

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



“FACTOR REUMATOIDE COMO BIOMARCADOR EN SALIVA DE PACIENTES
CON SÍNDROME DE SJÖGREN Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL”

POR

SILVIA ARELY TRIANA REYES

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

Julio, 2016

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA POR COMITÉ DE TESIS

“FACTOR REUMATOIDE COMO BIOMARCADOR EN SALIVA DE PACIENTES
CON SÍNDROME DE SJÖGREN Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL”

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

Dra. Andrea Alcázar Pizaña

Asesora de Laboratorio

Dr. Gustavo Israel Martínez González

Asesor de Estadística

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA POR COMITÉ ACADÉMICO

“FACTOR REUMATOIDE COMO BIOMARCADOR EN SALIVA DE PACIENTES
CON SÍNDROME DE SJÖGREN Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL”

COMITÉ ACADÉMICO DE MAESTRÍA

Presidente

Secretario

Vocal

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas esas personas que me apoyaron durante la realización de este proyecto:

A mi directora de tesis Dra. Gloria Martínez Sandoval , Co- directora la Dra. Norma Idalia Rodríguez Franco , a mis asesores de clínica, de laboratorio y de estadística Dra. María Gabriela Chapa Arizpe, Dra. Andrea Alcázar Pizaña, Dr. Gustavo Israel Martínez González y a CONACYT por su gran apoyo.

A mis compañeros de generación Laura Morillo Monegro, Cynthia Rodríguez Leal, Jorge Villar Mercado, Jorge Jr. Salazar Leal y en especial a Jesús Rodríguez Pulido por ser un gran guía durante el proyecto y a Bárbara Castillo Galindo por su apoyo, dedicación y compromiso al trabajar conmigo, agradezco a dios haberlos conocido y permitir tener una bonita amistad. Los quiero muchos amigos.

También a esas personas que nos dieron consejos, tips y recomendaciones para no cometer errores durante el desarrollo de la investigación. Gracias por esos consejos tan valiosos.

PÁGINA DE DEDICATORIA

Quiero dedicar y agradecer este proyecto a mis padres y a mi familia, por apoyarme en los momentos difíciles de mi vida, ellos que siempre han estado junto a mí y me han ayudado en todo, gracias a ellos soy lo que soy ahora.

TABLA DE CONTENIDO

Sección	Página
AGRADECIMIENTOS.....	IV
DEDICATORIA.....	V
LISTA DE TABLAS	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
NOMENCLATURA.....	VIII
RESUMEN.....	IX
ABSTRACT.....	XI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS.....	2
3. OBJETIVOS.....	3
3.1 Objetivo general.....	3
3.2 Objetivos particulares.....	3
4. ANTECEDENTES.....	4
4.1 Breve introducción Enfermedad Periodontal.....	4
4.2 SALIVA.....	6
4.2.1 Características.....	6
4.2.2 Funciones.....	8
4.2.3 GLÁNDULAS SALIVALES.....	7
4.2.3.1 Glándula submandibular.....	7
4.2.3.2 Glándula sublingual.....	7
4.2.3.3 Glándulas salivales menores.....	7
4.2.5 Saliva Parotídea y total	7
4.2.6 Usos de la Saliva como Biomarcador.....	8
4.3 SÍNDROME DE SJÖGREN.....	8
4.3.1 Características.....	8
4.3.2 Clasificación Americana-Europea.....	9
4.3.3 Características del Síndrome Sjögren Primario.....	11

4.3.4	Características del Síndrome de Sjögren secundario.....	11
4.3.5	Diagnóstico.....	11
4.4	FACTOR REUMATOIDE.....	13
5.	MÉTODOS	13
5.1	Diseño de Estudio.....	13
5.1.1	Número de muestras a estudiar.....	18
5.1.2	Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio.....	
5.1.3	Participación del investigador.....	13
5.1.4	Tiempo en que suceden los eventos.....	13
5.1.5	Relación que guardan entre sí los datos.....	13
5.2	Universo del estudio.....	13
5.3	HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE.....	13
5.3.1	Enfermedades Sistémicas.....	13
5.3.2	Registro de Medicamentos.....	13
5.3.3	cuestionario de Xerostomía.....	13
5.4	EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE.....	14
5.4.1	Periodontograma.....	14
5.4.2	Índice gingival.....	14
5.4.3	índice de placa.....	15
5.4.4	Sialometría con estimulación.....	15
5.4.5	Evaluación de labios, mucosa y palpación de glándulas.....	16
5.5.	DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DEL FACTOR REUMATOIDE.....	16
5.5.1	Preparación de los tubos eppendorf.....	16
5.5.2	Obtención de las muestras.....	16
5.5.3	Procesamiento de las muestras.....	17
5.6	FACTOR REUMATOIDE IGA/IGG/IGM ELISA.....	17
5.6.1	Preparaciones antes de comenzar.....	17
5.6.2	Dilución de las muestras.....	17
5.6.3	Lavado de las microplaca.....	17
5.6.4.	Esquema del Pipeteo.....	18
5.6.5	Pasos de la Prueba.....	18

6. RESULTADOS	19
6.1 Comparación entre enfermedades sistémicas.....	19
6.2 Evaluación de los resultados del cuestionario de xerostomía entre grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario secundario.....	19
6.3 Comparación entre grupo de pacientes con síndrome primario y secundario vs severidad de la enfermedad periodontal.....	20
6.4 Comparación de la sialometría con estimulación entre grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario.....	21
6.5 EVALUACIÓN CLÍNICA INTRAORAL.....	22
6.6 Evaluación de labios , mucosa y palpación de glándulas.....	22
6.7 Evaluación índice de placa e índice gingival.....	23
6.8 Presencia del factor reumatoide (IgG-IgM) en pacientes con síndrome de Sjögren.....	24
7. DISCUSIÓN	26
8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	28
APÉNDICES	29
LITERATURA CITADA	32

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.Evaluación del cuestionario de xerostomía, comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	19
Tabla .2 Evaluación de la sialometría (3 y 5 min), comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	21
Tabla 3 Evaluación clínica, comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	22
Tabla 4. Evaluación de Inmunoglobulina M e Inmunoglobulina G, comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	23
Tabla 5.Evaluación de los índices gingival y de placa, comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	24

LISTA DE FIGURAS

Esquema del Pipeteo.....	18
Gráfico 1. Media de la evaluación del cuestionario de xerostomía, comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	20
Gráfico 2. Media de la sialometría (3 y 5 min), comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	21
Gráfico 3. Evaluación clínica, comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	23
Gráfico 4. Media de la Inmunoglobulina M e Inmunoglobulina G, comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	24
Gráfico 5. Media de los índices gingival y de placa, comparación entre grupos. Octubre de 2016.....	25

NOMENCLATURA

%	Porcentaje
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
L	Litros
G	Gramos
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
MHC	complejo mayor de histocompatibilidad
SS	síndrome de Sjögren
Ro(SSA)	anticuerpo
La(SSB)	anticuerpo
AR	artritis reumatoide
mm	milímetros
µL	microlitro
IG	índice gingival
IP	índice de Placa
mL	mililitro
nm	nanómetros
Cal A	Calibrador A
Cal B	Calibrador B
Cal C	Calibrador C
Cal D	Calibrador D
Cal E	Calibrador E
Cal F	Calibrador F
PC	Control Positivo
NC	Control Negativo
C	Grupo Control de Pacientes
SSP	Grupo de Pacientes con Síndrome de Sjögren primario IgM
SSS	Grupo de Pacientes con Síndrome de Sjögren Secundario IgM
SSP	Grupo de Pacientes con Síndrome de Sjögren primario IgG
SSS	Grupo de Pacientes con Síndrome de Sjögren Secundario IgG

RESUMEN

Introducción: Síndrome de Sjögren es una patología autoinmune crónica. Su participación en las glándulas exocrinas requiere una mayor atención a la salud bucal de los pacientes. Presenta ciertas alteraciones en la cavidad oral como es la xerostomía principalmente. Este síndrome puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide según la clasificación. La enfermedad periodontal se define una inflamación crónica causada por diferentes factores locales y bacterias en conjunto con el síndrome de Sjögren podrían tener un impacto y afectar o acelerar la severidad de ambas enfermedades si no son controladas o si se desconoce la presencia de alguna de ellas. La biopsia de glándulas salivales menores es uno de los medios de diagnósticos más utilizados para la detección del síndrome de Sjögren. Otro medio de diagnóstico es el factor reumatoide que es una prueba que se realiza para la detección de ciertas enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide. Se detecta principalmente el inmunocomplejos IgG-IgM y está presente en la sangre del paciente. Existe la posibilidad de identificar el inmunocomplejos IgG-IgM en la saliva de los pacientes mediante procedimientos de laboratorio como la prueba de Elisa y así poder realizar un método de diagnóstico menos invasivo. Con la oportunidad de relacionar el nivel de inmunoglobulinas (IgG-IgM) en saliva parotídea de los pacientes con síndrome de Sjögren y asociarlo al grado de severidad de la enfermedad periodontal que presente.

Objetivo: Determinar si existe relación entre las cifras elevadas del complejo de inmunoglobulina IgG-IgM (factor reumatoide) en saliva de pacientes de síndrome de Sjögren secundario y la severidad de la enfermedad periodontal.

Materiales y métodos: Se utilizarán las muestras de saliva parotídea de los pacientes que fueron previamente diagnosticados en el departamento de Reumatología del Hospital Universitario, a través de observaciones clínicas y de laboratorio que incluirán 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).

Se realizó una historia clínica que incluía el registro de las enfermedades sistémicas y medicamentos que consumían , un cuestionario par a medir el grado de xerostomía, una evaluación clínica que incluyo periodontograma, índice de placa , gingival, sialometría con estimulación, una exploración extra oral que en donde se valoró los labios mucosa y glándulas salivales y una prueba de laboratorio de tipo Elisa para identificar la presencia del inmunocomplejo IgG-IgM en la saliva parotídea de los pacientes.

Resultado: Los pacientes con síndrome de Sjögren secundario presentan enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso y esclerodermia sistémica. La severidad de la enfermedad periodontal en ambos grupos no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con síndrome de Sjögren secundario respondieron en el cuestionario tener mayor sequedad en los labios, necesitar levantarse durante la noche a ingerir líquidos debido a la resequedad de la boca, respirar por la boca y sentir la garganta seca en comparación del grupo de síndrome de Sjögren primario. Pero fue en la evaluación clínica intraoral en donde se observó que los pacientes con síndrome de Sjögren secundario presentaban mayor resequedad y presencia de molestia durante la palpación de las glándulas en comparación de los del grupo primario que mostraron mayor cantidad de saliva a los 3 y 5 minutos, índice de placa e índice gingival en comparación a los pacientes de síndrome de Sjögren secundario. No hubo diferencia entre la presencia del inmunocomplejo el síndrome de Sjögren primario y secundario

Conclusiones: La severidad de la enfermedad periodontal en ambos grupos no fue estadísticamente significativa ni la presencia del inmunocomplejo IgG-IgM por lo tanto no se considera como un método de diagnóstico con menor invasividad.

ABSTRAC

Introduction Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disease. Their participation in the exocrine glands requires greater attention to oral health of patients. It presents certain alterations in the oral cavity as is mainly xerostomia. This syndrome may be associated as other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis according to the classification. Periodontal disease is a chronic inflammation caused by different local factors and bacteria together with Sjögren's syndrome could have an impact and affect or accelerate the severity of both diseases if they are not controlled or if the presence of some of them is unknown is defined. the minor salivary gland biopsy is one of the means most used for the detection of Sjögren's syndrome diagnosis. Another means of diagnosis is the rheumatoid factor is a test performed for the detection of certain autoimmune diseases such as Sjögren's syndrome and arthritis reumatoide. mainly it detects IgM and IgG immune complexes is present in the blood of the patient. There is the possibility of identifying the immune IgG-IgM in saliva of patients through laboratory procedures as Elisa test and thus be able to perform a less invasive diagnostic method. With the opportunity to relate the level of immunoglobulin (IgG-IgM) in parotid saliva of patients with Sjogren's syndrome and associate the severity of periodontal disease present.

Objective: Determine the correlation between the high levels of immunoglobulin IgG complex-IgM (rheumatoid factor) in saliva of patients with secondary Sjögren's syndrome and severity of periodontal disease.

Materials and methods: samples of parotid saliva of patients were previously diagnosed in the Department of Rheumatology at University Hospital were used, through clinical observations and laboratory that will include evaluation of the function of the salivary and lacrimal glands and tests blood for the presence of antinuclear antibodies SS-a (Ro) and SS-B (La).

A medical history that included the registration of systemic diseases and medications consumed was conducted a questionnaire pair to measure the degree of xerostomia, a clinical evaluation that included periodontal chart, plaque index, gingival, sialometry with stimulation, an extra oral examination that where lip mucosa and salivary glands and a laboratory test ELISA was evaluated to identify the presence of immune IgG-IgM in parotid saliva of patient

Result: Patients with secondary Sjögren's syndrome have autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma. The severity of periodontal disease in both groups was not statistically significant.

Patients with Sjögren secondary syndrome responded to the questionnaire have more dry lips need to get up at night to drink fluids due to dry mouth, breathe through your mouth and feel dry throat compared group syndrome Primary Sjögren. But it was in the clinical evaluation intraoral where it was observed that patients with Sjogren secondary syndrome had greater dryness and presence of discomfort during palpation glands compared to the primary group showed increased saliva to 3 and 5 minutes, plaque index and gingival index compared to patients secondary Sjögren syndrome. There was no difference between the presence of immune Sjögren's syndrome primary and secondary

Conclusions: The severity of periodontal disease in both groups was not statistically significant and the presence of IgG-IgM immunocomplex therefore not considered as a diagnostic method with less invasiveness.

1.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal enfermedad inflamatoria bacteriana que afectan los tejidos de soporte del diente: encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. La periodontitis se caracteriza por una pérdida de inserción del ligamento periodontal al cemento que lleva a la formación de bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, recesión gingival, migración dental, abscesos y, finalmente, pérdida del diente. El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que implica principalmente las glándulas exocrinas, lo que resulta en su deterioro funcional. Se caracteriza por la xerostomía y xeroftalmia debido a la destrucción de las glándulas salivares y lacrimales por linfocitos T y B en filtración. Se estima que este síndrome es el segundo desorden reumatológico más común con una prevalencia de .6% de la población, la relación en el género mujer-hombre es de 9:1 y puede afectar a cualquier edad pero la población más comúnmente afectada es de 40-60 años.se clasifica de dos maneras síndrome de Sjögren primario aparece sin la presencia de otra enfermedad autoinmune asociada y el síndrome de Sjögren secundario presenta otras enfermedades potencialmente asociadas autoinmunes o reumatológicas. Se ha encontrado que los pacientes con artritis reumatoide tienen una mayor prevalencia de periodontitis crónica y a menudo es más grave en estos pacientes. Además el factor reumatoide se encuentra presente en casi un 60-80% en los pacientes con artritis reumatoide durante el curso de la enfermedad y también se presenta en otras alteraciones que involucran tejido conectivo, estados proinflamatorios u otros desordenes autoinmunes como: lupus eritematoso, sífilis, tuberculosis etc. Los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un mayor rango de prevalencia de lesiones orales con etiología autoinmune. Se ha reportado estudios en donde se encuentra la presencia del factor reumatoide en pacientes con enfermedad periodontal.

2. HIPÓTESIS

Las cifras elevadas del complejo de inmunoglobulinas IgG-IgM en pacientes con Síndrome de Sjögren secundario se asocian con enfermedad periodontal severa.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Determinar si existe relación entre las cifras elevadas del complejo de inmunoglobulina IgG-IgM (factor reumatoide) en saliva de pacientes de síndrome de Sjögren secundario y la severidad de la enfermedad periodontal.

3.2 Objetivos Particulares

- Analizar la evaluación periodontal: profundidad de bolsa, índice gingival y de placa y comparar entre grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario.
- Evaluar el complejo de inmunoglobulina IgG-IgM en saliva parotídea de pacientes de síndrome de Sjögren primario y secundario.
- Comparar el complejo de inmunoglobulina IgG-IgM en los grupos de estudio y asociarlo con la severidad de enfermedad periodontal

4.-ANTECEDENTES

4.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis es una enfermedad crónica inflamatoria de las estructuras de soporte de los dientes que está presente del 15% al 20% de la población general, más prevalente que la artritis reumatoide (Armitage, 1995). Es causada por bacterias anaerobias gram-negativas, que al formar un biofilm de la placa bacteriana en la superficie del diente, inician el proceso de destrucción de los tejidos. Las bacterias que viven en un ambiente subgingival, han sido identificados como patógenos periodontales y principalmente son: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Armitage, 2005). Es caracterizada por la destrucción del tejido conectivo, fibras de colágeno del ligamento periodontal y hueso. (Lamster, 1995) (Bruce, 2002).

El método para diagnosticar la enfermedad periodontal es mediante una evaluación de datos : interrogatorio del paciente, examen clínico periodontal, examen radiográfico y pruebas de laboratorio cuando sean necesarias (Issaq, 2007) (Lawrence et al, 2008) (Aletaha *et al*, 2013).

En el examen clínico periodontal se identifica la cantidad tejido perdido en la enfermedad periodontal y se registran los siguientes parámetros (Aletaha *et al*, 2013) (O'Dell *et al*, 1996):

Profundidad de la bolsa, cantidad de encía queratinizada, nivel de inserción. La gravedad de la enfermedad periodontal puede describirse como leve, moderada y grave según la pérdida de inserción. ,(Armitage, 2005). Durante el progreso de la enfermedad periodontal los defectos óseos alrededor de los dientes es considerada como resorción ósea o pérdida ósea, esta puede ser de dos maneras horizontal cuando la pérdida es paralela a la unión amelocementaria y vertical cuando es perpendicular a la unión amelocementaria (Kessler, 1976). Existen clasificaciones como Hamp, Ramjfors etc que evalúan la pérdida ósea en piezas multiradiculares a nivel de la furca (Lindhe, 2000).

La pérdida continua de los tejidos de soporte en la enfermedad periodontal progresiva generara un incremento en la movilidad dentaria. Y es clasificada en I,II Y III de acuerdo a la dirección a la que se inclina la pieza (Newman, 2007).

Otros métodos para valorar la gravedad y cuantificar la inflamación de la enfermedad periodontal es el uso del índice gingival este fue propuesto por Loe H. y el índice de placa utilizado para detectar la presencia y distribución de la placa.

Mantenimiento

Después de complementar el tratamiento de la fase I, Se programa los pacientes en visitas de seguimiento periódicas para la atención de mantenimiento para evitar recurrencia de la enfermedad (Carranza, 1985). Los mantenimientos de la enfermedad periodontal se clasifican de acuerdo a la severidad de la enfermedad según la clasificación de Merin los intervalos se dividen en clases:

Clase A: se considera enfermedad periodontal leve o localizada es cuando se obtienen excelentes resultados bien mantenidos por un año o más. El paciente muestra higiene bucal, cálculos mínimos, ausencia de bolsas remanentes y ausencia de dientes con menos de 50% de hueso alveolar remanente. El intervalo de seguimiento 6 meses a 1 año.

Clase B: se considera una enfermedad periodontal moderada y por lo general, buenos resultados con un mantenimiento razonable bueno por un año o más, pero el paciente muestra algunos de los siguientes factores: higiene bucal inconsciente o mala, formación densa de cálculos, enfermedad sistémica que predispone a la degradación periodontal, Algunas bolsas remantes, algunos dientes con menos de 50% de soporte de hueso, tabaquismo, más del 20% de bolsas sangran al sondeo. El intervalo de seguimiento s de 3-4 meses y se decide con base al número de los factores negativos y su gravedad.

Clase C: se categoriza por ser una enfermedad periodontal avanzada y por lo general sus resultados son desfavorables después del tratamiento periodontal o tiene muchos factores negativos, o ambos de la lista: higiene bucal inconsciente o mala, formación densa de cálculos enfermedad sistémica que predispone a la degradación periodontal, muchas bolsas remanentes caries dental recurrente, cirugía periodontal indicada pero no realizada por razones médicas, psicológicas o financieras, muchos dientes con menos de 50% de

soporte de hueso alveolar ,tabaquismo, antecedentes familiares o pruebas genéticas positivas ,más de 20% de las bolsas sangran al sondeo. El intervalo de seguimiento 1-3 meses y este de igual manera se decide con base en el número de los factores negativos y su gravedad.(Carranza, 1985)

4.2 SALIVA

4.2.1 Características

La saliva es una solución acuosa diluida de electrolitos, minerales y proteínas junto con el líquido crevicular, constituyen el fluido oral o la saliva total, la cual tiene una función vital en el mantenimiento de la salud de los tejidos orales y de los dientes. Son producidas en tres grandes glándulas salivales como la: parótida, submandibular, y sublingual y varias glándulas menores (Mirrielees *et al*, 2010) (Baldini *et al*, 2008). Se han utilizado técnicas proteómicas porque tienen un gran potencial para el diagnóstico precoz de las enfermedades y el descubrimiento de biomarcadores (Hofman,2001) (Fisker *et al*, 2002). Recientemente, todo el proteoma de saliva se ha estudiado con el uso de electroforesis bidimensional en gel para separar los componentes de proteínas y espectrometría de masas para identificar los péptidos producidos a partir de la digestión en gel de las proteínas de interés (Nedelkov *et al*, 2006) (Picotti *et al*, 2009).

4.2.2 Funciones

La saliva lubrica y limpia la cavidad oral; facilita el habla; ayuda al gusto, la masticación y la deglución; comienza la digestión de los alimentos (Baldini *et al*, 2008). Constituye la primera línea de defensa contra el ataque cavidad bucal bacteriana y viral (Huang, 2004) también protege a los dientes mediante la neutralización de ácidos y, contribuye a la formación de película de esmalte, y mantiene una solución sobresaturada de fosfato de calcio (Baldini *et al*, 2008) (Huang, 2004). El flujo de saliva y la composición adecuada es esencial y puede usarse para evaluar el riesgo de caries dental, enfermedad periodontal, y como determinantes de diagnóstico en enfermedades tales como síndrome de Sjögren (Pedersen *et al*, 2002) (Amerongen, 2002). Existe un creciente interés en la saliva como un fluido de diagnóstico debido a su colección relativamente simple y mínimamente invasiva (Humphrey, 2001), Esto es importante ya que a veces es difícil de recoger muestras de sangre como los niños, ancianos, discapacitados mentales y adictos a drogas

intravenosas. La saliva es más fácil de almacenar y transportar que la sangre y hay riesgos mínimos de al momento de ser recolectada, es una fuente de inmunoglobulinas de las glándulas salivales (IgA) y de fluido crevicular gingival (derivada de suero IgG) e inmunoensayos se han desarrollado para el VIH, la hepatitis B y sarampión (Wilmarth *et al*, 2004).

4.2.3 GLÁNDULAS SALIVALES

La parótida es una glándula tubuloacinososa que es sólo serosa, comunicada con la boca a través del Conducto de Stenon. Produce alrededor de 1 - 1.5 L de saliva por día (Petrušić, 2015).

4.2.3.1 Glándula submandibular

Es una glándula salival que tiene una forma irregular y un tamaño parecido a una nuez con un peso de 8 a 15 gramos. Se localiza en la parte posterior del piso de la boca. Esta glándula produce una secreción musinosa acuosa, llamada mucoserosa, a través del conducto de Wharton (Zhang *et al*, 2016).

4.2.3.2 Glándula sublingual

Es la más pequeña en volumen y peso, representa un tercio aproximadamente de la submandibular. Ubicada en el surco alveololingual, subyacente a la mucosa con un borde craneal que produce una elevación denominada eminencia sublingual. Su forma es elipsoidal y está aplanada transversalmente, con un eje mayor de dirección ventromedial, y mide 3 centímetros de longitud aproximadamente. El conducto que la vierte la saliva a la boca es el de Rivinus (Zhang *et al*, 2016).

4.2.3.3 Glándulas salivales menores

Son pequeñas, numerosas y superficiales, situadas en los diferentes órganos de la cavidad bucal con excepción de las encías y parte anterior del paladar duro. Son labiales, genianas o vestibulares, palatinas y linguales. A excepción de las linguales de Von Ebner que son de secreción serosa, la mayoría son mixtas, con predominio mucoso. Producen de 5-10% de la saliva.

4.2.5 Saliva Parotídea y total

La saliva obtenida de las glándulas parótidas es puramente serosa y se conoce como saliva parotídea. 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 (Deutsch *et al*, 2014).

4.2.6 USOS DE LA SALIVA COMO BIOMARCADOR

Los biomarcadores son parámetros biológicos que proveen información sobre el estado normal o patológico de un individuo o una población, y son utilizados para la comprensión de diferentes enfermedades en variados aspectos como: el tratamiento, prevención, diagnóstico y progresión de la enfermedad, respuestas a la terapia, evaluación experimental toxicológica de medicamentos o pesticidas, medición de riesgo ambiental y epidemiológico, además de evaluación de la intervención terapéutica, entre otros (Lock & Bonventre, 2008).

La saliva es un fluido oral complejo que incluye secreciones de tres grandes pares de glándulas mayores salivales y menores como; labial, bucal, lingual, palatogloso, y mucosa del paladar (Williams & Warwick, 1980).

La saliva puede ser considerada como saliva específica de la glándula y como saliva total. La evaluación de las secreciones de las glándulas salivales individuales es principalmente útil para la detección de la patología específica de la glándula, la infección y la obstrucción (Kaufman & Lamster, 2002).

El uso de la saliva como una alternativa no invasiva para detectar anticuerpos específicos fue descrito por primera vez por Parry y colaboradores (Perry, 1987), así se ha utilizado en la detección de varias enfermedades como HIV, hepatitis A –B, rubeola, parvovirus etc. (Helfand *et al*, 1996).

4.3 SÍNDROME DE SJÖGREN

4.3.1 Características

Es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que implica principalmente las glándulas exocrinas, lo que resulta en su deterioro funcional (Yao *et al*, 2003) (Vitorino

et al, 2004) . Se caracteriza por la xerostomía y xeroftalmia debido a la destrucción de las glándulas salivares y lacrimales por linfocitos T y B en filtración (Olate *et al*, 2014). Se estima que este síndrome es el segundo desorden reumatológico más común con una prevalencia de .6% de la población, la relación en el género mujer-hombre es de 9:1 y puede afectar a cualquier edad pero la población más comúnmente afectada es de 40-60 años (Antoniazzi *et al*, 2009). Aunque su etiología no está totalmente comprendida se incluye a la genética como parte de esta .La presencia de células activadas en las glándulas salivales que son expresadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de la clase II y la identificación de marcadores de susceptibilidad heredada sugieren que el medio ambiente o los antígenos endógenos activen una respuesta inflamatoria perpetúa a sí misma en los individuos susceptibles. Además de la presencia continua de las vías de interferón activos en el síndrome de Sjögren realizan la activación continua del sistema inmune innato (Manthorpe, 2002) (Helmick *et al*, 2008). La tríada de ojos secos (xeroftalmia), boca seca (xerostomía), y una enfermedad en el tejido conjuntivo o colágeno, por lo general está presente en este síndrome como en la artritis reumatoide (Gottenberg *et al*, 2006). Se clasifica de dos maneras síndrome de Sjögren primario aparece sin la presencia de otra enfermedad autoinmune asociada y el síndrome de Sjögren secundario presenta otras enfermedades potencialmente asociadas.

4.3.2 Clasificación Americana-Europea

La clasificación del SS aprobada por el Consenso del Grupo Americano-Europeo. Representa el mejor instrumento posible disponible para la clasificación de los pacientes con Síndrome Sjögren, así como un útil punto de partida para mejoras en el futuro. (Ogawa *et al*, 2002).

REVISIÓN INTERNACIONAL PARA LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA EL SÍNDROME DE SJÖGREN

Síntomas oculares: una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:

- ¿Usted ha tenido molestias diarias y persistentes por ojos secos por más de 3 meses?
- ¿Usted tiene sensación recurrente de arena o grava en los ojos?

- ¿Usted usa sustitutos de lágrimas más de 3 veces al día?
- *Síntomas orales*: una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:
 - ¿Ha tenido una sensación diaria de boca seca por más de 3 meses?
 - ¿Ha tenido recurrentemente o persistentemente las glándulas salivales inflamadas durante la adultez?
 - ¿Usted toma líquidos frecuentemente para ayudarle a tragar alimentos secos?

Signos oculares - esto es, evidencia objetiva de involucramiento ocular definido como un resultado positivo de al menos uno de los siguientes exámenes:

Examen Schirmer I, realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos)

Resultado Rose Bengal o alguna otra puntuación de tinte ocular (≥ 4 de acuerdo al sistema de puntuación de von Bijsterveld's)

Histopatología: 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 ≥ 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^2 de tejido glandular.

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:

Flujo salival total sin estimulación (≤ 1.5 ml en 15 minutos)

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

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

Autoanticuerpos: presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos: Anticuerpos a Ro(SSA) o La(SSB) antígenos, o ambos.

Dentro de la clasificación del grupo de estudio Americano-Europeo, también se tienen ciertas reglas para clasificar a los pacientes dentro de SS primario o secundario.

4.3.3 Características Síndrome Sjögren Primario

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune con presencia de epitelitis (Moutsopoulos,1994) . El principal hallazgo de este trastorno es una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, que reduce los flujos lagrimales y salivales. La deficiencia de la saliva aumenta el desarrollo de la placa dental y favorece la enfermedad periodontal (Najera et al, 1997).

4.3.5 Características Síndrome de Sjögren secundario

En el síndrome Sjögren secundario está asociado a otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico, (Mathews et al, 2008) la artritis reumatoide podría tener una mayor severidad en la enfermedad periodontal en comparación con el síndrome de Sjögren primario. Debido a que se ha encontrado una microbiota periodontal abundante en subgingival de pacientes con artritis reumatoide que nunca han sido tratados (Scher et al, 2014) (Scher et al, 2012). Además los patrones encontrados de la progresión de la enfermedad son comunes en la artritis reumatoide como en la periodontitis (Mercado et al, 2003) y El grado de severidad en cualquiera de estas enfermedades puede influir en la gravedad de la otra (Agnihotri, 2014).

4.3.7 Diagnóstico

El diagnóstico depende de una combinación de los síntomas, el examen físico, análisis de sangre y de estudios en ocasiones especiales. Sequedad en los ojos y la boca pueden ser los primeros signos de la enfermedad (Olivares et al, 2011) .Otro diagnóstico del síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide principalmente se fundamenta, principalmente en las manifestaciones clínicas basadas en los criterios de clasificación de1978 del Colegio Americano de Reumatología. Sin embargo, hay que destacar que entre los criterios de clasificación se encuentra, la presencia del factor reumatoide la cual es una prueba que mide la presencia y nivel de la IgM específica contra las inmunoglobulinas IgG anormales (Fox,1996).

Existen diferentes métodos para evaluar la función salival: historia clínica, evaluación clínica, encuesta sintomática, biopsia. (Navazesh et al, 1992). Se propone una guía de

examinación clínica para el diagnóstico de pacientes con boca seca, en donde toma como criterios clínicos a evaluar lo siguiente: Sequedad de labios, deshidratación de la mucosa oral, examinación de la mucosa lingual, acumulación salival y palpación de las glándulas salivales (Jehl, 1997).

4.4 FACTOR REUMATOIDE

Es un anticuerpo que se encuentra en la sangre y que está relacionado con el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y con otras enfermedades autoinmunes. El factor reumatoide también es un método de diagnóstico utilizado para algunas de las enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso, esclerodermia, Dermatomiositis / Polimiositis entre otras (Arnett *et al*, 1987) (Watts, 2004) .Se obtiene mediante un examen de sanguíneo que mide la cantidad de anticuerpo del factor reumatoide (Andrade *et al* 2012). En donde se identifica el nivel de la IgM específica contra las inmunoglobulinas IgG anormales (Aletaha, 2013). El rango normal de referencia es menor a 15 IU/ml los niveles bajos se pueden encontrar en pacientes sanos (Westwood & Nelson, 2006). Los niveles altos de factor reumatoide en general están por encima de 20 UI / ml y forman inmunocomplejos IgG-IgM que activan el complemento y otros factores inflamatorios que producen secundariamente la destrucción de los tejidos es por eso que es una enfermedad autoinmune, ya que es el sistema inmunitario del individuo es el que destruye tejidos del propio cuerpo. El factor reumatoide es utilizado para como un marcador en algunas enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide(O'Dell *et al*, 2006) (Mjaavatten, 2011)

5. MÉTODOS

5.1 Diseño del Estudio

5.1.2 Número de muestras a estudiar: Comparativo

5.1.3 Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio.: Abierto

5.1.4 Participación del investigador: Observacional.

5.1.5 Tiempo en que suceden los eventos: Prospectivo.

5.1.6 Relación que guardan entre sí los datos: Transversal.

5.2 Universo de estudio.

Se utilizaran las muestras de saliva parotídea de los pacientes que fueron previamente diagnosticados en el departamento de Reumatología del Hospital Universitario, a través de observaciones clínicas y de laboratorio que incluirán 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 HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE

Se registraron los datos personales de los pacientes los cuales incluían: nombre completo, edad, genero, ocupación dirección, teléfono.

5.3.1 Enfermedades Sistémicas

Las enfermedades sistémicas que los pacientes presentaban fueron registradas, así como la antigüedad de la enfermedad, tipos de tratamientos administrados y si estaban controladas por algún especialista.

5.3.2 Registro de Medicamentos

Se realizó una historia de medicamentos para conocer la fecha de inicio de administración, dosis diaria sí actualmente lo utiliza o la fecha de suspensión.

5.3.3 Cuestionario de Xerostomía

A los pacientes se les aplico un cuestionario que consistía en 10 preguntas la información obtenida se evaluó en una escala del 0 al 10 en donde cero significo una menor sintomatología y 10 una mayor.

Cuestionario:

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

5.4 EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

El examen periodontal de todos los pacientes se realizo por un solo examinador. El examen incluyo la evaluación periodontal mediante un sondeo periodontal, la evaluación del índice de placa e índice gingival.

5.4.1 Periodontograma

Se realizó un registro de las piezas presentes en la boca del paciente después se tomó la medida de la profundidad de bolsa periodontal en el área mesial, medial y distal de cada una de las piezas por el área vestibular y lingual mediante una sonda periodontal North Carolina con una calibración de 15 mm.

5.4.2 Índice gingival

De acuerdo a el índice gingival modificado de Løe se evaluaron las 4 zonas de la encía en relación con el diente: vestibular, lingual, mesial y distal de todas las piezas dentarias, tomando en cuenta las siguientes normas:

0. Encía normal
1. Ligera inflamación y cambio de coloración, sin sangrado al sondeo.
2. Inflamación moderada, enrojecimiento y sangrado al sondeo.
3. Inflamación marcada, edema, ulceración, tendencia a hemorragia espontánea.

Se examinaron las piezas que se muestran a continuación, en caso de ausencia de la pieza se sustituía por otra:

- Primer Molar superior derecho, sustituible por el Segundo Molar
- Incisivo lateral superior derecho, sustituible por el Incisivo Central
- Primer Premolar superior izquierdo, sustituible por el Segundo Premolar
- Primer Molar inferior izquierdo, sustituible por el Segundo Molar
- Incisivo lateral inferior izquierdo, sustituible por el Incisivo Central
- Primer Premolar inferior derecho, sustituible por el Segundo Premolar

El puntaje que se obtuvo en cada diente, se sumó y se dividió entre el total de dientes examinados para obtener el valor el IG de cada individuo.

5.4.3 índice de placa

Se tomó como referencia los índices de placa Quigley- Hein modificado por Turesky, la medición se enfocó sobre el tercio gingival de la superficie dentaria, dando puntaje según el caso:

0. Ausencia de placa.
1. Zonas independientes de placa en el margen cervical del diente
2. Banda delgada continua de placa en el margen cervical
3. Banda de placa mayor a 1 mm de ancho, que cubre menos de una tercera parte de la corona.
4. La placa cubre por lo menos un tercio pero no más de dos terceras partes de la corona.
5. La placa cubre dos tercios o más de la corona.

5.4.4 Sialometría con estimulación

Durante la obtención de las muestras de saliva parotídea (ver punto 5.3.2) se estimuló su salida mediante ácido cítrico al 2% colocado en el dorso de la lengua en intervalos de 30 segundos por 10 minutos.

5.4.5 Evaluación de labios, mucosa y palpación de glándulas.

Se evaluaron las condiciones clínicas de los pacientes de la siguiente manera se obtuvo una puntuación de las condiciones encontradas:

1.-Sequedad de labios:

0. Normal:
1. Resequedad y agrietamiento de las comisuras labiales o los bordes del bermellón de los labios
2. Sequedad del bermellón.
3. Presencia de queilitis angular.

2.-Sequedad de la mucosa bucal:

0. Normal.
1. Aspecto reseco pero sin adherirse el abate lenguas a la mucosa.
2. Aspecto reseco y el abate lenguas se adhiere a la mucosa.
3. Aspecto reseco, adherencia del abate lenguas a la mucosa y uno o ambas desembocaduras de los conductos de Stenon no son visibles clínicamente.

3.-Palpación de las glándulas salivales mayores:

0. Ausencia de cualquier síntoma
1. Presencia de uno o más síntomas

5.5 Determinación de la presencia del factor reumatoide

Se utilizaron las muestras de saliva de los pacientes que fueron previamente diagnosticados en el departamento de Reumatología del Hospital Universitario, a través de observaciones clínicas y de laboratorio que incluyeron la evaluación de la función de las glándulas salivales, lagrimales y exámenes de sangre para determinar la presencia de los anticuerpos antinucleares SS-A (Ro) y SS-B (La).

5.5.1 Preparación de los tubos eppendorf

Previo a la colocación de las muestras de saliva los tubos de eppendorf fueron pesados en la balanza analítica y esterilizados en el autoclave.

5.5.2 Obtención de las muestras

Se recolectaron 50 muestras de saliva. 40 muestras de pacientes con síndrome de Sjögren divididos en grupos de primario y secundario de los cuales 20 muestras eran de saliva parotídea y 10 de saliva total. La saliva parotídea fue tomada directamente del conducto

de Stenon con el dispositivo Carlson-Crittenden y se estimuló su salida mediante ácido cítrico al 2% colocado en el dorso de la lengua en intervalos de 30 segundos por 10 minutos, para recolectar la saliva total se le pidió al paciente que acumulara su saliva durante 3 minutos y después la colocara en un microtubo mediante un embudo de vidrio. Las muestras se recolectaron en tubos de eppendorf de plástico.

5.5.3 Procesamiento de las muestras

Las muestras de saliva parotídea tomadas fueron procesadas mediante la prueba de laboratorio Elisa Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay la cual es una prueba que usan complejos antígenos: anticuerpo también conocido como inmunocomplejos para medir la presencia de un analito en específico.

Durante el tiempo de obtención de muestras, las recolectadas se conservaban en el congelador a -80 grados en el laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

5.6 FACTOR REUMATOIDE IGA/IGG/IGM ELISA

5.6.1 Preparaciones antes de comenzar

Diluir los agentes concentrados:

Se diluyó 20 ml de muestra buffer en 80 ml de agua destilada (color amarillo) y 20 ml de buffer de lavado en 980 ml de agua destilada (color azul).

5.6.2 Dilución de las muestras

Se diluyeron 1000 μL del buffer de muestra con 10 μL de la muestra de saliva y se colocaron en nuevos microtubos los cuales fueron separados por grupos y enumerados del 1 -10.

5.6.3 Lavado de las microplaca

Se eliminó el líquido girando la microplaca, se golpeó varias veces sobre un papel absorbente hasta eliminar todo el líquido de los pozos. Con una pipeta se tomaron 300 μL del buffer de lavado y se colocaron dentro de cada pozo, se dejó la solución de buffer de lavado durante 20 segundos. Y este procedimiento fue repetido dos veces más.

5.6.4. Esquema del Pipeteo

Antes de comenzar la prueba se realizó un diagrama de cómo se acomodaron las muestras en las micro placas para evitar errores durante la colocación de las muestras.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CalA	CalE	C1	C5	C9	SSP3	SSP7	SSS1	SSS5	SSS9	SSP5	SSS3
B	CalA	CalE	C1	C5	C9	SSP3	SSP7	SSS1	SSS5	SSS9	SSP6	SSS4
C	CalB	CalF	C2	C6	C10	SSP4	SSP8	SSS2	SSS6	SSS10	SSP7	SSS5
D	CalB	CalF	C2	C6	C10	SSP4	SSP8	SSS2	SSS6	SSS10	SSP8	SSS6
E	CalC	PC	C3	C7	SSP1	SSP5	SSP9	SSS3	SSS7	SSP1	SSP9	SSS7
F	CalC	PC	C3	C7	SSP1	SSP5	SSP9	SSS3	SSS7	SSP2	SSP10	SSS8
G	CalD	NC	C4	C8	SSP2	SSP6	SSP10	SSS4	SSS8	SSP3	SSS1	SSS9
H	CalD	NC	C4	C8	SSP2	SSP6	SSP10	SSS4	SSS8	SSP4	SSS2	SSS10

*Cal A: Calibrador A, Cal B: Calibrador B, Cal C: Calibrador C, Cal D: Calibrador D, Cal E: Calibrador E, Cal F: Calibrador F, PC: control positivo, NC: control negativo, C1: grupo control pacientes, SSP: grupo síndrome de Sjögren primario, SSS: grupo de síndrome de Sjögren secundario. Se identificó la inmunoglobulina IgM en las muestras de color azul y la IgG en las de color verde.

5.6.5 Pasos de la Prueba

- 1.- Realizar las disoluciones previas del buffer de muestra y del buffer de lavado.
- 2.- Diluir las muestras con el buffer de muestra 1:100
- 3.- Colocar en los posillos los calibradores A, B, C, D, E, F, controles positivos, controles negativos y las disoluciones de las muestras (todo por duplicado).
- 4.- Incubar la placa por 30 minutos a 20-32°C.
- 5.- Lavar los posillos con 300 ul de buffer de lavado 3 veces.
- 6.- Colocar 10ul del conjugado (IgM-IgG) a cada posillo.
- 7.- Incubar la placa por 30 minutos a 20-32°C.
- 8.- Lavar los posillos con 300 ul de buffer de lavado 3 veces.
- 9.- Colocar 10 ul del substrato TMB en cada posillo.
- 10.- Incubar la placa por 30 minutos a 20-32°C, proteger la placa de luz.
11. Colocar 10ul de la solución de stop en cada posillo en el mismo orden con el que se colocó el substrato.
- 12.- Incubar por 5 minutos.
- 13.- Agitar la placa cuidadosamente 5 segundos.
- 14.- Leer la absorbancia a 450 n

6. RESULTADOS

6.1 Comparación entre enfermedades sistémicas

Se encontró que las enfermedades más comunes en los pacientes de síndrome de Sjögren secundario fueron artritis reumatoide, lupus eritematoso y algunos con esclerosis sistémica en comparación con los pacientes de síndrome de Sjögren primario los cuales presentaron enfermedades como diabetes e hipertensión.

6.2 Evaluación de los resultados del cuestionario de xerostomía entre grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario

La comparación de la evaluación del cuestionario de xerostomía se muestra en la tabla 1 y en el grafico 1, los pacientes con síndrome de Sjögren secundario mostraron diferencias significativas en algunas respuestas a ciertas preguntas, se presentan algunos promedios: sequedad en los labios (5.6 ± 1.43), indicaron necesitar ingerir líquidos en la noche (4.1 ± 3.03), acostumbran respirar por boca (3.1 ± 2.28) y sienten la garganta seca (7.4 ± 1.58).

Tabla 1.
Evaluación del cuestionario de xerostomía, comparación entre grupos. Octubre de 2016

Item	Sjögren primario		Sjögren secundario		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
Experimenta dificultad al hablar debido a la resequead de su boca	1.6	2.63	1.6	1.96	0.5000
Presenta dificultad para pasar alimentos de consistencia solida o seca	2.9	2.42	2.5	2.01	0.3464
Siente que no tienen sabor sus comidas	2.2	3.68	2.3	0.67	0.4668
Tienen sensación de ardor o quemazón en la lengua	1.8	3.16	1.5	0.97	0.3886
Siente sus labios secos	3.7	3.40	5.6	1.43	0.0604
Ha tenido las glándulas salivales inflamadas en adultez	1.2	2.90	1.3	1.64	0.4627
Necesita levantarse durante la noche a tomar líquidos	2.3	3.89	4.1	3.03	0.1318
Acostumbra respirar por su boca	0.9	1.66	3.1	2.28	0.0120
Siente sus ojos secos	6.7	2.91	6.9	1.20	0.4214
Siente seca su garganta	4.1	3.73	7.4	1.58	0.0094

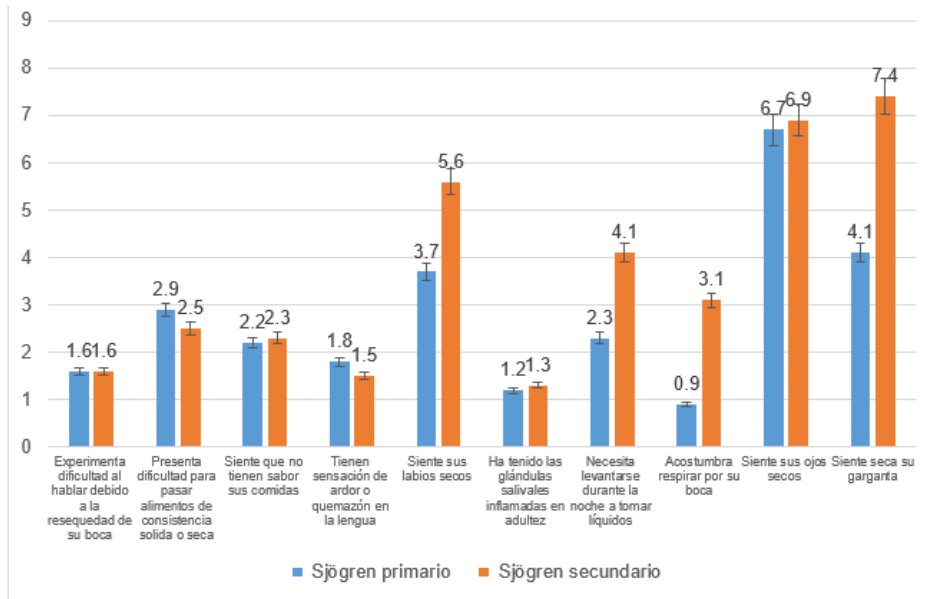


Gráfico 1. Media de la evaluación del cuestionario de xerostomía, comparación entre grupos. Octubre de 2016

Según el análisis estadístico se observa diferencia significativa entre el promedio de respirar por la boca entre Sjögren primario y Sjögren secundario ($P=0.0120$).

6.3 Comparación entre grupo de pacientes con síndrome primario y secundario vs severidad de la enfermedad periodontal.

Durante la exploración clínica y mediante el sondeo periodontal, No se encontró diferencia significativa entre la severidad de la enfermedad periodontal entre ambos grupos, en promedio se encontraron bolsas periodontales de 4-5 mm y pérdidas de inserción de 4-5mm, debido a la falta del estudio radiográfico de los pacientes no se puede dar un diagnostico con exactitud.

6.4 Comparación de la sialometría con estimulación entre grupo de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario.

En la tabla y grafico 2 se muestra que los pacientes con síndrome de Sjögren primario mostraron mayor cantidad de saliva (17.8 ± 15.56) a los 3 minutos que los del grupo de Síndrome de Sjögren secundario (30.7 ± 4.14) y a los 5 minutos los pacientes de síndrome de Sjögren secundario presentaban mayor producción de saliva (26.9 ± 4.15) en comparación de los del grupo primario (14.5 ± 13.17).

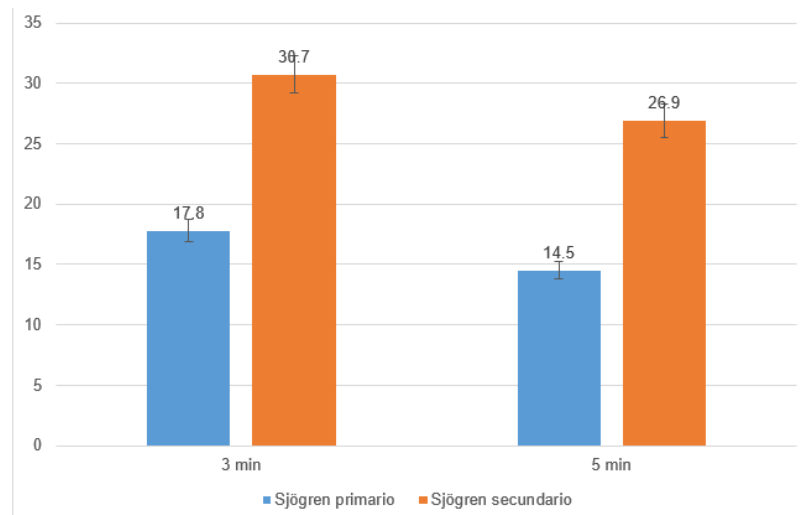


Gráfico 2. Media de la sialometría (3 y 5 min), comparación entre grupos. Octubre de 2016

Tabla 2.

Evaluación de la sialometría (3 y 5 min), comparación entre grupos. Octubre de 2016

	Sjögren primario		Sjögren secundario		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
3 min	17.8	15.55	30.7	4.14	0.0104
5 min	14.5	13.17	26.9	4.15	0.0054
Valor p	0.1184		0.0001		

6.5 EVALUACIÓN CLÍNICA INTRAORAL

6.6 Evaluación de labios, mucosa y palpación de glándulas.

La tabla 3 y el gráfico 3 muestran que los pacientes con síndrome de Sjögren primario dentro de la evaluación de labios presento un 60% no presentaba resequead de los labios, el 30 % mostraron resequead y agrietamiento de las comisuras labiales o los bordes del bermellón de los labios y el 10% sequead del bermellón, dentro de la sequead de la mucosa el 60 % mostro un aspecto normal y el 40% mostro un aspecto reseco pero sin adhesión del abate lenguas a la mucosa y en la evaluación de la palpación de las glándulas el 100% no tuvo sintomatología.

Tabla 3.

Evaluación clínica, comparación entre grupos. Octubre de 2016

		Sequead de labios	Sequead de la mucosa	Palpación de las glándulas
Sjögren primario	0	60.0%	60.0%	100.0%
	1	30.0%	40.0%	0.0%
	2	10.0%	0.0%	0.0%
	3	0.0%	0.0%	0.0%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%
Sjögren secundario	0	0.0%	10.0%	40.0%
	1	30.0%	30%	60.0%
	2	60.0%	50.0%	0.0%
	3	10.0%	10.0%	0.0%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%

En la evaluación de labios los pacientes con síndrome de Sjögren secundario se encontró que un 30% presento resequead y agrietamiento de las comisuras labiales o los bordes del bermellón de los labios, 60% presento sequead del bermellón y un 10% presencia de queilitis angular. En la evaluación de la mucosa un 10% se encontró Normal. El 30 % presento aspecto reseco pero sin adhesión el abate lenguas a la mucosa, el 50% tenía aspecto reseco y el abate lenguas se adhería a la mucosa. Y el 10% presento aspecto reseco, adherencia del abate lenguas a la mucosa y uno o ambas desembocaduras de los conductos de Stenon no eran visibles clínicamente. Y en la palpación de las glándulas el 40% no sintió

molestia durante la exploración y el 60% presento sintomatología durante la palpación.

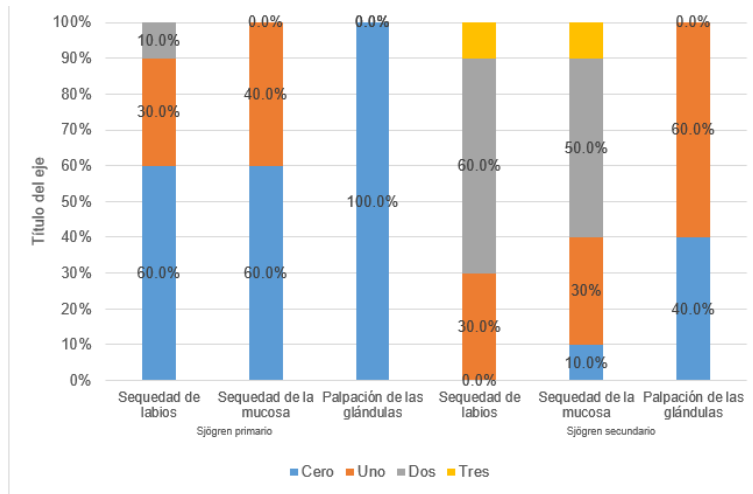


Gráfico 3. Evaluación clínica, comparación entre grupos. Octubre de 2016

6.7 Evaluación índice gingival e Índice de Placa

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario demostraron tener mayor índice de placa (3.53 ± 0.5954) e índice gingival (2.41 ± 0.2608) en comparación de los del grupo de síndrome de Sjögren secundario en el cual se encontró una media menor en el índice gingival (1.48 ± 0.3994) y en el índice de placa (1.62 ± 0.3795). En el análisis estadístico no se encontró diferencia significativa ($P = 0.0001$). Tabla y grafico 4

Tabla 4.

Evaluación de los índices gingival y de placa, comparación entre grupos. Octubre de 2016

	Sjögren primario		Sjögren secundario		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
Índice gingival	2.41	0.2608	1.48	0.3994	0.0001
Índice de placa	3.53	0.5954	1.62	0.3795	0.0001

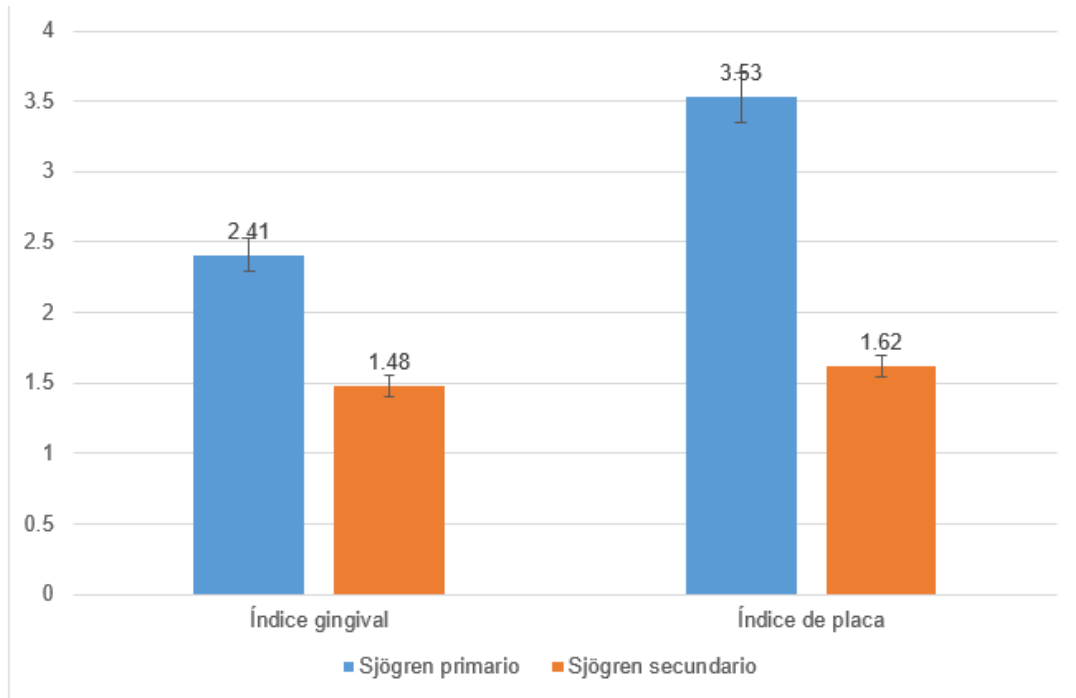


Gráfico 4. Media de los índices gingival y de placa, comparación entre grupos. Octubre de 2016

6.8 Presencia del factor reumatoide (IgG-IgM) en pacientes con síndrome de Sjögren

No se encontró diferencia entre la presencia de la inmunoglobulina IgM entre el síndrome de Sjögren primario (0.099 ± 0.016) y secundario (0.098 ± 0.017), en cuanto a la presencia de la inmunoglobulina IgG se encontró .044 más elevada en el grupo de pacientes con síndrome de Sjögren secundario (0.134 ± 0.054) en comparación con los de primario (0.090 ± 0.012).

Tabla 5.

Evaluación de Inmunoglobulina M e Inmunoglobulina G, comparación entre grupos. Octubre de 2016

	Sjögren primario		Sjögren secundario		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
<u>IgM</u>	0.099	0.016	0.098	0.017	0.4584
<u>IgG</u>	0.090	0.012	0.134	0.054	0.0110

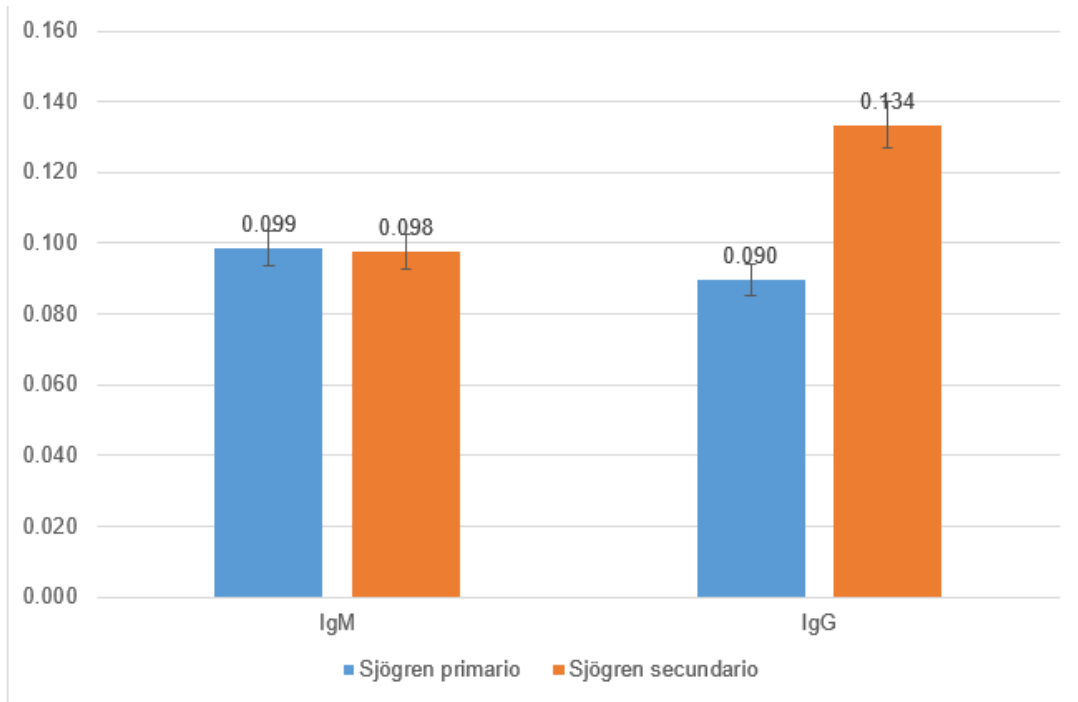


Gráfico 4. Media de la Inmunoglobulina M e Inmunoglobulina G, comparación entre grupos. Octubre de 2016

Según el análisis estadístico no existe diferencia significativa entre ambos grupos.

7.-DISCUSIÓN

El análisis salival puede ser útil para el diagnóstico de trastornos sistémicos orales (Deepa & Thirrunavukkarasu, 2010). El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta a las glándulas exocrinas que podrían conducir a la hipo salivación y afectar negativamente el ambiente oral (Antoniazzi *et al*, 2009). Se clasifica de dos maneras: síndrome de Sjögren primario que es cuando no hay ninguna otra enfermedad en el tejido conectivo o enfermedad autoinmune y el síndrome de Sjögren secundario es cuando presenta otras enfermedades autoinmunes potencialmente asociadas entre ellas como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis (Sertan, 2012) (Vitali *et al*, 2002) (Goules, 2014). El diagnóstico depende de una combinación de los síntomas, el examen físico, análisis de sangre y de estudios en ocasiones especiales. Sequedad en los ojos y la boca pueden ser los primeros signos de la enfermedad (Wise, 2012). El factor reumatoide también es una prueba para el diagnóstico en el cual mide la presencia del nivel de la IgM específica contra las inmunoglobulinas IgG anormales (Andrade, 2012). Se ha encontrado que los pacientes con artritis reumatoide tienen una mayor prevalencia de periodontitis crónica y la enfermedad periodontal es a menudo más grave en estos pacientes (Białowas *et al*, 2014). Además el factor reumatoide se encuentra presente en casi un 60-80% en los pacientes con artritis reumatoide durante el curso de la enfermedad también se presenta en otras alteraciones que involucran tejido conectivo, estados pro inflamatorios y otros desordenes autoinmunes como: síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, sífilis, tuberculosis etc. (heidari, 2009) (Westwood, 2006). Los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un mayor rango de prevalencia de lesiones orales con etiología autoinmune (Manookin *et al*, 2013). Esto podría ser debido a la disminución en la producción de saliva en este estudio se comprobó que el grupo de pacientes con síndrome de Sjögren secundario presenta menor cantidad de producción de saliva.

Se ha reportado estudios en donde encuentran la presencia del factor reumatoide en pacientes con enfermedad periodontal (Mercado *et al*, 2003).

Ebersol y colaboradores en 1994 hicieron una comparación entre el factor reumatoide seronegativos en pacientes con periodontitis y factor reumatoide seropositivos en donde

los niveles de anticuerpos IgG e IgM eran significativamente elevada en el suero (Gargiulo *et al*, 19982)(Ebersole *et al*, 1997). En este estudio no se demostró la elevación de la presencia de los anticuerpos en saliva y no se encontró diferencia significativa en la severidad de la enfermedad entre ambos grupos.

Los componentes múltiples dentro de la saliva no sólo protegen la integridad de los tejidos orales, sino que también proporcionan pistas sobre las enfermedades y las condiciones locales y sistémicas (Lawrence, 2002). Algunas de las enfermedades que han sido detectadas mediante biomarcadores son principalmente autoinmunes como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren entre otras (Mirrieles, 2010). En los últimos años, los enfoques proteómicos se han aplicado con un creciente interés en la búsqueda de biomarcadores de diagnóstico para muchas enfermedades reumáticas y es posible que, en un futuro próximo, el análisis proteómico de la saliva humana podría ayudar a distinguir (Chiara Baldini, 2008). El uso de biomarcadores para examinar el comportamiento biológico del tejido enfermo y para predecir el resultado clínico de la enfermedad (Deutsch, 2014).

Lehner observo que los niveles de anticuerpos en suero de pacientes con gingivitis ulceronecrosante, y demostró que dentro del 1 a 4 día después del inicio de los síntomas clínicos, las concentraciones de IgG disminuyeron, mientras que los niveles de IgM se elevaron por encima de los de los controles normales (Lehner, 1969).

En otro estudio se comparó la presencia de los anticuerpos IgG e IgM en el suero de pacientes con gingivitis ulceronecrosante y pacientes sanos mediante la prueba de Elisa indirecta, encontraron que en los grupos con gingivitis los valores de ambos anticuerpos se encontraban significativamente más alto en comparación con los pacientes que no presentaban gingivitis (Chong *et al*, 1983). En este estudio no se encontraron diferencias entre la presencia de los anticuerpos IgG e IgM, uno de los factores podría ser que los pacientes presentaban periodontitis crónica.

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los pacientes con síndrome de Sjögren secundario presentan enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso y esclerodermia sistémica.

La presencia de la severidad de la enfermedad periodontal en ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

Los pacientes con síndrome de Sjögren secundario respondieron en el cuestionario tener mayor sequedad en los labios, necesitar levantarse durante la noche a ingerir líquidos debido a la resequedad de la boca, respirar por la boca y sentir la garganta seca en comparación del grupo de síndrome de Sjögren primario. Pero fue en la evaluación clínica intraoral en donde se observó que los pacientes con síndrome de Sjögren secundario presentaban mayor resequedad y presencia de molestia durante la palpación de las glándulas en comparación de los del grupo primario.

Los pacientes con síndromes de Sjögren primario mostraron mayor cantidad de saliva a los 3 y 5 minutos, índice de placa e índice gingival en comparación a los pacientes de síndrome de Sjögren secundario.

No hubo diferencia entre la presencia de la inmunoglobulina IgM entre el síndrome de Sjögren primario y secundario, en cuanto a la presencia de la inmunoglobulina IgG se encontró más elevada en el grupo de pacientes con síndrome de Sjögren secundario en comparación con los de primario.

En los siguientes estudios se recomienda pedir estudios radiográficos de todas las piezas presentes para determinar un diagnóstico periodontal preciso, tomar muestras de sangre de los pacientes para utilizar el suero y compararlos con los resultados de la saliva.

APÉNDICES

HOJA DE CONSENTIMIENTO

Usted está siendo invitado a participar en un estudio para evaluar el Síndrome de Sjögren en sus distintos grados, así como también evaluar distintos métodos para el diagnóstico de dicha enfermedad. El procedimiento propuesto es un método diagnóstico que se realizan para hacer el diagnóstico definitivo del Síndrome de Sjögren y la correlación que tiene con la enfermedad periodontal, después de realizar una historia médica completa en donde se evaluarán los signos y síntomas que nos hacen sospechar de dicha enfermedad.

Su decisión de participar es voluntaria y puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento. Este proyecto ha sido aprobado por el comité de investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

El propósito de este estudio es observar el Factor Reumatoide como Biomarcador en Saliva Parotídea de Pacientes con Síndrome de Sjögren y Severidad de la Enfermedad Periodontal y prevenir mediante programas de mantenimientos y fisioterapias.

El mayor beneficio que Usted recibe es el de confirmar el diagnóstico del Síndrome de Sjögren, así como recibir una fase inicial del tratamiento periodontal gratuitamente al participar en este estudio. Se sabe que los pacientes con Síndrome de Sjögren, debido a la xerostomía que presentan, tienden a tener una mayor acumulación de placa dento-bacteriana. Estas acumulaciones de placa se observan con mayor importancia en las áreas gingivales y cervicales, resultando en una incidencia más alta de caries radicular y cervical.

Los riesgos asociados a esta investigación son mínimos. La colección de saliva puede ser un procedimiento tedioso y un poco molesto, pero sin grandes riesgos que puedan ocurrir.

Todos los aspectos de esta investigación comprenden la aplicación de procedimientos aceptados para ser usados en el análisis salival en casos de Síndrome de Sjögren.

Por lo anterior admito que he sido informado claramente sobre el tipo de tratamiento que se me va a realizar. Tengo conocimiento del tratamiento que estoy aceptando y por todo lo anterior doy mi consentimiento voluntario para que se realice en mi dicha investigación.

Nombre del paciente: _____

Firma de consentimiento: _____

Fecha: _____

ANEXO 2

FORMAS DE CAPTACIÓN DE DATOS

REVISIÓN DE HISTORIAL MÉDICO

No. De caso: _____

Nombre del paciente: _____

Fecha: _____

Enfermedad sistémica reportada	Antigüedad de la enfermedad	Tratamientos administrados	Controlado	No controlado	Evidencia

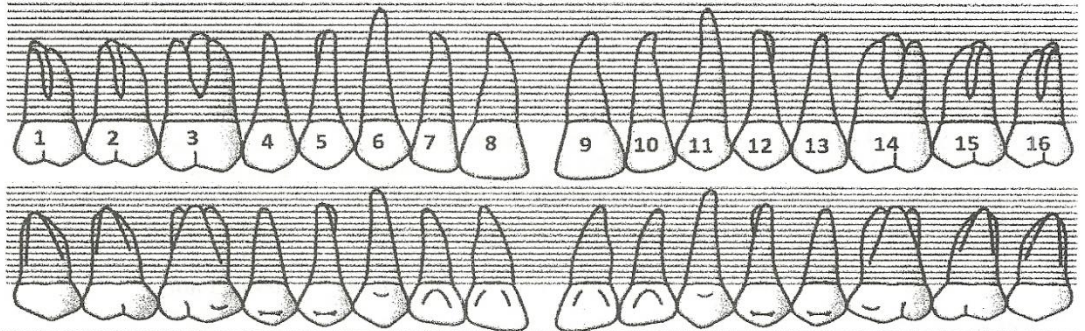
EVALUACIÓN CLÍNICA

Aspecto a evaluar	Puntuación			
Sequedad de labios	0	1	2	3
Sequedad de la mucosa oral	0	1	2	3
Acumulo salival	0			1
Palpación de glándulas salivales mayores	0			1
Mucosa lingual	1	2	3	4
Índice de placa				
Índice gingival				

Anexo 3

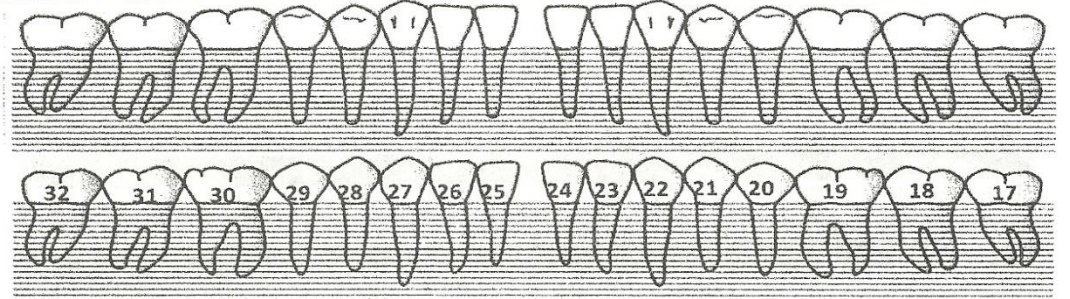
PERIODONTOGRAMA

NI & Sangrado																			
PB & Placa																			
Movilidad																			
E. Queratinizada																			
UCE-MG																			
NI & Sangrado																			
PB & Placa																			
UCE-MG																			



UCE-MG																			
PB & Placa																			
NI & Sangrado																			
Movilidad																			
E. Queratinizada																			
UCE-MG																			
PB & Placa																			
NI & Sangrado																			

NI & Sangrado																			
PB & Placa																			
Movilidad																			
E. Queratinizada																			
UCE-MG																			
NI & Sangrado																			
PB & Placa																			
UCE-MG																			



UCE-MG																			
PB & Placa																			
NI & Sangrado																			
Movilidad																			
E. Queratinizada																			
UCE-MG																			
PB & Placa																			
NI & Sangrado																			

LITERATURA CITADA

1. Agnihotri R, Gaur S. 2014 .Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review: Rheumatoid arthritis and periodontitis. *Geriatr Gerontol Int.*;14(1):8–22.
2. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. 2013. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis.*6:875–80.
3. al-Hashimi I.2001. The management of Sjögren’s syndrome in dental practice. *J Am Dent Assoc.*;10(132):1409–17.
4. Amerongen AVN, Veerman ECI. 2002.Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* ;8(1):12–22.
5. Andrade F, Darrah E, Rosen AFirestein GS, et al. 2012. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Kelley’s Textbook of Rheumatology.* 9th ed.
6. Antoniazzi RP, Miranda LA, Zanatta FB, et al. 2009. Periodontal conditions of individuals with Sjögren’s syndrome. *J Periodontol.* 80(3):429–35.
7. Armitage G. 2005. Diagnóstico y clasificación de las enfermedades periodontales. *Periodontol 2000.* ;9:9–21.
8. Armitage G. 1996.Periodontal diseases: Diagnosis. *Ann Periodontol.* (1):37–215.
9. Armitage GC, Svanberg GK, Løe H. 1977. Microscopic evaluation of clinical measurements of connective tissue attachment levels. *J Clin Periodontol.*4 (3):173–90.

10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31(3):315–24.
11. Axelsson P, Lindhe J. 1981. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 8(4):281–94.
12. Białowas K, Swierkot J, Radwan-Oczko M. 2014. [Role of *Porphyromonas gingivalis* in rheumatoid arthritis and inflammatory spondyloarthropathies]. *Postępy Hig Med Dośw Online.* 68:1171–9.
13. Bruce L, Pihlstrom. 2002. Evaluación del riesgo periodontal, diagnóstico y planificación del tratamiento. *Periodontol 2000.* ;(1):37–58.
14. Checchi L, Montevecchi M, Trombelli L. et al. 2002. Retrospective study of tooth loss in 92 treated periodontal patients. *J Clin Periodontol.* ; 29(7):651–6.
15. Chiara Baldini a, Laura Giusti b, Laura Bazzichi. Et al. 2008. Proteomic analysis of the saliva: A clue for understanding primary from secondary Sjögren's syndrome? *Autoimmun Rev.* 2008;7:185–91.
16. Deepa T, Thirrunavukkarasu N. 2010. Saliva as a potential diagnostic tool. *Indian J Med Sci.* ;64(7):293–306.
17. Denny P, Hagen FK, Hardt M, et al. 2008. The Proteomes of Human Parotid and Submandibular/Sublingual Gland Salivas Collected as the Ductal Secretions. *J Proteome Res.* ;7(5):1994–2006.
18. Detert J, Pischon N, Burmester G, et al. 2010. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther.* ;12(5):218.

19. Deutsch O, Krief G, Konttinen YT, et al. 2014. Identification of Sjögren's syndrome oral fluid biomarker candidates following high-abundance protein depletion. *Rheumatol Oxf Engl.* 21;
20. Dissick A, Redman RS, Jones M, et al. 2010. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Periodontol.* ;81(2):223–30.
21. EAntoniuzzi RP, Miranda LA, Zanatta FB, et al. 2009. Periodontal Conditions of Individuals With Sjögren's Syndrome. *J Periodontol.* ;80(3):429–35.
22. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, et al. 1997. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* ;107(2):347–52.
23. Fisker N, Georgsen J, Stolborg T, et al. 2002. Low hepatitis B prevalence among pre-school children in Denmark: saliva anti-HBc screening in day care centres. *J Med Virol.* ;68(4):500–4.
24. Fox PC. 1996. Differentiation of Dry Mouth Etiology. *Adv Dent Res.* 1;10(1):13–6.
25. Fox RI, Robinson CA, Curd JG et al. 1986. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 29(5):577–85.
26. Gargiulo AV, Robinson J, Toto PD, 1982. Identification of rheumatoid factor in periodontal disease. *J Periodontol.* ;53(9):568–77.
27. Gottenberg J-E, Cagnard N, Lucchesi C, et al. 2006. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21;103(8):2770–5.
28. Goules AV, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. 2014. Classification criteria of Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* ;48-49:42–5.

29. heidari B, Firouzajahi A, Heidar P, Hajian K. 2009. The prevalence and diagnosis performance of anticyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis. *Ann Saudi Med.* ;29(6):467–70.
30. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. 2008. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008 ;58(1):15–25.
31. Hofman LF. 2001. Human Saliva as a Diagnostic Specimen. *J Nutr.* 1;131(5):1621S – 1625S.
32. Huang C-M. 2004. Comparative proteomic analysis of human whole saliva. *Arch Oral Biol.* ;49(12):951–62.
33. Humphrey SP, Williamson RT. 2001. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* ;85(2):162–9.
34. Issaq HJ, Veenstra TD. 2007. The role of electrophoresis in disease biomarker discovery. *Electrophoresis.* 28(12):1980–8.
35. John V, El Kholy K, Krishna R. 2009. Periodontal maintenance therapy: an integral part of dental practice. Case reports on three periodontally involved patients. *J Indiana Dent Assoc.* ;88(1):37–47.
36. Jones EY. 1997. MHC class I and class II structures. *Curr Opin Immunol.* 9(1):75–9.
37. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. 2011. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg.* ;15(1):8–14.
38. Lamster IB. 1995. Diagnosis Techniques in Periodontology. *Periodontol* 2000. ;(7):7–108.

39. Lawrence HP. 2002. Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *J-Can Dent Assoc.* ;68(3):170–5.
40. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. 2008. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 58(1):26–35.
41. Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, et al. 2013. Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogren’s syndrome. *Oral Dis.* ;19(6):598–603.
42. Loe H. 1967. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* ;38(6):Suppl:610–6.
43. Manthorpe R. 2002. Sjogren’s syndrome criteria. *Ann Rheum Dis.* ;61(6):482–4.
44. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. 2008. Oral manifestations of Sjogren’s syndrome. *J Dent Res.* ;87(4):308–18.
45. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. 2003. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* ;30(9):761–72.
46. Mirrieles J, Crofford LJ, Lin Y, et al. 2010. Rheumatoid Arthritis and Salivary Biomarkers of Periodontal Disease. *J Clin Periodontol.* ;37(12):1068–74.
47. Mjaavatten , van der Heijde DM, Uhlig T, 2011 . Should anti-citrullinated protein antibody and rheumatoid factor status be reassessed during the first year of followup in recent-onset arthritis? A longitudinal study. *J Rheumatol.* 11:2336–41.
48. Moutsopoulos HM. 1994. Sjogren’s Syndrome: Autoimmune Epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol.* ;72(2):162–5.

49. Najera MP, al-Hashimi I, Plemons JM, et al.1997. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* ;83(4):453–7.
50. Navazesh M, Christensen, Brightman V.1992. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res.* ;(71):1363.
51. Nedelkov D, Kiernan UA, Niederkofler EE, et al.2006. Population Proteomics The Concept, Attributes, and Potential for Cancer Biomarker Research. *Mol Cell Proteomics.* ;5(10):1811–8.
52. Newman, Takei, Klokkevold, Carranza. *Periodontología Clínica. Decima.*
53. O'Dell J , Haire CE, Erikson N, Drymalski W,et al. 1996.Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Me.*20:1287–91.
54. Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, et al . 2002 Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* ;46(10):2730–41.
55. Olate S, Muñoz D, Neumann S,et al 2014. A descriptive study of the oral status in subjects with Sjögren's syndrome. *Int J Clin Exp Med.* ;7(4):1140–4.
56. Olivares Martínez E, Hernández Ramírez DF, Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. 2011. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. *Reumatol Clínica.* ;7(1):68–71.
57. Papapanou PN, Tonetti MS. 2000.Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000.* ;22:8–21.
58. *Periodontologia Clinica e implantologica Lindhe 4ta.pdf.*

59. Picotti P, Bodenmiller B, Mueller LN, et al.. Full dynamic range proteome analysis of *S. cerevisiae* by targeted proteomics. *Cell*. 2009 Aug 21;138(4):795–806.
60. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber B-M, Bernimoulin J-P, et al. 2008. Association Among Rheumatoid Arthritis, Oral Hygiene, and Periodontitis. *J Periodontol.* ;79(6):979–86.
61. Raquel Pippi Antoniazzi, Leticia Algarves Miranda, Fabricio Batistin Zanatta, et al. 2009. Periodontal Conditions Of Individuals With Sjögren's Syndrome. *J Periodontol.* ;(80):429–35.
62. Rodgers JR, Cook RG. 2005. MHC class Ib Molecules Bridge innate and acquired immunity. *Nat Rev Immunol.* 5(6):459–71.
63. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. 2014. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol.* ;26(4):424–9.
64. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, et al. 2012. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*;64(10):3083–94.
65. Schröder AK, Gharavi AE, Steinitz M, et al . 1987. Binding of monoclonal IgM rheumatoid factor to streptococci via the antibody combining site. *Int Arch Allergy Appl Immunol.*;83(1):88–91.
66. Sertan Ergun. 2012. Oral Aspects of Sjögren's Syndrome. *Insights Perspect Rheumatol.*
67. Tseng CC, Wolff LF, Rhodus N, et al. 1990. The periodontal status of patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol.* :329–30.

68. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. 2002. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* ;61(6):554–8.
69. Vitorino R, Lobo MJC, Ferrer-Correira AJ, et al. 2004. Identification of human whole saliva protein components using proteomics. *Proteomics.* ; 4(4):1109–15.
70. Watts C. 2004. The exogenous pathway for antigen presentation on major histocompatibility complex class II and CD1 molecules. *Nat Immunol.* 5(7):685–92.
71. Westwood OM, Nelson PN, Hay F.C 2006. Rheumatoid Factors: what's New? *Rheumatol Oxf.*;45(4):379–85.
72. Wilmarth PA, Riviere MA, Rustvold DL, et al. 2004. Two-Dimensional Liquid Chromatography Study of the Human Whole Saliva Proteome. *J Proteome Res.* ; 3(5):1017–23.
73. Yao Y, Berg EA, Costello CE, et al. 2003. Identification of protein components in human acquired enamel pellicle and whole saliva using novel proteomics approaches. *J Biol Chem.* 14;278(7):5300–8.

RESUMEN BIOGRÁFICO

Silvia Arely Triana Reyes

Candidato para el grado de

MAESTRIA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS EN EL ÁREA DE PERIODONCIA
E IMPLANTOLOGÍA

Título de tesis: "FACTOR REUMATOIDE COMO BIOMARCADOR EN SALIVA
DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN Y SEVERIDAD DE LA
ENFERMEDAD PERIODONTAL"

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía: Nacida en Reynosa, Tamaulipas, México, el 10 de Noviembre de 1989; hija
de Silvia Reyes Reyes y Francisco Triana Velázquez

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León de la carrera de
Cirujano Dentista en 2013