



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



**Monteserín Matesanz,
Marta**

Licenciada Odontología UCM. Máster en Ciencias Odontológicas UCM. Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial), Facultad de Odontología, UCM.

García Chías, Begoña

Licenciada Odontología UCM. Máster en Ciencias Odontológicas UCM. Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial), Facultad de Odontología, UCM.

Jiménez Vidal, Noelia

Licenciada Odontología UCM. Máster en Ciencias Odontológicas UCM. Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial), Facultad de Odontología, UCM.

Cerero Lapiedra, Rocío

Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor titular de Medicina y Patología Oral. Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial), Facultad de Odontología, UCM.

Esparza Gómez, Germán C.

Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor titular de Medicina y Patología Oral. Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial), Facultad de Odontología, UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECES
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

Germán C. Esparza Gómez
Plaza Ramón y Cajal s/n.
28040. Madrid
esparza@odon.ucm.es
Tel.: 91 394 1970

Fecha de recepción: 2 de diciembre de 2013.
Fecha de aceptación para su publicación:
19 de febrero de 2014.

SÍNDROME DE SJÖGREN. REVISIÓN E IMPLICACIONES EN EL ÁMBITO DE LA SALUD ORAL

Monteserín Matesanz, M., García Chías, B., Jiménez Vidal, N., Cerero Lapiedra, R., Esparza Gómez, G. C. Síndrome de Sjögren. Revisión e implicaciones en el ámbito de la salud oral. *Cient. Dent.* 2014; 11; 1: 49-54.

RESUMEN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria y autoinmune que afecta a las glándulas exocrinas salivales y lagrimales, produciendo boca seca (xerostomía) y ojos secos. El SS es la principal causa no yatrogénica de la xerostomía.

Esta sensación subjetiva de sequedad oral es la causante de que los pacientes consideren su salud oral deficiente. Suelen presentar dificultades para hablar, masticar y tragar, alteraciones del gusto, sensación de boca ardiente así como dolor en las glándulas salivales al comer.

Actualmente no hay ninguna cura para el SS, así como ningún tratamiento que minimice o restaure el daño hecho a las glándulas. El objetivo del tratamiento será aliviar el disconfort oral y mantener la boca hidratada.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Sjögren; Boca seca; Xerostomía.

SJÖGREN SYNDROME. REVIEW AND IMPACT ON THE AREA OF ORAL HEALTH

ABSTRACT

The Sjögren Syndrome (SS) is a chronic, systemic, inflammatory and autoimmune disease that affects the salivary and lacrimal exocrine glands, producing dry mouth (xerostomia) and dry eyes. SS is the principal non-iatrogenic cause of xerostomia. This subjective sensation of oral dryness is the cause of patients considering their oral health deficient.

Difficulties are usually presented in speaking, chewing and swallowing, taste alterations and burning mouth sensation as well as pain in the salivary glands when eating.

Currently there is no cure for SS, nor is there treatment that minimises or restores the damage to the glands. The objective of the treatment shall be to alleviate the oral discomfort and maintain the mouth hydrated.

KEY WORDS

Sjögren's Syndrome; Dry mouth; Xerostomia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica, sistémica, inflamatoria y autoinmune que afecta a las glándulas exocrinas salivales y lagrimales, produciendo boca seca (xerostomía) y ojos secos (xeroftalmia, queratoconjuntivitis seca). La presentación en conjunto de xerostomía y xeroftalmia es conocida como Síndrome Seco. La infiltración linfocítica de las glándulas salivales y lacrimales es una característica distintiva del SS y puede llevar a la destrucción de su capacidad funcional¹.

Se reconocen dos formas de la enfermedad. El SS primario, en el que se produce sólo el Síndrome Seco, y el SS secundario, en el que el paciente presenta, además del Síndrome Seco, desórdenes del tejido conectivo, como la artritis reumatoide (AR) o el lupus eritematoso sistémico (LES). Además, en aproximadamente un tercio de los pacientes con SS primario se producen manifestaciones extraglandulares, incluyendo artritis y artralgiás, mialgiás, neuropatías, vasculitis y nefritis¹⁻³.

La prevalencia del SS varía entre un 0,5-3% en la población adulta, siendo una de las tres enfermedades autoinmunes más comunes, junto con el LES y la esclerosis sistémica. El SS puede ocurrir a cualquier edad, siendo la incidencia máxima en la 4-5ª década de la vida y afecta más a mujeres que a hombres, con una relación de 9:1. Así, la enfermedad afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, peri o postmenopáusicas. La enfermedad puede ocurrir en todas las razas y grupos étnicos, aunque es más prevalente en raza caucásica. El tiempo medio que pasa desde el inicio de los síntomas hasta llegar al diagnóstico del SS es de tres años y medio, pues variaciones entre los síntomas iniciales y posteriores pueden hacer que la enfermedad sea difícil de reconocer^{2,4}.

La etiología del SS es desconocida. No se considera como una enfermedad hereditaria *per se*, aunque presenta ciertas influencias genéticas. Además, ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLAs) se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con SS. El HLA-DRw52 se asocia con ambas formas de la enfermedad, mientras que el HLA-B8 y el HLA-DR3 se ven incrementados con frecuencia tan solo en la forma primaria. También se ha sugerido que algunos virus, como el de Epstein-Barr (VEB), el virus linfotrópico de células T humanas (VLCTH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6) jueguen cierto papel en al patogénesis del SS, aunque no hay resultados concluyentes al respecto^{1,2}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ORALES

Una de las principales características del SS es un flujo salival disminuido (hiposialia) (Figura 1), que provoca uno de los síntomas más incómodos para los pacientes, la xerostomía o sensación de boca seca⁵. No deben confundirse estos dos términos pues, mientras que la hiposialia requiere la demostración de que el flujo salival es menor de lo normal (un adulto sano produce aproximadamente 1,5 l de saliva cada 24 horas,

o 0,4 ml de saliva por minuto), el término xerostomía se utiliza para identificar a aquellos pacientes que presentan una sensación subjetiva de boca seca^{6,7}. Hay pacientes que, presentando valores normales de flujo salival, refieren esta sensación de sequedad bucal, mientras que otros con menor cantidad de saliva, no refieren ningún tipo de molestia.



Fig. 1. Hiposialia.

La evaluación de la xerostomía generalmente implica realizar una historia clínica exhaustiva al paciente. Debe incluir un cuestionario sobre boca seca, en el que se investigan los síntomas que refiere y los fármacos que toma, y una evaluación del flujo salival; así mismo, es posible utilizar una escala analógica visual para cuantificar la percepción que tiene el paciente del grado de severidad de la sequedad oral y/o de los efectos adversos que esto puede tener en su calidad de vida. Por su parte, para evaluar la hiposialia se realiza una sialometría, que valora la función glandular mediante la medida total del índice de flujo salival⁶.

Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar la causa de dicha sensación en el SS, tales como destrucción de las células ductales y acinares de las glándulas salivales, así como una degeneración neural y/o la inhibición de la transmisión nerviosa. Sin embargo, gran cantidad de pacientes conserva al menos la mitad de los acini glandulares intactos, por lo que, actualmente, se considera que el factor causal decisivo sería el infiltrado de células mononucleares progresivo, lo que supondría el origen de la enfermedad autoinmune⁵.

El SS es la principal causa no yatrogénica de la xerostomía. En numerosas ocasiones, esta sensación subjetiva de sequedad oral es la causante de que los pacientes consideren su salud oral deficiente. Suelen presentar dificultades para hablar, masticar y tragar, alteraciones del gusto (sensación metálica, salada o amarga), sensación de boca ardiente así como dolor en las glándulas salivales al comer. Los signos clínicos que provoca la hiposialia incluyen labios secos y fisurados y lengua saburral, eritematosa y fisurada (Figura 2). Es común encontrar queilitis angular, caries rampantes de localizaciones atípicas, desgaste oclusal, inflamación de las glándulas, mucositis y ulceraciones orales⁸.

Diversos investigadores han descrito una mayor prevalencia de especies de *Cándida albicans* en pacientes con SS al compararlos con controles sanos⁹. En estos últimos, las localiza-



Fig. 2. Lengua fisurada.

ciones más frecuentemente afectadas por candidiasis son mucosa yugal, lengua y paladar; sin embargo, en pacientes con SS existen también cepas de dicho hongo en localizaciones atípicas, como suelo de boca y mucosa labial interna, que normalmente no se infectan al presentar acúmulos de saliva¹⁰. Al producirse una disminución del flujo salival y, por lo tanto, de las propiedades naturales antifúngicas de la saliva (IgA), los pacientes con SS experimentan sobrecrecimiento de estas especies de *Cándida*, lo que se manifiesta clínicamente como candidiasis eritematosa, candidiasis pseudomembranosa, queilitis angular o una combinación de éstas¹¹. La candidiasis crónica eritematosa puede llegar a afectar a un 70-80% de los pacientes, principalmente en lengua, paladar y comisuras labiales⁵ (Figuras 3 y 4).



Fig. 3. Candidiasis eritematosa. Queilitis fisurada.



Fig. 4. Queilitis angular y labios fisurados.

En el SS la saliva pierde su capacidad tampón, lubricante y antimicrobiana, lo que conduce a un aumento de la friabilidad de la mucosa y de las infecciones orales. En condiciones normales, las bacterias son desalojadas y eliminadas de las superficies dentales y de la cavidad bucal gracias a las fuerzas mecánicas del flujo salival y del movimiento de la lengua^{7,11,12}. En el SS esta capacidad está alterada, de modo que los pacientes son más susceptibles de padecer infecciones oportunistas. Se ha demostrado que los pacientes tienen un menor número de microorganismos periodontopatogénos, pero un número mayor de microorganismos cariogénicos y acidófilos. Incluso con una higiene oral excelente, los individuos con SS presentan niveles elevados de caries, que suelen aparecer como una destrucción alrededor de los cuellos de los dientes, e incluso en las caras labiales e incisales, lo que conduce a la pérdida temprana de muchos dientes⁷ (Figuras 5 y 6).



Fig. 5. Caries cervicales y oclusales.



Fig. 6. Caries cervicales y oclusales.

En relación al estado periodontal, los pacientes con SS primario muestran valores similares en cuanto a los índices de placa y de gingivitis al compararlos con controles sanos. Existen diferencias en cuanto a la pérdida del nivel de inserción, aunque no se debe a la existencia de bolsas periodontales, sino a un aumento en las recesiones gingivales¹³. Diversos estudios concluyen que el SS no está asociado con un riesgo aumentado de enfermedad periodontal^{7,11,14}.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con SS tienen agrandamiento difuso y firme de las glándulas salivales mayores en el curso de su enfermedad, sobre todo de la glándula

parótida, debido a la obstrucción ductal producida por el infiltrado inflamatorio linfocítico (Figura 7). Suelen ser inflamaciones bilaterales y recurrentes, con una duración variable, de semanas a meses, separadas por intervalos de completa remisión. Los pacientes presentan dolor constante moderado, que se exagera al comer. Cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad, hay mayor posibilidad de que se produzca este agrandamiento de las glándulas salivales. Debido al flujo salival disminuido, los brotes infecciosos son comunes, con presencia ocasional de supuración a través del conducto de Stenon. Los pacientes tienen un mayor riesgo de sialoadenitis bacteriana retrógrada¹⁵. Cuando el aumento de tamaño de glándulas salivales y de nódulos linfáticos es persistente, debe descartarse la posibilidad de existencia de un linfoma de células B, ya que los pacientes con SS tienen un 44% más de riesgo de padecerlo, sobre todo los de tipo no-Hodgkin⁷.

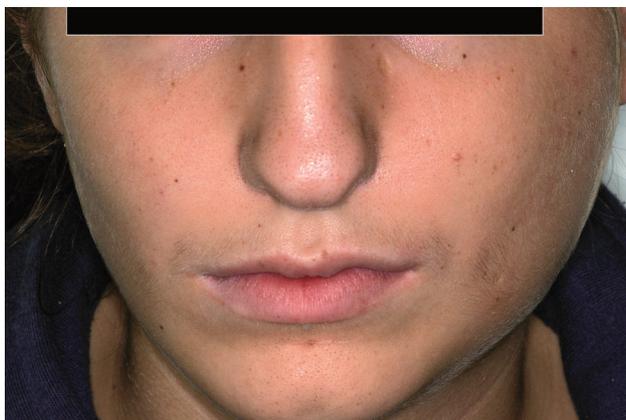


Fig. 7. Aumento de tamaño de glándula parótida.

Una complicación común en pacientes con SS es el síndrome de boca ardiente (SBA), que se define como una sensación de escozor o quemazón que afecta a la mucosa oral en ausencia de signos clínicos o de laboratorio que justifiquen estos síntomas. Es un dolor crónico orofacial, que no se acompaña de lesiones mucosas o de otros signos clínicos evidentes a la exploración. El área más afectada es la punta y los bordes laterales de la lengua, produciéndose glosodinia o glosalgia (dolor en la lengua) y glosopirosis (quemazón en la lengua); también es frecuente la afectación del paladar duro y los labios¹⁵⁻¹⁷.

DIAGNÓSTICO

Para llevar a cabo un correcto diagnóstico de este síndrome se han desarrollado una serie de criterios diagnósticos. En el SS primario, los pacientes deben presentar cuatro de los seis criterios de inclusión, incluyéndose siempre el criterio IV (histopatología) o VI (autoanticuerpos). También se considera que padecen la enfermedad si presentan al menos tres de los criterios objetivos (III, IV, V, VI). Los pacientes con SS secundario deben mostrar positivos el criterio I o II y al menos dos de los criterios III, IV y V (Tabla 1).

TABLA 1.
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SS.

Criterio I: Sensación de ojos secos

1. ¿Presenta sensación diaria, molesta y persistente de sequedad ocular durante un tiempo mayor a tres meses?
2. ¿Presenta sensación de tener arenilla en los ojos?
3. ¿Usa lágrimas artificiales más de tres veces al día?

Criterio II: Sensación de boca seca

1. ¿Presenta sensación diaria, molesta y persistente de sequedad bucal durante un tiempo mayor a tres meses?
2. ¿Presenta sensación de inflamación a nivel de las glándulas salivales?
3. ¿Bebe agua frecuentemente para ayudar a deglutir la comida?

Criterio III: Disminución de la secreción lacrimal

1. Test de Schirmer I, sin anestesia, en donde un valor igual o menor de 5 mm a los 5 minutos en cada uno de los ojos se considera positivo.
2. Prueba con Rosa de Bengala (≥ 4 teniendo en cuenta el sistema de puntuación de van Bijsterveld).

Criterio IV: Criterio histopatológico

Presencia de focos de infiltrado linfocitario en glándulas salivales menores, correspondiéndose un foco linfocitario con la presencia de acinis mucosos normales y un contenido mayor a 50 linfocitos por 4 mm de tejido glandular.

Un valor igual o mayor a 1 se considera positivo.

Criterio V: Disminución de la secreción salival. Valoración mediante

1. Flujo salival no estimulado menor o igual a 1.5 ml en 15 minutos.
2. Presencia de sialectasias difusas en la sialografía de parótida, sin evidencia de obstrucción en un conducto mayor.
3. Retraso en la captación, reducción en la concentración y/o dificultad en la excreción del marcador.

Criterio VI: Presencia en el suero sanguíneo de autoanticuerpos (antiRo y antiLa)³⁰

Los hallazgos histopatológicos incluyen focos de infiltrado inflamatorio mononuclear en glándulas salivales o lacrimales. La mayoría de este infiltrado está compuesto por linfocitos T CD4, mientras que alrededor del 20% restante se compone de linfocitos B, encargados de producir algunos autoanticuerpos circulantes. Dos anticuerpos específicos reconocidos por los antígenos de los tejidos humanos y que se encuentran en el 60-70% de los pacientes con SS son anti-SSA (antiRo) y el anti-SSB (antiLa). La mayoría de los pacientes presentan también niveles elevados de IgG y factores reumatoides¹⁸.

Una de las técnicas utilizadas para obtener material para su estudio histopatológico es la biopsia de glándula salival menor. Generalmente la muestra se tomaba de la mucosa labial interna del labio inferior, aunque en la actualidad existe cierta

controversia en cuanto a la realización de esta técnica, ya que en estos pacientes las glándulas pueden estar atrofiadas, lo que supone una dificultad en la interpretación anatomopatológica. Sus defensores esgrimen la simplicidad y seguridad de la técnica, aunque no se ha logrado determinar cuándo este procedimiento es realmente necesario^{19,20}.

Algunos autores han propuesto la realización de biopsia de la glándula parótida en lugar de la biopsia de glándulas salivales menores, aunque no hay consenso al respecto. Se utiliza cuando esta última no es concluyente y en ausencia de los anticuerpos específicos. La biopsia de la parótida presenta algunas ventajas, como la posibilidad de tomar muestras más a menudo, lo que permite no sólo realizar un diagnóstico de la patología, sino también una monitorización del tratamiento²¹.

En resumen, el diagnóstico del SS se basa en una combinación de los signos clínicos de síndrome seco, de los marcadores autoinmunes y de la evidencia histopatológica²¹.

TRATAMIENTO

Actualmente no hay ninguna cura para el SS, así como ningún tratamiento que minimice o restaure el daño hecho a las glándulas⁷. El objetivo del tratamiento será aliviar el disconfort oral y mantener la boca hidratada⁸. Los tratamientos utilizados durante las tres últimas décadas se han basado en agentes sustitutivos para el síndrome seco y en glucocorticoides y agentes inmunosupresores para la afectación extraglandular. La aparición de nuevos agentes inmunosupresores y terapias biológicas ha aumentado las alternativas terapéuticas, pero su uso sigue siendo limitado²².

Los sustitutos salivales y los chicles sin azúcar pueden ser efectivos para controlar pacientes con xerostomía leve a moderada²². Se debe evitar el uso de agentes irritantes como el alcohol y el tabaco, siendo esencial la higiene bucal. El uso de agua con bicarbonato sódico, té y soluciones salinas debe realizarse con precaución, ya que cantidades excesivas de agua eliminan las pequeñas cantidades de saliva mucosa de los tejidos orales, lo que puede incrementar la sensación de boca seca⁸.

Para pacientes con glándula salival residual funcional, la pilocarpina oral y la cevimelina serán los tratamientos de elección, aunque ésta última no está comercializada en España²². En los pacientes tratados con pilocarpina (se utiliza a dosis de 5 mg/6h con las comidas y antes de acostarse; máximo 30 mg/día) se ha mostrado un aumento estadísticamente significativo de la producción de saliva, aunque se debe valorar la relación beneficio-riesgo, ya que este fármaco presenta un elevado número de efectos secundarios²³.

Otras terapéuticas estudiadas incluyen el uso de inhibidores del TNF- α , aunque finalmente se ha demostrado que no es efectivo en el SS. Esto contrasta con el hecho de que este fármaco es utilizado con éxito en otras patologías de carácter autoinmune²⁴. En la actualidad se está investigando el rituximab como terapia alternativa. Los resultados mostrados hasta el momento son prometedores, aunque es necesario realizar más estudios²².

Se han propuesto técnicas alternativas para el tratamiento del SS entre las que destaca la estimulación vibrotáctil salival²⁵. Como la xerostomía está causada en gran parte por una deficiencia de saliva, un método efectivo para disminuirla sería estimular la capacidad secretora residual de las glándulas mediante la modulación del arco reflejo autónomo que regula la salivación²⁶. Diversos estudios han mostrado que la electroestimulación mediante un dispositivo intraoral es un método seguro y eficiente para disminuir la sequedad oral. El primer aparato que se creó con este objetivo fue el Salitrón®, que constaba de una boquilla y de un módulo de control externo del tamaño de una cinta de vídeo, estando ambas partes interconectadas entre sí. La boquilla se colocaba entre la cara dorsal de la lengua y el paladar, y se generaba una señal que estimulaba los nervios sensoriales de la mucosa oral, lo que producía el aumento de la salivación. Con este aparato se obtuvieron resultados clínicos prometedores y sin efectos secundarios. Sin embargo, su uso no se generalizó debido a su peso, gran tamaño y elevado coste²⁷.

Con el fin de superar las desventajas del Salitrón® se desarrolló un neuroelectroestimulador intraoral en miniatura para estimular el flujo salival. Se trata del Saliwell GenNarino®. Este dispositivo consiste en una férula mandibular individualizada que contiene un circuito electrónico con un microprocesador, un par de electrodos estimulantes, y una batería de 30 mA/h. Los electrodos contactan con la mucosa oral en la zona del tercer molar mandibular, próximos al nervio lingual y al nervio bucal. Se produce una corriente eléctrica de baja intensidad que el paciente no siente y que produce la excitación de estos nervios, lo que supone la estimulación de todas las glándulas salivales. Los resultados mostraron que esta estimulación aumenta la producción de saliva y alivia los síntomas de boca seca^{28,29}.

A pesar de la eficacia demostrada por el GenNarino®, se desarrolló un nuevo dispositivo para aquellos pacientes que requieren la estimulación constante de las glándulas salivales. Este nuevo aparato, el Saliwell Corona®, consiste en un neuroelectroestimulador en miniatura soportado por un implante dental, del tamaño de un molar, que contiene un sensor de humedad para detectar los cambios que se producen a nivel intraoral. Así, proporciona un estímulo continuo en la cavidad bucal. La intensidad y frecuencia de los estímulos se autorregula en función del nivel de humedad intraoral detectado por el propio dispositivo, aunque también puede ser controlado por el paciente mediante un control remoto. El implante se coloca en la zona del tercer molar inferior, lo que asegura su proximidad con el nervio lingual, evitando producir interferencias con las funciones orales normales y sin dar problemas antiestéticos²⁷.

Dispositivos como el GenNarino® o el Saliwell Corona® parecen ser una herramienta efectiva para el tratamiento de la xerostomía, sobre todo en pacientes mayores y polimedicados. Aunque son necesarios más estudios para evaluar su efecto a largo plazo, hasta el momento los resultados son prometedores, lo que puede suponer que esta forma de estimulación de las glándulas salivales se convierta en el medio más conveniente y seguro para el tratamiento de la xerostomía^{26,27}.



BIBLIOGRAFÍA

1. Neville BD, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Salivary gland pathology. En Neville BD, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 3ª ed. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2009. p. 466-470.
2. Oğütçen-Toller M, Gedik R, Gedik S, Göze F. Sjögren's Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *West Indian Med J* 2012; 61: 305-308.
3. Ching KH, Burbelo PD, González-Begne M, Roberts MEP, Coca A, Sanz I, Iadarola MJ. Salivary anti-Ro60 and anti-Ro52 antibody profiles to diagnose Sjögren Syndrome. *J Dent Res* 2011; 90: 445-449.
4. Nazmul-Hossain ANM, Morarasu GM, Schmidt SK, Walker AJ, Myers SL, Rhodus NL. A current perspective on Sjögren's syndrome. *J Calif Dent Assoc* 2011; 39: 631-637.
5. Margaix-Muñoz 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: 325-330.
6. Osailan SM, Pramanik R, Shirlaw P, Proctor GB, Challacombe SJ. Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114: 597-603.
7. Matthews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's Syndrome. *J Dent Res* 2008; 87: 308-318.
8. Soto Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjögren Syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res* 2002; 33: 95-106.
9. Ergun S, Çekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külenkçi G, Tanyeri H, Isik G. Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: 310-315.
10. Tapper Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's Syndrome. *J Clin Pathol* 1980; 33: 282-287.
11. Guinn AC, Rouleau TS, Brennan MT. Burning tongue and lips. *J Am Dent Assoc* 2010; 141: 541-545.
12. Yurtseven N, Gökalp S. Oral sugar clearance and other caries-related factors of stimulated whole saliva in patients with secondary Sjögren syndrome. *Quintessence Int* 2007; 38: 151-157.
13. Rhodus NL, Michalowicz BS. Periodontal status and sulcular *Candida albicans* colonization in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Quintessence Int* 2005; 36: 228-233.
14. Schiodt M, Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ. Periodontal disease in primary Sjögren Syndrome. *Oral Dis* 2001; 7: 106-108.
15. López-Jormet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, Sánchez-Siles M, Gómez-García F. Burning mouth syndrome: update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: 562-568.
16. Buchanan JA, Zakrzewska JM. Burning mouth syndrome. *Clin Evid* 2010; 07: 1301.
17. Mock D, Chugh D. Burning mouth syndrome. *Int J Oral Sci* 2010; 2: 1-4.
18. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. 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: 554-558.
19. Bamba R, Sweiss NJ, Langerman AJ, Taxy JB, Blair EA. The minor salivary gland biopsy as a diagnostic tool for Sjögren Syndrome. *Laryngoscope* 2009; 119: 1922-1926.
20. Santiago ML, Seisdedos MR, García Salinas RN, Secco A, Claverie LM, Techera L, Takashima L, Aicardi P, Sandi Rosales MA, Knobel E, Magri SJ, Catalán Pellet AC. Frecuencia de complicaciones y rédito de la biopsia de glándula salival menor. *Reumatol Clin* 2012; 8: 255-258.
21. Soyfoo MS, Catteau X, Delporte C. Parotid gland biopsy as an additional diagnosis tool for supporting the diagnosis of Sjögren Syndrome. *Int J Rheumatol* 2011; 2011: 302527.
22. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010; 304: 452-460.
23. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVaque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallather S. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159: 174-181.
24. O'Neill I, Scully C. Biologics in oral medicine: Sjögren syndrome. *Oral Dis* 2013; 19: 121-127.
25. Hiraba H, Yamaoka M, Fukano M, Fujiwara T, Ueda K. Increased secretion of salivary glands produced by facial vibrotactile stimulation. *Somatosens Mot Res* 2008; 25: 222-229.
26. Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, Martín-Granizo R, Lafaurie GI, Matranga D, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113: 773-781.
27. Lafaurie G, Fedele S, Martín-Granizo López R, Wolff A, Strietzel F, Porter SR, Kontinen YT. Biotechnological advances in neuro-electro-stimulation for the treatment of hyposalivation and xerostomia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: 76-80.
28. Strietzel FP, Martín-Granizo R, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna M, Reichart PA, Wolff A. Electrostimulating device in the management of xerostomia. *Oral Dis* 2007; 13: 206-213.
29. Strietzel FP, Lafaurie GI, Bautista Mendoza GR, Alajbeg I, Pejda S, Vuletic L, et al. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 180-190.