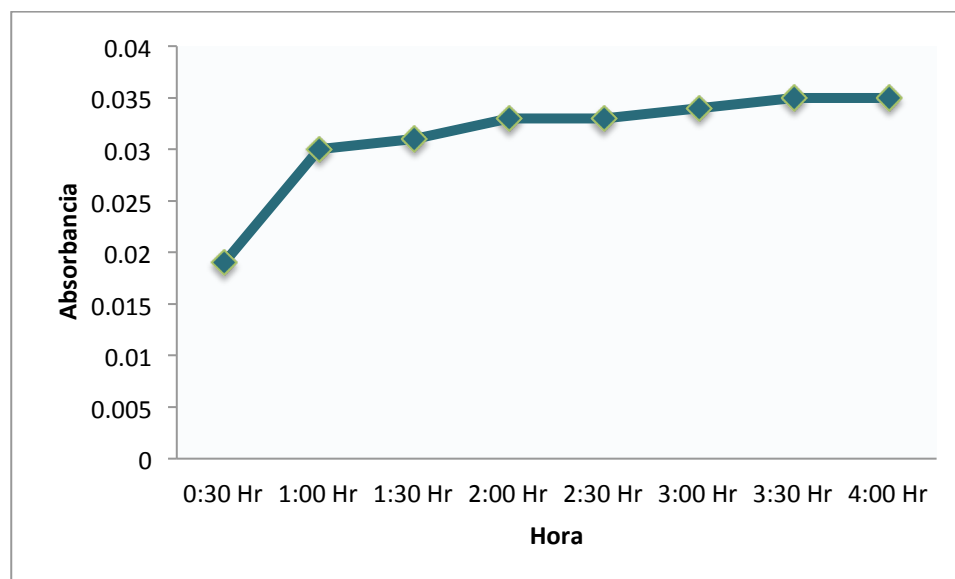


Figura 7. Cinética de liberación de Pilocarpina en películas.

#### 6.4 Evaluación de sintomatología inicial y a la semana 2

Los resultados de la evaluación de la sintomatología de la presente investigación se han mostrado en ambos grupos experimentales una disminución en todos los aspectos evaluados (dificultad al hablar, dificultad para pasar alimentos, disgeusia, sensación de ardor en la lengua, labios secos, glándulas salivales inflamadas, ojos y garganta seca), a diferencia del grupo control donde no se observaron cambios del valor inicial a las dos semanas de aplicación de las películas (Tabla 4).

	Item	Sjögren primario			Control			Sjögren secundario			Control		
		No	Muchas	Pocas	No	Muchas	Pocas	No	Muchas	Pocas	No	Muchas	Pocas
Inicial	Experimenta dificultad al hablar debido a la resequedad de su boca	50%	20%	30%	33%	50%	17%	25%	50%	25%	38%	13%	50%
	Presenta dificultad para pasar alimentos de consistencia sólida o seca	20%	40%	40%	17%	33%	50%	38%	50%	13%	38%	0%	63%
	Siente que no tienen sabor sus comidas	60%	0%	40%	33%	17%	50%	38%	38%	25%	50%	50%	0%
	Tienen sensación de ardor o quemazón en la lengua	60%	20%	20%	33%	50%	17%	38%	25%	38%	50%	13%	38%
	Siente sus labios secos	40%	30%	30%	0%	83%	17%	13%	75%	13%	50%	13%	38%
	Ha tenido las glándulas salivales inflamadas en adultez	70%	20%	10%	67%	17%	17%	63%	25%	13%	100%	0%	0%

	Necesita levantarse durante la noche a tomar líquidos	70%	10%	20%	17%	0%	83%	63%	0%	38%	50%	0%	50%
	Acostumbra respirar por su boca	60%	10%	30%	67%	0%	33%	38%	25%	38%	13%	38%	50%
	Siente sus ojos secos	0%	80%	20%	0%	83%	17%	13%	63%	25%	0%	13%	88%
	Siente seca su garganta	30%	50%	20%	0%	83%	17%	38%	63%	0%	0%	88%	13%
Semana 2	Experimenta dificultad al hablar debido a la resequeidad de su boca	80%	0.0%	20%	83.3%	0.0%	16.7%	50 %	0%	50%	100%	0%	0%
	Presenta dificultad para pasar alimentos de consistencia solida o seca	60%	0%	40%	83.3%	16.7%	0%	25%	25%	50%	62.5%	37.5%	0.0%
	Siente que no tienen sabor sus comidas	80.0%	0%	20.0%	83.3%	0%	16.7%	75%	12.5%	12.5%	50%	12.5%	37.5%
	Tienen sensación de ardor o quemazón en la lengua	100%	0%	0.0%	66.7%	0%	33.3%	100%	0.0%	0.0%	87.5%	0.0%	12.5%
	Siente sus labios secos	40.0%	20.0%	40.0%	33.3%	33.3%	33.3%	62.5%	12.5%	25.0%	12.5%	0.0%	87.5%
	Ha tenido las glándulas salivales inflamadas en adultez	90.0%	0.0%	10.0%	100%	0.0%	0.0%	87.5%	12.5%	0.0%	50.0%	37.5%	12.5%
	Necesita levantarse durante la noche a tomar líquidos	80.0%	0.0%	20.0%	100%	0.0%	0.0%	87.5%	0.0%	12.5%	75.0%	0.0%	25.0%
	Acostumbra respirar por su boca	80.0%	0.0%	20.0%	50.0%	0.0%	50.0%	62.5%	25.0%	12.5%	50.0%	25.0%	25.0%
	Siente sus ojos secos	10.0%	30.0%	60.0%	50.0%	33.3%	16.7%	37.5%	37.5%	25.0%	25.0%	62.5%	12.5%
Siente seca su garganta	50.0%	10.0%	40.0%	83.3%	16.7%	0.0%	37.5%	37.5%	25.0%	25.0%	62.5%	12.5%	

**Tabla 4.** Evaluación de sintomatología inicial y final, comparación entre grupos.

## 6.5 Evaluación clínica

Con el objetivo de conocer las condiciones clínicas que se presentan al inicio y durante el transcurso de el estudio se encontró que: en el SS primario no hubo cambio en la sequedad de los labios a las dos semanas de la administración de la pilocarpina, hubo una mejoría del 60% en la sequedad de las mucosas y un 10% de mejoría en la sintomatología durante la palpación de las glándulas salivales, a diferencia del grupo control donde no hubo cambios considerables.

Así mismo el SS secundario hubo una diferencia en el grado de severidad de la sequedad de labios, donde inicialmente se tenía un 12.5% de grado 3 y a las dos semanas un 0%, se encontró una mejoría del 12.5% en el grado de sequedad de las

mucosas, a favor del grado 0, y un cambio de sintomatología del 25% durante la palpación de glándulas salivales mayores, a favor del grado 0 (Tabla 5).

	Item	Sjögren primario			Control			Sjögren secundario			Control		
		0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
Inicial	Sequedad de labios	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	12.5%	75.0%	12.5%	12.5%	87.5%	0.0%
	Sequedad de la mucosa	10.0%	70.0%	20.0%	16.7%	66.7%	16.7%	0.0%	100%	0.0%	12.5%	87.5%	0.0%
	Palpación de las glándulas salivares mayores	90.0%	10.0%	0.0%	83.3%	16.7%	0.0%	75.0%	25.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%
Semana 2	Sequedad de labios	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	12.5%	87.5%	0.0%	12.5%	87.5%	0.0%
	Sequedad de la mucosa	70.0%	30.0%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	12.5%	87.5%	0.0%	12.5%	87.5%	0.0%
	Palpación de las glándulas salivares mayores	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%

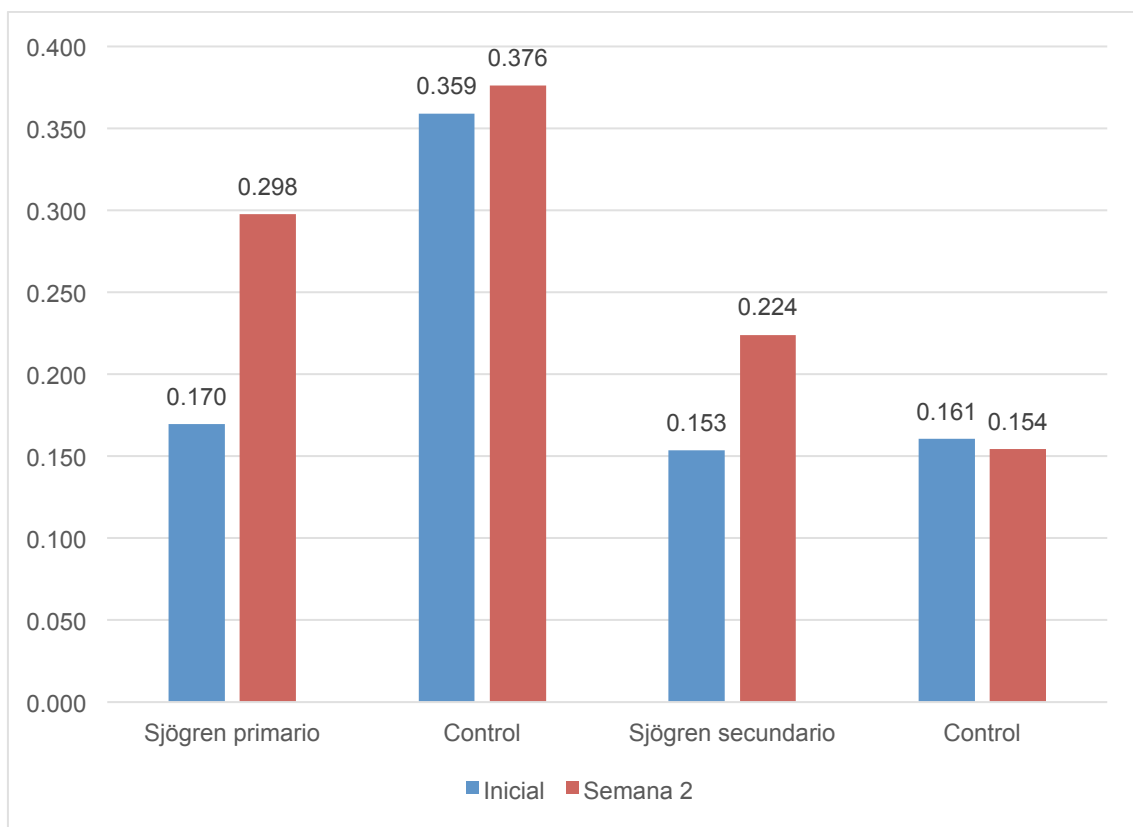
**Tabla 5.** Evaluación clínica inicial y final, comparación entre grupos.

## 6.6 Evaluación de sialometría

La evaluación del flujo salival en el síndrome de Sjögren primario se encontró aumentada del valor inicial ( $0.170 \pm 0.246$ ) al valor reflejado a las dos semanas de la administración de las películas ( $0.298 \pm 0.333$ ), siendo el único valor con diferencia estadísticamente significativa. En el síndrome de Sjögren secundario se encontró una media inicial de  $0.153 \pm 0.255$  y un valor de  $0.224 \pm 0.320$  a las dos semanas. Ambos grupos controles no mostraron diferencias en el cambio del flujo salival (Tabla 6, Figura 8).

	Sjögren primario		Control		Sjögren secundario		Control	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Inicial	0.170	0.246	0.359	0.416	0.153	0.255	0.161	0.167
Semana 2	0.298	0.333	0.376	0.436	0.224	0.320	0.154	0.163

**Tabla 6.** Sialometría inicial y final, comparación entre grupos.



**Figura 8.** Media de sialometría inicial y a la semana 2, comparación entre grupos.

## 6.7 Evaluación del tratamiento con pilocarpina

Posterior a la administración de las películas se evaluó mediante una encuesta la sintomatología presentada durante la administración del tratamiento, donde se encontró que no hubo presencia de ansiedad o temblor en el 100% del SS primario y un 87.5% del SS secundario, el 90% del SS primario y el 75% del SS secundario no presentó cambio en la sudoración. En la evaluación de náusea o vómito el 90% del SS primario y el 87.5% de SS secundario no lo presentaron, el 80% y 87% de ambos grupos experimentales no experimentaron gastritis o acidez, a diferencia de los grupos control, donde el 100% no lo experimentó. Ninguno de los grupos experimentó irritación o malestar con la administración de las películas, donde más del 40% recomendaron su posterior uso, a diferencia del grupo control donde ninguno de los pacientes recomendaría el tratamiento.

Ítem	Sjögren primario			Control			Sjögren secundario			Control		
	No	Muchas	Pocas	No	Muchas	Pocas	No	Muchas	Pocas	No	Muchas	Pocas
Experimentó ansiedad o temblor?	100%	0.0%	0.0%	83.3%	0.0%	16.7%	87.5%	12.5%	0.0%	100%	0.0%	0.0%
Experimentó mayor sudoración?	90.0%	0.0%	10.0%	100%	0.0%	0.0%	75.0%	12.5%	12.5%	100%	0.0%	0.0%
Experimentó náusea o vómito?	90.0%	10.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	87.5%	0.0%	12.5%	100%	0.0%	0.0%
Experimentó gastritis o acidez?	80.0%	0.0%	20.0%	100%	0.0%	0.0%	87.5%	0.0%	12.5%	100%	0.0%	0.0%
Experimentó palpitaciones o aumento del ritmo cardíaco?	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%
Experimentó dificultad para respirar?	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%
Aumentó su frecuencia urinaria?	80.0%	10.0%	10.0%	83.3%	0.0%	16.7%	87.5%	0.0%	12.5%	100%	0.0%	0.0%
Experimentó lagrimeo?	60.0%	0.0%	40.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	75.0%	0.0%	25.0%
Considera que la administración de las películas mejoró la boca seca?	0.0%	40.0%	60.0%	33.3%	16.7%	50.0%	25.0%	37.5%	37.5%	0.0%	0.0%	100.0%
Experimentó irritación o malestar en la mucosa oral con las películas	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%	100%	0.0%	0.0%

**Tabla 7.** Evaluación del tratamiento con pilocarpina

## 7. DISCUSIÓN

En el año 2000, Miyazaki *et al*, utilizaron tabletas a base de HPMC y pectina, para la liberación prolongada de diltiazem en ratas Wistar. Las tabletas fueron colocadas en la zona sublingual y se tomaron muestras sanguíneas para evaluar la concentración plasmática del fármaco en la sangre. Luego de la administración sublingual prolongada, el diltiazem se encontró 2.5 veces en mayor cantidad en comparación con la administración oral propiamente dicha, apoyando la efectividad de los métodos de liberación local prolongada para tratar patologías orales (Miyazaki S *et al.*, 2000).

Juliano *et al* en el año 2008, realizaron un estudio donde por medio de biopelículas de Quitosán y HPMC evaluaron la liberación prolongada de Clorhexidina, mediante pruebas *in vitro* determinaron la uniformidad del fármaco en las biopelículas, la cual resulto encontrarse en un 72% del fármaco esperado, para después probarlo *in vivo* en la cavidad oral de pacientes sanos, donde se realizó una cinética de liberación del fármaco por medio de muestras de saliva, encontrando la mayor concentración (33.18 gr/mL) después de los 120 min (Juliano C *et al.*, 2008).

En el año 2012, Cavallari *et al*, realizaron un sistema de liberación prolongada de lidocaína (8 mg/cm<sup>2</sup>) mediante parches realizados con la técnica de casting mediante diferentes polímeros (Carbopol, Poloxamer y diferentes tipos de Methocel), en donde concluyeron que los parches carecían de citotoxicidad, que una rápida liberación del fármaco es encontrado al agregar plastificante en la formulación y la liberación más retardada fue observada en Methocel K4M (Cavallari C *et al.*, 2013).

Un estudio realizado por Romero *et al*, en el año 2012, donde estimularon la salivación en ratas diabéticas por medio de una administración IP de Pilocarpina (0.6 mg/kg de peso) y mediante pequeñas bolas de algodón fue recolectada la saliva, lo cual logró aumentar el flujo salival en el grupo control (35.9 µl/min) y en el grupo diabético (8.81 µl/min) (Romero A *et al.*, 2012).

Hoy en día no se han desarrollado investigaciones acerca del uso tópico de pilocarpina en la cavidad oral, así como de sus efectos sistémicos y locales que pueda causar; sin embargo, en el año 2012 se realizó el primer estudio con solución oftálmica de

clorhidrato pilocarpina al 2% para evaluar el efecto que genera en la función oral y visual. El resultado demostró que el volumen total de saliva con uso tópico de pilocarpina oralmente fue significativamente aumentado con una sola aplicación, sin embargo el estudio se limita a un estudio piloto de aplicación única del fármaco, por lo que no se ha investigado a fondo el uso tópico de pilocarpina en la cavidad oral (Hua LV *et al.*, 2012).

Se ha intentado buscar una alternativa de administración de la pilocarpina en la xerostomía, como Bernardi *et al* en el 2002, donde evaluaron el efecto sialogogo de pilocarpina mediante colutorios orales de solución salina, lo cual dio un buen resultado con pilocarpina al 2%, sin embargo, no se encontró efectividad pasados los 90 minutos de la administración de los enjuagues (Bernardi R *et al.*, 2002).

Debido a la amplia variedad de efectos adversos que puede presentar los fármacos sialogogos, se han buscado alternativas de administración que logren mitigar los efectos adversos que estos manifiestan. El uso local de la administración prolongada de fármacos proporciona múltiples ventajas, aumentando la acción farmacológica en el sitio local deseable, reducción de la dosis usual y la disminución de los efectos adversos<sup>20</sup>. En un estudio realizado por Rodríguez J *et al* en el año 2015 en Monterrey, México, evaluaron las propiedades físico-químicas (pH, grosor, solubilidad en saliva artificial, uniformidad de difusión de la droga por mm<sup>2</sup>, cinética de liberación prolongada), propiedades antimicrobianas frente a los dos microorganismos principales en hiposalivación (*Streptococcus mutans* y *Candida albicans*), y citotóxicas (en línea celular de fibroblastos adherentes) de biopelículas de liberación prolongada de pilocarpina a base de biopolímeros de quitosán e Hidroxipropilmetilcelulosa (Rodríguez J *et al.*, 2015). Además se evaluó el efecto sialogogo de estas películas en ratas diabéticas Wistar por medio de la colocación sublingual de la película por una hora, así como también la presencia de infiltrado inflamatorio en la zona de colocación de la película. Los resultados de este estudio mostraron que las biopelículas lograron obtener las propiedades físico-químicas óptimas para su manipulación, con una adecuada uniformidad de difusión (72%) y una constante liberación del fármaco por 4 horas desde su colocación en medio acuoso, sin embargo no mostraron actividad antimicrobiana.

Las películas evidenciaron una alta viabilidad celular (96%), lo cual indica que el producto biocompatible y seguro para su administración. En cuanto a la su evaluación de efecto sialogogo, lograron aumentar considerablemente el flujo salival en las ratas diabéticas ( $6.4 \pm 0.987$  mg), a comparación del grupo control ( $0.5 \pm 0.06$  mg) (Rodríguez J *et al.*, 2015).

## 8. CONCLUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos de este estudio, se es posible decir que:

1. Las películas resultaron obtener las condiciones óptimas para su manipulación y administración (pH, grosor y tiempo de liberación de la droga).
2. La uniformidad del fármaco se encontró en 91% por cm<sup>2</sup>, obteniendo un 100% de liberación del fármaco a partir de las 3:00 Hr de su disolución en medio acuoso.
3. Las películas adicionadas con pilocarpina lograron mejorar las condiciones clínicas de sequedad en la cavidad oral, así como la sintomatología.
4. Las películas adicionadas con pilocarpina lograron aumentar considerablemente el flujo salival en pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario, donde solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en el síndrome de Sjögren primario.
5. No se encontraron cambios estadísticamente significativos en relación con los efectos adversos del tratamiento con pilocarpina, sin embargo ninguno de los grupos controles considera recomendar el uso del tratamiento para su futura administración, a diferencia de los grupos experimentales.

El presente trabajo representa la segunda etapa en la elaboración de sistemas de liberación prolongada de pilocarpina, para la aplicación oral en el padecimiento de hiposialia, siendo propuesta para continuar los proyectos de investigación. Es por ello que debido a las necesidades encontradas durante el estudio y con el objetivo de dar continuidad al proyecto, se sugieren las siguientes perspectivas futuras: a) evaluar las películas mediante microscopia electrónica, b) evaluar el tiempo de liberación de la droga en la cavidad oral, así como el tiempo de adhesión de las películas *in vitro* e *in vivo*.

## 9. ANEXOS

### 9.1 Hoja de consentimiento informado



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSGRADO DE PERIODONCIA E IMPLANTOLOGÍA ORAL



#### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido seleccionado(a) para participar en un protocolo de investigación clínico acerca de el uso de biopelículas para la estimulación salival en xerostomía (boca seca), ocasionada por una amplia variedad de factores, entre ellos el síndrome de Sjögren.

El realizar este tratamiento ha involucrado una gran cantidad de tiempo, con una serie de procesos de laboratorio que garantizan que el producto es un medicamento biocompatible y seguro para su administración, pudiéndose presentarse mínimos efectos adversos.

Los procedimientos a realizar consta de una historia clínica, un cuestionario de sintomatología, y la administración del tratamiento de manera local en la cavidad oral, así como la toma de saliva diagnóstica inicial y a la primer y segunda semana de la terapia. El tratamiento tendrá una duración de dos semanas, en las cuales serán entregados instrucciones a seguir para la administración del medicamento, por lo que me comprometo a seguir las instrucciones al pie de la letra, así como asistir puntualmente a las citas de revisión.

Consiento en que se me realicen los procedimientos terapéuticos y diagnósticos que me fueron explicados y me doy por enterado(a) de mi declaración. Así como me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el y/o los procedimientos objeto de éste documento sean una realidad.

Monterrey, Nuevo León, México, a \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

---

Nombre y firma del Paciente o Representante

---

Nombre y firma del Médico

---

Nombre y firma del Testigo

## 9.2 Historia clínica

### HISTORIA CLÍNICA

Clave:

#### Ficha de identidad

Fecha:

**Nombre:** \_\_\_\_\_  
*Nombre(s) Apellido paterno Apellido materno*

**Género:**  M  F **Fecha de nacimiento:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Teléfono:** \_\_\_\_\_ **Celular:** \_\_\_\_\_

**Dirección:** \_\_\_\_\_

#### **Enfermedades Sistémicas**

Enfermedad sistémica	Tiempo de enfermedad	Tratamientos Administrados	Control	Tiempo / Dosis

#### **Cuestionario de Xerostomía I (INICIAL)**

No.	Pregunta	Sí	No	Muchas veces	Pocas veces
1	Experimenta dificultad al hablar debido a la resequeadad de su boca				
2	Presenta dificultad para pasar alimentos de consistencia solida o seca				
3	Siente que no tienen sabor sus comidas				
4	Tienen sensación de ardor o quemazón en la lengua				
5	Siente sus labios secos				
6	Ha tenido las glándulas salivales inflamadas en adultez				
7	Necesita levantarse durante la noche a tomar líquidos				
8	Acostumbra respirar por su boca				
9	Siente sus ojos secos				
10	Siente seca su garganta				

#### **Evaluación Clínica I**

Aspecto a Evaluar	Puntuación			
a) Sequedad de labios	0	1	2	
b) Sequedad de la mucosa	0	1	2	3
c) Palpación de las glándulas salivares mayores	0	1		

Donde en **A**: 0 = Normal, 1= Sequedad del bermellón, 2 = Presencia de queilitis angular. En **B**: 0 = Normal, 1 = Reseco, sin adherirse abate lenguas, 2 = Reseco y se adhiere el abate lenguas, 3 = Reseco, se adhiere el abatelenguas y ambos conductos de stemon no son visibles. En **C**: 0 = Asintomático, 1 = Presencia de uno o más síntomas.

<b>Sialometría I</b>	
<b>Tiempo</b>	<b>5 min</b>
<b>Saliva total</b>	
	<b>Código de Tubo</b>
	<b>Peso de tubo</b>

### Cuestionario de Xerostomía II (SEMANA 2)

No.	Pregunta	Sí	No	Muchas veces	Pocas veces
1	Experimenta dificultad al hablar debido a la resequeadad de su boca				
2	Presenta dificultad para pasar alimentos de consistencia solida o seca				
3	Siente que no tienen sabor sus comidas				
4	Tienen sensación de ardor o quemazón en la lengua				
5	Siente sus labios secos				
6	Ha tenido las glándulas salivales inflamadas en adultez				
7	Necesita levantarse durante la noche a tomar líquidos				
8	Acostumbra respirar por su boca				
9	Siente sus ojos secos				
10	Siente seca su garganta				

### Evaluación Clínica II

Aspecto a Evaluar	Puntuación			
a) Sequedad de labios	0	1	2	
b) Sequedad de la mucosa	0	1	2	3
c) Palpación de las glándulas salivares mayores	0		1	

<b>Sialometría II</b>	
<b>Tiempo</b>	<b>5 min</b>
<b>Saliva total</b>	
	<b>Código de Tubo</b>
	<b>Peso de tubo</b>

### Cuestionario de Pilocarpina I

No.	Durante la administración...	Sí	No	Muchas veces	Pocas veces
1	Experimentó ansiedad o temblor?				
2	Experimentó mayor sudoración?				
3	Experimentó náusea o vómito?				
4	Experimentó gastritis o acidez?				
5	Experimentó palpitaciones o aumento del ritmo cardíaco?				
6	Experimentó dificultad para respirar?				
7	Aumentó su frecuencia urinaria?				
8	Experimentó lagrimeo?				
9	Considera que la administración de las películas mejoró la boca seca?				
10	Experimentó irritación o malestar en la mucosa oral con las películas				

### 9.3 Hoja de instrucciones al paciente



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSGRADO DE PERIODONCIA E IMPLANTOLOGÍA ORAL



#### HOJA DE INSTRUCCIONES

Usted está participando en una investigación realizada por el Posgrado de Periodoncia e Implantología Oral de la Facultad de Odontología y el Departamento de Reumatología del Hospital Universitario, por lo cual es importante que se comprometa a seguir las siguientes instrucciones de manera estricta:

#### CONSIDERACIONES:

- Le han sido entregadas dos cajas con 20 películas cada una (Una por semana) y unas pinzas para facilitarle el manejo y la colocación de las películas.
- Se debe comenzar a utilizar la caja que diga Semana 1.
- En cada caja se dieron 6 películas extra en caso de extravío.
- Es importante que al terminar el período de las dos semanas se regresen al doctor las películas sobrantes y las pinzas.

#### INSTRUCCIONES:

El experimento empezará al día siguiente de que le fue entregado el medicamento:

1. Tomar una película con las pinzas y colocarla debajo de la lengua a las **9 a.m. y a las 9 p.m (CADA 12 HORAS)**.
2. La película quedará pegada a la mucosa, es importante que no la trague en el momento de la colocación.
3. Una vez que se coloque el medicamento podrá realizar cualquier actividad (Comer, tomar cualquier bebida, masticar chicle).
4. Es importante que las cajas siempre estén cerradas y estén en una superficie de manera horizontal para evitar que se tiren o se peguen entre sí y además deben colocarse lejos del alcance de los niños.

**\*NOTA:** Es importante que no suspenda el medicamento y siga el horario establecido de manera rigurosa.

**PREGUNTAS FRECUENTES:**

- **¿A que hora tengo que colocarme el medicamento?**  
R: A las 9 de la mañana y 9 de la noche, por dos semanas.
- **¿Puedo ingerir alimentos y bebidas antes de colocarme el medicamento?**  
R: Si, puede ingerir cualquier alimento o bebida antes de colocar el medicamento.
- **¿Puedo ingerir alimentos y bebidas después de colocarme el medicamento?**  
R: Si, puede ingerir cualquier alimento o bebida, no importa si acaba de colocar el medicamento.
- **¿Qué pasa si perdí una película?**  
R: Nada, es por eso que a cada caja de medicamento entregada se le colocaron 6 películas extra.
- **¿Debe refrigerarse el medicamento?**  
R: No, debe colocarse en una habitación a temperatura ambiente, sobre una superficie horizontal y lejos del alcance de los niños.

**¿TIENE MÁS DUDAS SOBRE EL PROCESO O DESEA ACLARAR UNA  
PREGUNTA SOBRE EL ESTUDIO?**

Favor de comunicarse:

Tel. 83-29-42-50, 83-29-4000 Ext. 3192 y 3100

**Dr. Jesús Rodríguez Pulido**

Posgrado de Periodoncia e Implantología Oral

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aframian D, Helcer M, Livni D, Robinson S, Markitziu A, Nadler C. Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. *Oral Dis.* 2007;13(1):88–92.

Al-Hashimi DI. Xerostomia Secondary to Sjögren's Syndrome in the Elderly. *Drugs Aging.* 2012;22(11):887–99.

Al-Hashimi I. The management of Sjoögren's syndrome in dental practice. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(10):1409–17.

Alpöz E, Çankaya H, Güneri P, Epstein JB, Boyacioglu H, Kabasakal Y, Ocakci PT. Impact of Buccotherm® on xerostomia: a single blind study. *Spec Care Dentist.* 2015;35(1):1–7.

Anil S, Vellappally S, Hashem M, Preethanath RS, Patil S, Samaranayake LP. Xerostomia in geriatric patients: a burgeoning global concern. *J Investig Clin Dent.* 2014;5(2014):1–8.

Antoniazzi RP, Miranda LA, Zanatta FB, Islabão AG, Gustafsson A, Chiapinotto GA, Oppermann RV. Periodontal Conditions of Individuals With Sjögren's Syndrome. *J Periodontol.* 2009;80(3):429–35.

Archana D, Dutta J, Dutta PK. Evaluation of chitosan nano dressing for wound healing: Characterization, in vitro and in vivo studies. *Int J Biol Macromol.* 2013;57:193–203.

Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizonne M, Vacher MC, Sibilia J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: Results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2243–9.

Babae N, Zahedpasha S, Zamaninejad S, Gholizadehpasha A, Moghadamnia Y, Moghadamnia A. Effects of milk curd on saliva secretion in healthy volunteer compared to baseline, 2% pilocarpine and equivalent pH adjusted acetic acid solutions. *Indian J Dent Res.* 2011;22(4):547-551.

Baldini C, Giusti L, Bazzichi L, Lucacchini A, Bombardieri S. Proteomic analysis of the saliva: A clue for understanding primary from secondary Sjögren's syndrome?. *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):185-91.

Banderas JA, González M, Sánchez M, Millán E, López A, Vilchis A. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. *Salud Publica Mex.* 1997;39(5):433-43.

Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR, Pires M, Barros HM. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(1):105-10.

Bikker A, van Woerkom JM, Kruize AA, Wenting M, de Jager W, Bijlsma JW, Lafeber FP, van Roon JA. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome correlates with increased inflammation. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):969-77.

Bonacci E, Epis O, Bobbio F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: Retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum.* 2008;59(5):714-20.

Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist.* 2013;33(3):123-7.

Cavallari C, Fini A, Ospitali F. Mucoadhesive multiparticulate patch for the intrabuccal controlled delivery of lidocaine. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;83(3):405-14.

Cedillo E, Hernández A, Villafuerte L. Efecto del bicarbonato de sodio sobre la flotación y la liberación controlada de metronidazol desde matrices de Methocel K4M y Carbopol 971P NF. *Rev Mex Cienc Farm.* 2007;38(2):33–41.

Chapa G, Garza B, Garza M, Martínez G. Hiposalivación y xerostomía; diagnóstico, modalidades de tratamiento en la actualidad: Aplicación de neuroelectroestimulación. *Rev Mex Periodontol.* 2012;3(1):38–46.

Cho JH, Chung WK, Kang W, Choi SM, Cho CK, Son CG. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med.* 2008;14(5):523–6.

Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Itró A. Salivary gland biopsy: a comprehensive review of techniques and related complications. *Rheumatology.* 2010;49(11):2117–21.

De Azevedo BB, Bussoloti I. Evaluation of sialometry and minor salivary gland biopsy in classification of Sjögren's Syndrome patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71(3):346–54.

De Carvalho M, Stamford T, Pereira E, Dos Santos P, Sampaio F. Chitosan as an oral antimicrobial agent. *Formatex 2011.* 2012;1(13):542-550.

De Mendonça M, Finger A, Vale G, Naval MÂ, Soares AA, Compagnoni M. Management of Sjogren's Syndrome Patient: A Case Report of Prosthetic Rehabilitation with 6-Year Follow-Up. *Case Rep Dent.* 2014;2014(2014):1-5.

De Moura M, Avena R, McHugh T, Krochta J, Mattoso L. Properties of Novel Hydroxypropyl Methylcellulose Films Containing Chitosan Nanoparticles. *J Food Sci.* 2008 8;73(7):31–37.

Deepak D, Gopakumar R. Xerostomia, its Association with Oral Manifestation and Ocular Involvement: A Clinical and Biochemical Study. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2011;23(4):513–7.

Delaleu N, Immervoll H, Cornelius J, Jonsson R. Biomarker profiles in serum and saliva of experimental Sjogren's syndrome: associations with specific autoimmune manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):1-14.

Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 2005;113(2):101–13.

Denny P, Hagen FK, Hardt M, Liao L, Yan W, Arellanno M, Bassillian S, Bedi GS, Boontheung P, Cociorva D, Delahunty CM, Denny T, Dunsmore J, Faull KF, Gilligan J, González M, Halgand F, Hall SC, Han X, Henson B, Hewel J, Hu S, Jeffrey S, Jiang J, Loo JA, Ogorzalek RR, Malamud D, Melvin JE, Miroshnychenko O, Navazesh M, Niles R, Park SK, Prakobphol A, Ramachadran P, Richert M, Robinson S, Sondej M, Souda P, Sullivan MA, Takashima J, Than S, Wang J, Whitelegge JP, Witkowska HE, Wolinsky L, Xie Y, Xu T, Yu W, Ytterberg J, Wong DT, Yates JR, Fisher SJ. The Proteomes of Human Parotid and Submandibular/Sublingual Gland Salivas Collected as the Ductal Secretions. *J Proteome Res.* 2008;7(5):1994–2006.

Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A literature review. *Cancer.* 2006;107(11):2525–34.

Dong L, Chen Y, Masaki Y, Okazaki T, Umehara H. Possible Mechanisms of Lymphoma Development in Sjögren's Syndrome. *Curr Immunol Rev.* 2013;9(1):13–22.

Elaine L. Alezander, Thomas T. Provost. Cutaneous manifestations of Primary Sjögren's Syndrome: A Reflection of vasculitis and Association with Anti-RO(SSA) Antibodies. *J Invest Dermatol.* 1983;80(5):386–91.

Eveson JW. Xerostomia. *Periodontol 2000.* 2008;48(1):85–91.

Falcão DP, Mota LMH da, Pires AL, Bezerra ACB. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):525–31.

Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. 2013:1(9):1-49.

Gallardo J. Xerostomía. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46(1):109–16.

Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol* 2000. 2009;50(1):52–64.

Goldblatt F, O’Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet.* 2013;382(9894):797–808.

González S, Sung H, Sepúlveda D, González M, Molina C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren’s syndrome. *Oral Dis.* 2014;20(2):153–61.

Guiñales J, Martorell V, Sanchez R, del Castillo JL, Burgueño M. Síndrome de Sjögren: criterios diagnósticos mediante resonancia magnética. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2012;34(4):186–7.

Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z, Kovacs L, Kovacs A, Makula E, Csanády M. Cardiac manifestations in primary Sjögren’s syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(7):450–4.

Hopcraft M, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J.* 2010;55(3):238–44.

Hu S, Gao K, Pollard R, Arellano M, Zhou H, Zhang L, Elashoff D, Kallenberg CG, Vissink A, Wong DT. Preclinical validation of salivary biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res.* 2010;62(11):1633–8.

Hua LV, Kawasaki P, Pokala VN, Hayes J. An Interprofessional Study of the Effects of Topical Pilocarpine on Oral and Visual Function. *Health Interprofessional Pract.* 2012;1(3):1-10.

Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: Historical perspective and ongoing concerns. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):681–3.

Issaq HJ, Veenstra TD. The role of electrophoresis in disease biomarker discovery. *Electrophoresis.* 2007;28(12):1980–8.

Jellema AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, van der Reijden W, Leemans R, Smeele L, Slotman BJ. The efficacy of Xialine® in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol.* 2001;59(2):157–60.

Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1061–79.

Jiménez DJ. Aspectos clínicos y tratamiento de la xerostomía. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2005;33(1):14–20.

Jordan R, Diss TC, Lench NJ, Isaacson PG, Speight PM. Immunoglobulin gene rearrangements in lymphoplasmacytic infiltrates of labial salivary glands in Sjögren's

syndrome. A possible predictor of lymphoma development. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(6):723–9.

Jordan RC, Speight PM. Lymphoma in Sjögren's syndrome. From histopathology to molecular pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(3):308–20.

Juliano C, Cossu M, Pigozzi P, Rasso G, Giunchedi P. Preparation, In Vitro Characterization and Preliminary In Vivo Evaluation of Buccal Polymeric Films Containing Chlorhexidine. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2008;9(4):1153–8.

Karnell JL, Mahmoud TI, Herbst R, Ettinger R. Discerning the kinetics of autoimmune manifestations in a model of Sjögren's syndrome. *Mol Immunol.* 2014;62(2):277–82.

Keszler A, Adler LI, Gandolfo MS, Bisio PM, Smith AC, Vollenweider CF, Heidenreich AM, de Stefano G, Kambo MV, Cox DP, Narbaitz M, Lanfranchi HE. MALT lymphoma in labial salivary gland biopsy from Sjögren syndrome: importance of follow-up in early detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(3):28–33.

Kho H, Park M, Chang J, Kim Y. Yam tuber mucilage as a candidate substance for saliva substitute: in vitro study of its viscosity and influences on lysozyme and peroxidase activities. *Gerodontology.* 2014;31(1):34–41.

Kim T, Ahn J, Choi H, Choi Y, Cho C. A novel mucoadhesive polymer film composed of carbopol, poloxamer and hydroxypropylmethylcellulose. *Arch Pharm Res.* 2007;30(3):381–6.

Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2011;15(1):8–14.

Kovács L, Szodoray P, Kiss E. Secondary tumours in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):203–6.

Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren's syndrome patients. *J Clin Periodontol.* 2002;29(2):92–91.

Larrarte JPM, Pineda YR. Síndrome de Sjögren. *Rev Cubana Med.* 2010;49(2):61-76.

Lavertu M, Darras V, Buschmann MD. Kinetics and efficiency of chitosan reacylation. *Carbohydr Polym.* 2012;87(2):1192–8.

Lawrence HP. Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *J Can Dent Assoc.* 2002;68(3):170–5.

Lida Santiago M, Seisdedos MR, García Salinas RN, Secco A, Marino Claverie L, Techera L, Takashima L, Aicardi P, Sandi MA, Knobel E. Frecuencia de complicaciones y rédito de la biopsia de glándula salival menor. *Reumatol Clin.* 2012;8(5):255–8.

Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, Lagunas PT, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health.* 2012;12(1):12-29.

Lončar B, Stipetić MM, Baričević M, Risović D. The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(3):171–5.

Loos BG, Tjoa S. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid?. *Periodontol 2000.* 2005;39(1):53–72.

Looström H, Åkerman S, Ericson D, Tobin G, Götrick B. Tramadol-induced oral dryness and pilocarpine treatment: Effects on total protein and IgA. *Arch Oral Biol.* 2011;56(4):395–400.

Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: Clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):882–91.

Margaix M, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(7):325–30.

Mariette X. Lymphomas complicating Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1007–10.

Maślińska M, Przygodzka M, Kwiatkowska B, Sikorska K. Sjögren's syndrome: still not fully understood disease. *Rheumatol Int.* 2015;35(2):233-41.

Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res.* 2008;87(4):308–18.

Miyazaki S, Kawasaki N, Nakamura T, Iwatsu M, Hayashi T, Hou WM, Attwood D. Oral mucosal bioadhesive tablets of pectin and HPMC: in vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm.* 2000;204(1):127–32.

Murakami Y, Nagata H, Amano A, Takagaki M, Shizukuishi S, Tsunemitsu A, Aimoto S. Inhibitory effects of human salivary histatins and lysozyme on coaggregation between *Porphyromonas gingivalis* and *Streptococcus mitis*. *Infect Immun.* 1991;59(9):3284–6.

Nagpal K, Singh S, Mishra D. Chitosan nanoparticles: a promising system in novel drug delivery. *Chem Pharm Bull.* 2010;58(11):1423–30.

Nakamura N, Sasano N, Yamashita H, Igaki H, Shiraishi K, Terahara A, Asakage T, Nakao K, Ebihara Y, Ohtomo K, Nakagawa K. Oral pilocarpine (5mg t.i.d.) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(3):310–3.

Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology.* 2009;97(2):76–83.

Navazesh M, Mulligan R, Komaroff E, Redford M, Greenspan D, Pkelan J. The Prevalence of Xerostomia and Salivary Gland Hypofunction in a Cohort of HIV-positive and At-risk Women. *J Dent Res.* 2000;79(7):1502–7.

Noaiseh G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):575–7.

O'Sullivan EM, Higginson IJ. Clinical effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Acupunct Med.* 2010;28(4):191–9.

Ofori K, Fell J. Biphasic drug release: the permeability of films containing pectin, chitosan and HPMC. *Int J Pharm.* 2001;226(1):139–45.

Ofori K, Fell J. Leaching of pectin from mixed films containing pectin, chitosan and HPMC intended for biphasic drug delivery. *Int J Pharm.* 2003;250(1):251–7.

Oh D, Lee J, Kim Y, Kho H. Effects of carboxymethylcellulose (CMC)-based artificial saliva in patients with xerostomia. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(11):1027–31.

Olivas I, García P, Martel A, Martinez R, Martínez A, Martínez C. Preparación y caracterización de compositos de quitosana/nanotubos de carbono. *Rev Mex Ing Quím.* 2009;8(2):205–11.

Padma TP, Deepa MS, Nanda K. Salivary proteomic biomarkers in the diagnosis of periodontal diseases. *Health Sci.* 2014;1(3):1-15.

Park Y, Lee Y, Park S, Sheen S, Chung C, Lee S. Platelet derived growth factor releasing chitosan sponge for periodontal bone regeneration. *Biomaterials.* 2000;21:153–9.

Patel R. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6(1):247-255.

Perioli L, Ambrogi V, Angelici F, Ricci M, Giovagnoli S, Capucella M. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *J Controlled Release.* 2004;99(1):73–82.

Pers J, d' Arbonne F, Devauchelle V, Saraux A, Pennec Y, Youinou P. Is periodontal disease mediated by salivary buff in Sjögren's syndrome?. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2411–4.

Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, Yeung KS, Lee JS, Garrity D, Cronin A, Lee N, Kraus D, Shaha R, Shah J, Vickers AJ. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2565–70.

Piboonniyom S, Suwantuntula T, Thaweboon S, Mitirattanakul S, Chomkhakhai U, Khovidhunkit W. Xerostomia, Hyposalivation, and Oral Microbiota in Type 2 Diabetic Patients: A Preliminary Study. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(9):1220–8.

Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(8):867–73.

Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci.* 2007;133(1):3–18.

Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci.* 2007;133(1):3–18.

Riva A, Puxeddu P, Del Fiacco M, Testa F. Ultrastructural localization of endogenous peroxidase in human parotid and submandibular glands. *J Anat.* 1978;127(1):181-191.

Rivera H, Valero L, Escalona L, Roja F, Ríos MP. Manejo Multidisciplinario del paciente diagnosticado con el Síndrome de Sjögren. *Acta Odontolol Venez.* 2009;47(3):122–30.

Rodríguez J, Martínez G, Rodríguez N, Chapa M, Solís J. Dental perspective on Sjögren's syndrome: literature review. *J Oral Res.* 2015;4(3):211-222.

Rodríguez J, Sánchez R, Garza M, Nakagoshi M, Solis J, Arévalo K, Garza E. Salivary stimulation by prolonged release of pilocarpine using films in diabetic rats. *J Oral Res.* 2015;4(2):103–8.

Rodríguez J, Sánchez R, Garza M, Nakagoshi M, Solís J, Arévalo K, Garza E. Physicochemical and antimicrobial evaluation of chitosan and hydroxypropyl methylcellulose films for prolonged release of pilocarpine. *J Oral Res.* 2015;4(1):25–31.

Romero A, Ibuki F, Nogueira F. Sialic acid reduction in the saliva of streptozotocin induced diabetic rats. *Arch Oral Biol.* 2012;57(9):1189–93.

Rotta J, Ozório R, Kehrwald A, de Oliveira Barra G, de Melo R, Barreto P. Parameters of color, transparency, water solubility, wettability and surface free energy of chitosan/hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) films plasticized with sorbitol. *Mater Sci Eng C.* 2009;29(2):619–23.

Samarawickrama D. Saliva substitutes: how effective and safe are they?. *Oral Dis.* 2002;8(4):177–9.

Sánchez R, Damas R, Domínguez P, Cerezo P, Salcedo I, Aguzzi C. Uso de la HidroxiPropilMetilCelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. *Farmaespaña Ind.* 2010;1(1):48–51.

Sang Goo Lee, Hyung Il Kim, Hong Seop Kho. Influences of peroxidase on lysozyme activity. *Oral Med.* 2008;33(1):1–8.

Santos AP, Hrihorowitsch PR. Pilocarpus spp: A survey of its chemical constituents and biological activities. *Braz J Pharm Sci.* 2004;40(2):115-137.

Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Witcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):475–87.

Siddaramaiah, Kumar P, Divya K, Mhemavathi B, Manjula D. Chitosan/HPMC Polymer Blends for Developing Transdermal Drug Delivery Systems. *J Macromol Sci Part A.* 2006;43(3):601–7.

Silvestre F, Miralles L, Martínez V. Tratamiento de la boca seca: puesta al día. *Med Oral.* 2004;9(1):273–9.

Sood S, Anthony R, Pease C. Sjögren's syndrome. *Clin Otolaryngol.* 2000;25(5):350–7.

Sreebny LM, Zhu WX. The use of whole saliva in the differential diagnosis of Sjögren's syndrome. *Adv Dent Res.* 1996;10(1):17–24.

Taylor JJ. Protein Biomarkers of Periodontitis in Saliva. *ISRN Inflamm.* 2014; 2014(2014):1–18.

Tenovuo J. Antimicrobial agents in saliva—protection for the whole body. *J Dent Res.* 2002;81(12):807–9.

Triana S, Rodríguez JI, Garza BR, Martínez G, Rodríguez NI. Relación entre periodontitis y Artritis Reumatoide. *Odontología Actual.* 2016;13(160):44-47.

Van Den Berg I, Pijpe J, Vissink A. Salivary gland parameters and clinical data related to the underlying disorder in patients with persisting xerostomia. *Eur J Oral Sci.* 2007;115(2):97–102.

Van NM. B cell MALT lymphoma diagnosed by labial minor salivary gland biopsy in patients screened for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;64(3):471–3.

Van Stein D, Tan J, Bloemena E, van Vugt R, Voskuyl A, Santana N, van der Waal I. The role of a labial salivary gland biopsy in the diagnostic procedure for Sjogren s syndrome; a study of 94 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4):372–6.

Verma A, Kumar A, Kumar S. Preparation of hydrophilic swelling controlled-release floating matrix tablets containing hpmc and chitosan. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2012;4(1):82–7.

Vishwanath S, Everett S, Shen L, Malyavantham K, Suresh L, Ambrus JL. Xerophthalmia of Sjögren's Syndrome Diagnosed with Anti-Salivary Gland Protein 1 Antibodies. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;5(2):186–9.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554–8.

Wall GC, Magarity ML, Jundt JW. Pharmacotherapy of xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Pharmacotherapy.* 2002;22(5):621–9.

Wong C, Yuen K, Peh K. An in-vitro method for buccal adhesion studies: importance of instrument variables. *Int J Pharm.* 1999;180(1):47–57.

Yehia S, El-Gazayerly O, Basalious E. Design and In Vitro/In Vivo Evaluation of Novel Mucoadhesive Buccal Discs of an Antifungal Drug: Relationship Between Swelling, Erosion, and Drug Release. *AAPS PharmSciTech.* 2008;9(4):1207–17.

Yoshimoto K, Fujimoto T, Itaya A, Miyaoka T, Sakuramoto S, Yamauchi A, Takeda M, Kasai T, Nakagawara K, Nonomura A, Takasawa S. Involvement of autoimmunity to REG, a regeneration factor, in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2013;174(1):1–9.

Younes R, Yousfi M, Ghorra C, Khalife S, Igondjo S, Willig C, Senni K, Charpiot P, Naaman N, Godeau G. The defensive role of lysozyme in human gingiva in inflammatory periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2009;44(5):578–87.

## **RESUMEN BIOGRÁFICO**

Jesús Israel Rodríguez Pulido

Candidato para el Grado de:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS EN EL ÁREA DE PERIODONCIA  
CON IMPLANTOLOGÍA ORAL**

**Tesis:** ESTIMULACIÓN SALIVAL MEDIANTE PELÍCULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE PILOCARPINA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN.

**Campo de estudio:** Ciencias de la salud.

**Datos personales:** Nacido en Monterrey, Nuevo León, México, el 25 de Enero de 1991.

**Educación:** Egresado de la Licenciatura de Cirujano Dentista en la Facultad de Odontología, de la Universidad Autónoma de Nuevo León.