



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO
CHÁVEZ"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
REUMATOLOGÍA

"CONCORDANCIA ENTRE LAS MANIFESTACIONES
CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS Y LA BIOPSIA DE
GLÁNDULA SALIVAL MENOR EN EL SÍNDROME DE
SJÖGREN"

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. CÁNDIDO FLORES LORENZO

ASESOR:

DR. LUIS HUMBERTO SILVEIRA TORRE

CO-ASESORES:

**DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ
DR. ALBERTO ARANDA FRAUSTRO**



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Manuel Martínez-Lavín García-Lascurain

Profesor titular del curso de especialización en Reumatología
Jefe del departamento de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Luis Humberto Silveira Torre

Asesor de tesis
Profesor adjunto del curso de especialización en Reumatología
Investigador de Ciencias Médicas
Departamento de Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dra. Laura Aline Martínez Martínez

Co-asesor de tesis
Investigadora de Ciencias Médicas “c”
Departamento de Reumatología
Instituto nacional de cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Alberto Aranda Fraustro

Co-asesor de tesis
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dedicatoria

A mis padres y hermanos, por su apoyo constante a lo largo de mi carrera.

A todos aquellos que han contribuido en mi desarrollo profesional.

Sin olvidar a aquellos que son el motivo de mi existencia como profesional y razón suficiente de enseñanza y superación constante; nuestros pacientes.

A todos ellos gracias.

Índice

I.	Resumen.....	1
II.	Introducción.....	3
III.	Justificación.....	10
IV.	Objetivos	11
V.	Material y métodos	12
VI.	Resultados	14
VII.	Discusión	31
VIII.	Conclusiones	35
IX.	Referencias bibliográficas	36

Resumen

Introducción: El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, caracterizada por infiltración linfoide de las glándulas exocrinas, aunque frecuentemente se observa afectación extraglandular. Tiene una prevalencia de 0.5 a 1% en la población general. El SS ocurre en pacientes de todas las edades, con afección principal a mujeres entre los 40 y 50 años de edad; la relación reportada en mujer:hombre es de 9:1.

Una de las características de autoinmunidad del SS es la presencia de autoanticuerpos. Aproximadamente el 85% de los pacientes con SS presenta anticuerpos antinucleares positivos, siendo los patrones homogéneo y moteado los más frecuentemente observados. El factor reumatoide se encuentra hasta un 50% de los pacientes, independientemente de las manifestaciones articulares o de la asociación con artritis reumatoide.

Objetivos: **a). Primario.** Buscar la concordancia entre los resultados de la positividad de la biopsia de glándula salival menor con la positividad para al menos cumplir 4 de los criterios de clasificación para SS. **b). Secundario.** Explorar si existe correlación entre la clasificación de Chisholm y Mason (C-M) de la biopsia de glándula salival menor y el número de criterios establecidos por el comité europeo-estadounidense para SS.

Material y métodos: Fue un estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario (SSp) y síndrome de Sjögren secundario (SSs) que cumplieran los criterios de inclusión, incluyendo necesariamente el reporte de biopsia de glándula salival menor. El periodo de revisión de expedientes se hizo del 1 de Enero de 2000 al 31 de mayo de 2011, en el Departamento de Reumatología del Instituto

Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", en México Distrito Federal. Las características de los pacientes que se analizaron fueron las manifestaciones clínicas, las serológicas y el reporte de la biopsia de glándula salival menor y su distribución de acuerdo a SSp y SSs.

Resultados: Se incluyeron un total de 75 pacientes con reporte de biopsia; se excluyeron 8 pacientes por no contar con los datos completos en el expediente clínico de acuerdo a los criterios de inclusión. Se analizaron al final un total de 67 pacientes, 62 de ellos fueron mujeres y 5 fueron hombres.

De los 67 pacientes analizados se hizo una distribución de las variables de acuerdo a la positividad de la biopsia y de acuerdo a la presencia de al menos 4 criterios de SS cumplidos.

La fuerza de la concordancia entre la positividad para la biopsia y cumplir al menos 4 criterios de SS fue débil, se estimó un valor índice kappa=0.278 (p=0.014). La correlación entre la clasificación de C-M y el número de criterios cumplidos mostró una baja relación directa, el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.33 (p=0.006).

Conclusiones:

La correlación entre la clasificación de C-M y el número de criterios cumplidos mostró una baja relación directa, el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.33 (p=0.006).

Introducción

El SS es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, caracterizada por infiltración linfoide de las glándulas exocrinas, aunque frecuentemente se observa afectación extraglandular. Tiene una prevalencia de 0.5 a 1% en la población general. El SS ocurre en pacientes de todas las edades, con afección principal a mujeres entre los 40 y 50 años de edad; la relación reportada en mujer:hombre es de 9:1(1).

Las primeras descripciones de pacientes con sequedad de mucosas se realizaron a finales del siglo XIX; Mickulicz, en 1888, presentó el caso de un varón con tumefacción de las glándulas parótidas relacionada con un infiltrado linfocítico.

Posteriormente, Henrick Sjögren, en 1933, describió 19 mujeres con queratoconjuntivitis sicca y sequedad bucal, siendo el primer autor que englobó estos hallazgos dentro de una enfermedad sistémica. En 1960, Jones describió los anticuerpos anti Ro/SSA y anti La/SSB, siendo los primeros autoanticuerpos implicados en el SS (1, 3,4).

La causa es desconocida, aunque se supone que es multifactorial; probablemente el inicio del proceso autoinmune se debe a una combinación de factores intrínsecos (predisposición genética) y extrínsecos (factores ambientales, particularmente infecciosos) (2).

El SS se clasifica como SSp cuando no está asociado a ninguna otra enfermedad autoinmune (de carácter sistémico), mientras que se denomina SSs cuando se encuentra en asociación con una enfermedad autoinmune sistémica, como; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico(LES), esclerosis sistémica, polimiositis, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar, entre

otras (1). La xerostomía y la xeroftalmía son los síntomas pivote del SS, aunque el espectro clínico puede ser mucho más amplio por la afectación extraglandular. El blanco inflamatorio principal es el epitelio de las glándulas exocrinas, por lo tanto, todas las glándulas exocrinas pueden verse afectadas. Sin embargo, no todo paciente con síntomas de síndrome seco sufre de SS.

Entre las manifestaciones clínicas, existen las sistémicas, algunas de ellas extraglandulares, entre las que se encuentran parotidomegalia, síndrome febril, afectación articular, vasculitis cutánea, fibrosis pulmonar, neuropatía periférica, afectación a nervios craneanos, fenómeno de Raynaud, eritema anular, afectación renal, sordera neurosensorial y afectación cardíaca (derrame pericárdico, miocarditis autoinmune)(3).

Se han propuestos a través de los años, múltiples criterios de clasificación para SS. Los criterios vigentes son los propuestos por el Comité Europeo-estadounidense para el estudio del SS. Son los siguientes (3, 5):

1) Síntomas oculares.

Definición: respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas:

- a. ¿Ha tenido usted diariamente o persistentemente, la molestia de ojos secos durante más de 3 meses?
- b. ¿Tiene usted sensación recurrente de arena en los ojos?
- c. ¿Usa usted lágrimas artificiales más de tres veces al día?

2) Síntomas orales.

Definición: respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas:

- a. ¿Ha tenido usted diariamente la sensación de boca seca durante más de 3 meses?

- b. ¿Ha tenido usted, persistentemente o recurrentemente, aumento del tamaño de las glándulas salivales?
- c. ¿Toma usted frecuentemente líquidos para facilitar la deglución de alimentos sólidos?

3) Signos oculares.

Definición: Evidencia objetiva de compromiso ocular, determinada por el resultado positivo de al menos una de las siguientes 2 pruebas:

- a. Prueba de Schirmer (< 5mm en 5 minutos).
- b. Prueba de Rosa de Bengala (> 4).

4) Características histopatológicas.

Definición: Puntaje de más de 1 foco con > 50 células por 4mm² en la biopsia de glándula salival menor.

5) Compromiso de glándulas salivales.

Definición: Evidencia objetiva de compromiso salival, determinada por el resultado positivo de al menos 1 de las siguientes 3 pruebas:

- a. Gammagrafía salival (hipocaptación).
- b. Sialografía de parótida.
- c. Flujo salival sin estímulo disminuido (< 1.5ml en 15 minutos).

6) Autoanticuerpos.

Definición: Presencia, en el suero, de al menos uno de los siguientes:

- a. Anticuerpos anti-Ro/SSA o anti- La/SSB.

Normas de clasificación.

Síndrome de Sjögren primario.

- a. Presencia de 4 de los 6 criterios es indicativo de SSp, siempre y cuando el criterio sea el 5 o 6 positivo.

b. Presencia de 3 de los 4 criterios objetivo (es decir, 3, 4, 5 y 6)

Síndrome de Sjögren secundario.

En los pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (por ejemplo, otra enfermedad bien definida del tejido conectivo), la presencia del criterio 1 ó 2 más 2 entre los criterios 3, 4 ó 5, puede ser considerado como indicativo de SSs (5).

Criterios de exclusión.

1. Antecedente de radioterapia a cabeza y cuello.
2. Infección por hepatitis C.
3. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).
4. Linfoma preexistente.
5. Sarcoidosis.
6. Enfermedad de injerto contra huésped.
7. Uso de fármacos anticolinérgicos (5, 6).

Una de las características de autoinmunidad del SS es la presencia de autoanticuerpos. En aproximadamente el 85% de los pacientes con SS presentan anticuerpos antinucleares positivos, siendo los patrones homogéneo y moteado los más frecuentemente observados. El factor reumatoide se encuentra hasta un 50% de los pacientes, independientemente de las manifestaciones articulares o a la asociación con artritis reumatoide (3).

Ante la positividad de los anticuerpos antinucleares se deben solicitar anticuerpos anti Ro/SSA, y anticuerpos anti La/SSB. Los anticuerpos anti Ro se unen a dos proteínas relacionadas entre sí, de un peso molecular de 60 y 52 kD unidas al ácido ribonucleico (ARN) en el citoplasma humano. La

función biológica de las proteínas Ro es desconocida. Los anticuerpos anti-La reconocen una fosfoproteína nuclear de 47 kD, que funciona como factor auxiliar en la fase terminal de la transcripción, induciendo cambios conformacionales en la ARN polimerasa III. La prevalencia de los anticuerpos anti-Ro en sueros de pacientes con SSp varía entre el 40 y 80%, y la presencia de los anticuerpos anti-La varía entre el 30 y 60 %.(3) Estos rangos en la seroprevalencia se deben a los diferentes métodos usados para detectar dichos anticuerpos. Los métodos inmunoenzimáticos (ELISA) ofrecen una buena ayuda diagnóstica dada su alta sensibilidad y especificidad. Si bien la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B son de ayuda diagnóstica, los niveles de éstos no varían significativamente durante el curso de la enfermedad, por lo tanto su determinación repetida no es necesaria en el seguimiento clínico. Uno de los avances más recientes en la comprensión de los mecanismos de hiposecreción glandular ha sido la demostración de anticuerpos anti-receptores muscarínicos en suero de pacientes con SS (3).

La biopsia de glándula salival menor, representa una ayuda y complementación diagnóstica para los pacientes con sintomatología sugestiva de síndrome de Sjögren. La biopsia de glándula salival menor es el principal criterio de diagnóstico, siempre y cuando su realización e interpretación sean adecuadas.

Es necesario hacer algunas consideraciones al momento de la interpretación de los resultados de la biopsia de glándula salival menor.

1. La biopsia es esencial para el diagnóstico de SSp en pacientes que no presenten claros síntomas secos, o en quienes se sospecha SSp y no se

detecten autoanticuerpos. **2.** El puntaje por focos es el número de células mononucleares (en su mayoría linfocitos) que se observan en un campo de 4 mm². Un “foco” de 1 equivale a 50 células/4mm². Un puntaje de 2 a 100, y así sucesivamente hasta 10.

Cuando el infiltrado ocupa la totalidad del campo, equivale a un puntaje de 12. El puntaje por focos es una medición semicuantitativa de severidad de la sialoadenitis focal (SAF), sin ser por si solo diagnóstico. Los resultados de la biopsia deben aplicarse al componente oral y no al síndrome completo. **3.** El diagnóstico histopatológico debe distinguir la SAF de la sialoadenitis crónica (SAC) en una muestra adecuada que contenga al menos cuatro acinos. La SAF corresponde a un infiltrado mononuclear focal con al menos un foco inflamatorio. La SAC corresponde a un infiltrado disperso e inferior a un foco. **4.** Los aspectos de SAC tales como los observados en la sialoadenitis esclerosante, o en las obstrucciones glandulares no deben ser considerados parte del SS, ni su estado terminal. **5.** La biopsia puede revelar otras enfermedades que semejan clínicamente el SS (sarcoidosis, amiloidosis, linfoma)(3,6).

La clasificación histológica para la biopsia de glándula salival está representada por la presencia de infiltrado linfocitario; esta clasificación propuesta por C-M, se refiere a focos de infiltración linfocitaria por campos, definiendo como un infiltrado de 50 células por 4mm². De acuerdo a infiltrados linfocitarios en la biopsia de glándula salival, se definieron los siguientes grados (3,6):

	Grado
0	Ausencia de infiltrado.
1	Infiltrado ligero.
2	Infiltrado moderado, menos de un foco.
3	Un foco de infiltrado.
4	Más de un foco de infiltrado.

Justificación

Existen en la literatura reportes donde se ha tratado de correlacionar algunos datos clínicos de SS con los hallazgos de la biopsia de glándula salival.

El presente estudio lo que pretende es buscar la correlación de la biopsia de glándula salival menor con las manifestaciones clínicas y serológicas en pacientes con SS.

Objetivos

a). Primario

Buscar la concordancia entre los resultados de la positividad de la biopsia de glándula salival menor con la positividad para al menos cumplir 4 de los criterios de clasificación para SS.

b). Secundario.

Explorar si existe correlación entre la clasificación de C-M de la biopsia de glándula salival menor y el número de criterios establecidos por el comité europeo-estadounidense para SS.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de SSp y SSs que cumplieran los criterios de inclusión, incluyendo necesariamente el reporte de biopsia de glándula salival menor. El periodo de revisión de expediente se hizo del 1ro de Enero de 2000 al 31 de mayo de 2011, en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" del departamento de reumatología, en México Distrito Federal. Se realizó la revisión de expedientes desde el reporte de biopsia en el departamento de patología y se complementó la información con la revisión de los expedientes del archivo clínico.

Los criterios de inclusión fueron; 1) mujeres y hombres mayores de 18 años con diagnóstico de SS, 2) pacientes con diagnóstico de SSp y SSs, 3) pacientes que tuvieran reporte de biopsia de glándula salival menor, 4) pacientes que tuvieran documentado por datos clínicos síndrome seco, 5) pacientes que tuvieran marcadores serológicos para SS.

Se analizaron los datos de acuerdo al tipo de SS ya sea primario y secundario, de acuerdo a si los pacientes cumplían o no los criterios de SS (4 de 6 criterios) y de acuerdo a la positividad o no de la biopsia de glándula salival.

Se definió biopsia positiva como C-M grados III y IV y biopsia negativa como normal o C-M grados I y II.

Se realizó estadística descriptiva de las manifestaciones clínicas, evaluación oftalmológica, la serología y el reporte de biopsia de glándula salival menor.

Se buscó la correlación entre el número de criterios establecidos por el comité europeo-americano y el grado de infiltración linfocitaria en la glándula salival de

acuerdo a la clasificación de C-M, así como, entre la positividad de la biopsia salival y la positividad de los criterios de SS.

Por conveniencia no se realizó cálculo de la muestra, ya que se trató de un muestreo consecutivo de expedientes con biopsias de glándula salival menor para el diagnóstico de SS, lo que constituye un análisis es retrospectivo. No se requirió consentimiento informado.

Análisis estadístico.

Los datos se expresan en promedio \pm desviación estándar para variables numéricas y en proporciones o porcentajes para variables cuantitativas. El análisis de normalidad se llevo a cabo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se analizaron los datos con prueba de T de Student para variables numéricas y con Chi cuadrada para variables cualitativas, en ambos casos se utilizaron las pruebas correspondientes paramétricas cuando la distribución de las variables fue diferente a la normal. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para la asociación entre la clasificación de C-M y el número de criterios cumplidos. La concordancia entre la positividad para la biopsia y la positividad de al menos 4 criterios se estimó con el índice kappa. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el programa Microsoft office Exel 2007 y el programa SPSS 16.0 para la captura y análisis estadístico respectivamente.

Resultados

Se incluyeron un total de 75 pacientes con reporte de biopsia, se excluyeron 8 pacientes por no contar con los datos completos en el expediente clínico de acuerdo a los criterios de inclusión. Se analizaron al final un total de 67 pacientes, 62 de ellos fueron mujeres y 5 fueron hombres. Las manifestaciones clínicas y serológicas y reporte de la biopsia de glándula salival menor, así como la distribución de acuerdo a SSp o SSs. Se describen en la tabla 1.

En la tabla 2 se observa la distribución de estas variables de acuerdo a la positividad de la biopsia y de acuerdo a la presencia de al menos 4 criterios de SS cumplidos. La fuerza de la concordancia entre la positividad para la biopsia y cumplir al menos 4 criterios de SS fue débil, se estimó un valor índice kappa=0.278 (p=0.014).

La correlación entre la clasificación de C-M y el número de criterios cumplidos mostró una baja relación directa; el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.33 (p=0.006).

De acuerdo a los 67 pacientes que se analizaron, en cuanto a género y al tipo de SS, 33 fueron mujeres de SSp y 29 de SSs, en cuanto a los hombres, 4 tuvieron SSp y 1 de SSs. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a género y tipo de SS. (p=0.730)(Figura 1).

De los 67 pacientes con biopsia de glándula salival menor, los grados I y II de C-M predominaron en los pacientes con SSs y los grados III y IV en los pacientes con SSp. Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas. (p=0.597)(Figura 2).

Del total de las biopsias de glándula salival menor, se encontraron 37 positivas (55.22%) que apoyan el diagnóstico de SS, es decir se encontraban en grados III y IV. Al comparar a los pacientes por tipo de SS, es decir, primario o secundario, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a positividad o negatividad de la biopsia ($p=1$)(Figura 3).

De los 67 pacientes, sólo 59 tuvieron xerostomía, 31 con SSp y 28 con SSs. Al comparar estos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.281$)(Figura 4).

En cuanto a la presencia de xeroftalmia, de los 67 pacientes evaluados, 61 tuvieron este síntoma, 33 con SSp y 28 con SSs. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ($p=0.684$)(Figura 5).

Se realizó revisión oftalmológica en busca de queratoconjuntivitis sicca por parte de Oftalmología a los 67 pacientes. Sólo 16 tuvieron esta manifestación, 8 con SSp y 8 con SSs, lo que quiere decir que la mayoría de los pacientes no la tuvo (51 pacientes). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ($p=0.775$)(Figura 6).

Uno de los datos clínicos que no se tiene contemplado en los criterios de clasificación del SS es la conjuntivitis sicca leve. Este es un dato que se reportó en las valoraciones oftalmológicas realizadas a los pacientes analizados en este estudio. Se encontró en 21 pacientes, de los cuales 15 tuvieron SSp y 6 SSs. Al hacer una comparación de los grupos entre si, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.11$)(Figura 7).

La positividad de los anticuerpos anti Ro/SSA y anti La/SSB se presentó de la siguiente manera: sólo 7 pacientes presentaron anti Ro/SSA, ningún paciente presentó anti La/SSB y 6 pacientes presentaron Ro/SSA y La/SSB. Del total de

anticuerpos solicitados, el resto de los pacientes los tuvieron negativos y no solicitados. Al comparar la positividad de los anticuerpos entre los pacientes con SSp y los pacientes con SSs, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.686$)(Figura 8).

Los anticuerpos antinucleares (AAN) no se incluyen dentro de los criterios de clasificación del grupo europeo-estadounidense para SS, sin embargo, en los criterios propuestos por otros grupos si se incluyen. Cuarenta y cinco tuvieron AAN positivos mayor 1:160, el resto fueron negativos o no solicitados, el patrón de los AAN en este grupo de pacientes estudiados se presentó de la siguiente manera; hubo una mayor frecuencia del patrón moteado fino, seguida del patrón homogéneo, patrones reportados en orden de frecuencia en otras series (3) No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de síndrome de Sjögren. ($p=0.37$)(Figura 9).

El factor reumatoide (FR) se solicitó en 52 de los 67 pacientes estudiados. Este autoanticuerpo se determinó por medio de nefelometría y se consideró positivo cuando el valor fue mayor a 20 UI/mL. Veinte y tres (44.23%) pacientes lo tuvieron positivo; de éstos, 11 tenían SSp y 12 SSs. Al comparar los grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.90$)(Figura 10).

Se determinó el número de criterios que tenían los pacientes, de acuerdo a si eran portadores de SSp o SSs. La mayoría tenían 3 o 4 criterios. Al hacer la comparación entre los grupos, no existió diferencia estadísticamente significativa ($p=0.504$)(Figura 11).

Con respecto a la concordancia de la biopsia de glándula salival menor positiva o negativa con cumplir al menos 4 criterios de clasificación, se observó una

concordancia débil de la biopsia positiva con la presencia de por lo menos 4 criterios (índice de kappa 0.278, $p=0.014$). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar los pacientes con biopsia positiva contra biopsia negativa ($p=0.014$)(Figura 12).

Tabla 1. Datos generales de manifestaciones clínicas, serológicas y biopsia de glándula salival menor en mujeres y hombres (n=67).

Característica	Total n (%)	SSp n (%)	SSs n (%)	p
Total mujeres/hombres	62(92.5) / 5(7.5)	33(89.1)/4(10.9)	29(96.6)/1(3.4)	0.370
Edad promedio (años)	54.1	57.76	49.22	0.398
SSp	37(55.2)	37(55.2)		0.730
SSs	30(44.8)		30(44.8)	0.730
Xerostomía	59(88.1)	31(52.5)	28(47.5)	0.271
Xeroftalmia	61(91.0)	33(54)	28(46)	0.684
Queratoconjuntivitis sicca	16(23.9)	8(50)	8(50)	0.775
Conjuntivitis sicca leve	21(31.3)	15(71.4)	6(28.6)	0.11
Biopsia positiva (C-M III-IV)	25(37.3)	14(56)	11(44)	1
Biopsia negativa (C-M I-II o normal)	42(62.7)	23(54.7)	19(45.3)	1
FR > 20	23(44.3)	11(47.9)	12(52.1)	0.090
FR negativo	29(55.7)	21(72.4)	8(27.6)	0.090
AAN PMF	30(66.6)	18(60)	12(40)	0.37
AAN PH	14(31.2)	3(21.4)	11(78.6)	0.37
AAN centromérico	1(2.2)	0(0)	1(2.2)	0.37
Ro/SSA(+)	7(10.4)	3(42.8)	4(58.2)	0.686
Ro/SSA y La/SSB (+)	6(9.0)	4(66.6)	2(33.4)	0.686
Ro/SSA y La/SSB (-)	54(80.6)	30(55.6)	24(44.4)	0.686
Número criterios > 4	38(56.7)	18(47.3)	20(52.7)	0.109
Número criterios < 4	29(43.3)	19(65.5)	10(34.5)	0.109

SSp: Síndrome de Sjögren primario, SSs: Síndrome de Sjögren secundario, C-M: Chisholm y Mason, FR: Factor reumatoide, AAN: Anticuerpos antinucleares, PMF: Patrón moteado fino, PH: Patrón homogéneo. Se consideran diferencias estadísticamente significativas entre SSp y SSs con un valor de $p < 0.005$.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas, serológicas y de la biopsia de glándula salival menor entre pacientes que cumplen o no al menos 4 criterios del SS y entre pacientes que tiene biopsia positiva o negativa.

Característica	Biopsia positiva vs Biopsia negativa			Criterios positivos vs Criterios negativos		
	Biopsia positiva n(%)	Biopsia negativa n(%)	p	Criterios positivos n(%)	Criterios negativos n(%)	p
Mujeres/Hombres	23(92)/2(8)	39(93)/3(7)	1.000	36(95)/2(5)	26(90)/3(10)	0.645
Edad (años)	56.64 ± 15.2	51.86 ± 11.7	NA	54.39 ± 13.8	52.66 ± 12.6	NA
SSp	14(56)	23(54.8)	1	18(47)	19(65.5)	0.215
SSs	11(44)	19(46.2)	1	20(53)	10(34.5)	0.215
Xerostomía	23(92)	36(86)	0.700	37(97.3)	22(75.8)	0.017
Xeroftalmia	24(96)	37(88)	0.399	36(94.7)	25(86.2)	0.391
Queratoconjuntivitis sicca	7(28)	9(21.4)	0.566	15(39.4)	1(3.4)	0.000
Conjuntivitis sicca leve	5(20)	16(38)	0.175	9(23.6)	12(41.3)	0.184
Biopsia positiva(C-M III-IV)	(100)	NA	NA	19(50)	6(20.6)	0.007
Biopsia negativa (C-M I-II)	NA	(100)	NA	19(50)	23(79.4)	0.007
FR positivo >20	10(50)	13(41)	0.574	21(70)	2(9)	0.000
FR negativo <20	10(50)	19(59)	0.574	9(30)	20(91)	0.000
AAN PMF	10(71)	11(35.5)	0.235	21(67.7)	9(64.2)	0.738
AAN PH	3(22)	20(64.5)	0.235	9(29)	5(35.8)	0.738
AAN centromérico	1(7)	0(0)	0.235	1(3.3)	0(0)	0.738
Ro/SSA positivo	1(4)	6(14.2)	0.28	5(13)	2(7)	0.238
Ro/SSA y La/SSB positivos	5(20)	1(2.4)	0.28	5(13)	1(3.4)	0.238
Ro/SSA y La/SSB negativos	19(76)	35(83.4)	0.28	28(74)	26(89.6)	0.238
No. Criterios >4	NA	NA	NA	(100)	NA	NA
No. Criterios <4	NA	NA	NA	NA	(100)	NA

SSp: Síndrome de Sjögren primario, SSs: Síndrome de Sjögren secundario, C-M: Chisholm y Mason, FR: Factor reumatoide, AAN: Anticuerpos antinucleares, PMF: Patrón moteado fino, PH: Patrón homogéneo. Se consideran diferencias estadísticamente significativas entre la positividad y la presencia de al menos 4 criterios con un valor de $p < 0.005$ en cada caso.

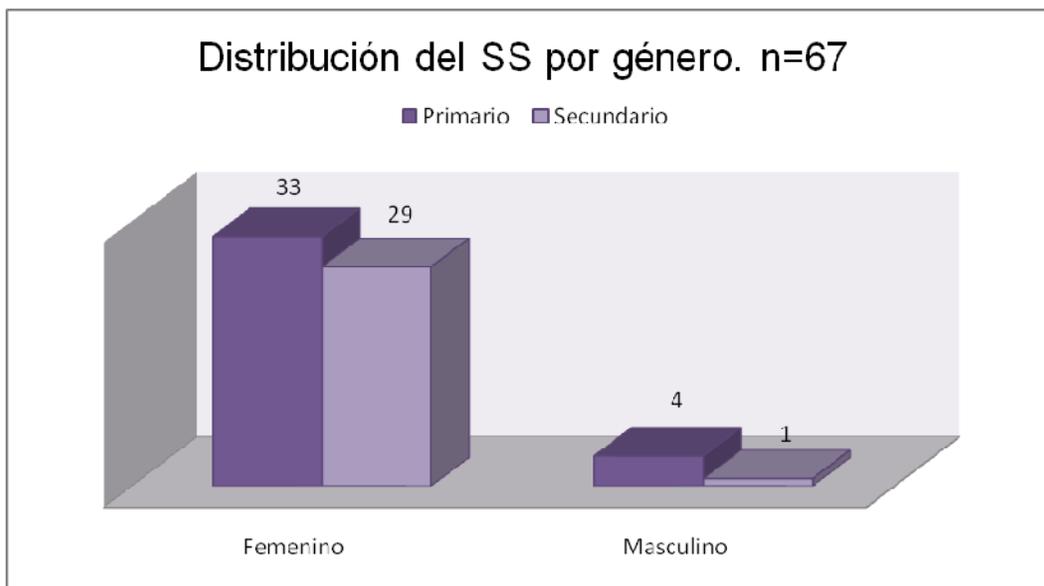


Figura 1. Tipo de SS por género. Se observa la distribución de síndrome de Sjögren primario (SSp) y secundario (SSs) de acuerdo al género de los pacientes. Se observa mayor proporción de mujeres así como de SSp, sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.730$).

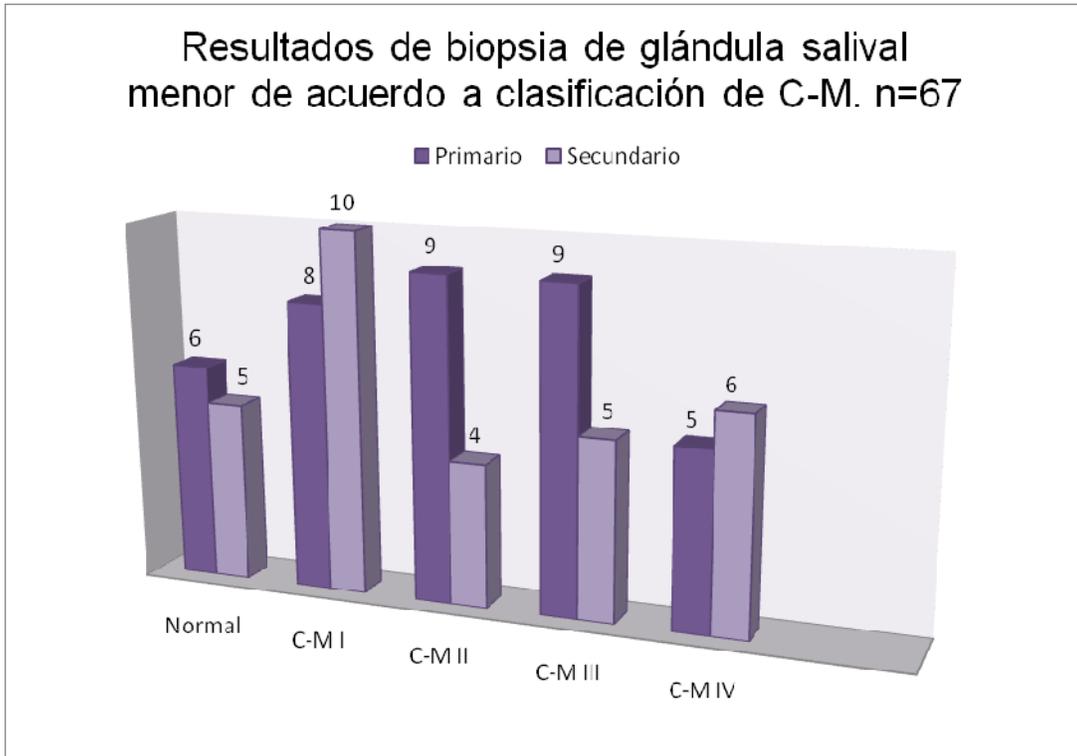


Figura 2. Resultados de la biopsia de glándula salival menor, de acuerdo a la clasificación de C-M. Los grados III y IV apoyan el diagnóstico de SS, sin embargo, el grado I predomina en SSs y los grados II y III en SSp, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.597$).

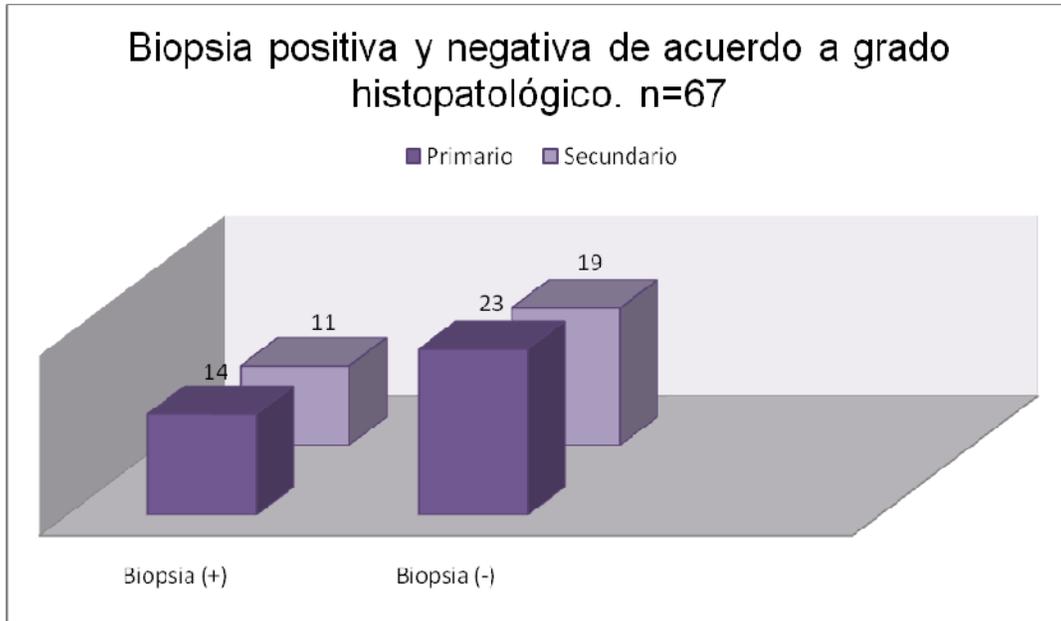


Figura 3. Distribución de la positividad o negatividad de la biopsia en SSp y SSs, tomando como positiva los grados III y IV y como negativa los grados I y II de la clasificación de C-M. No se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=1$).

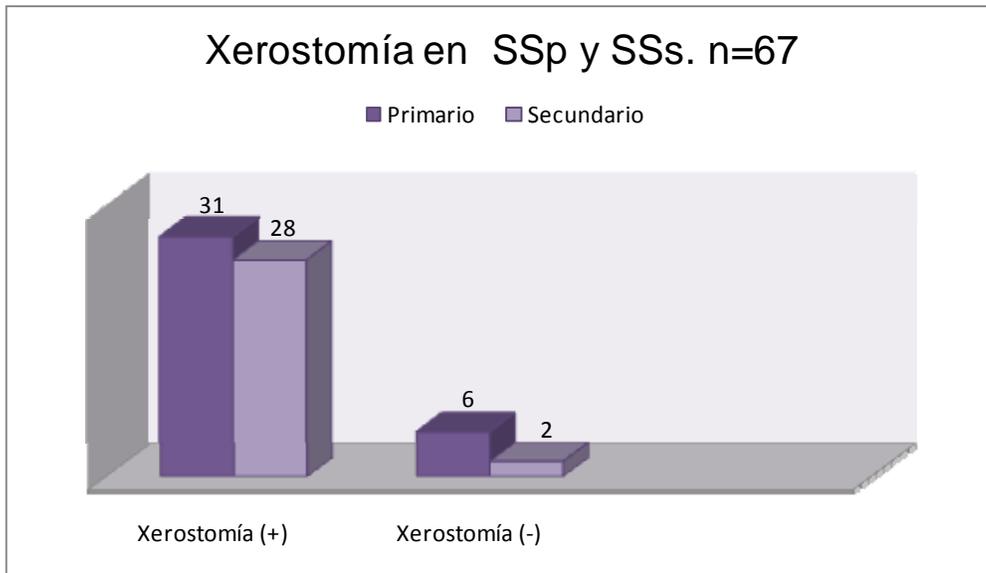


Figura 4. Distribución de la xerostomía en los pacientes con SSp y SSs. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. ($p=0.281$)

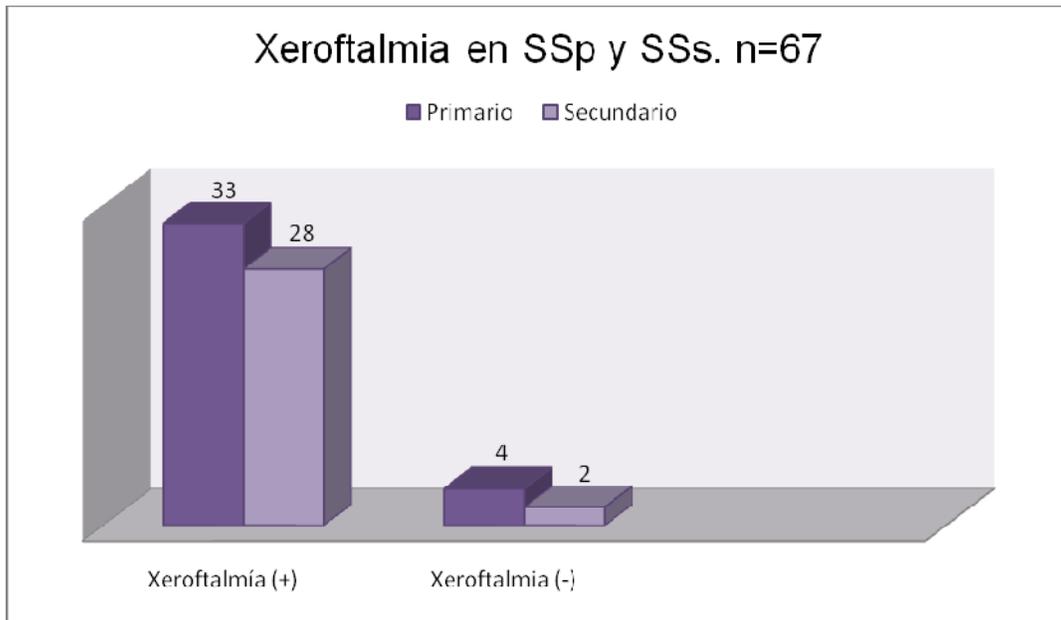


Figura 5. Distribución de la xeroftalmia en los pacientes con SSP y SSs. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0.684$).

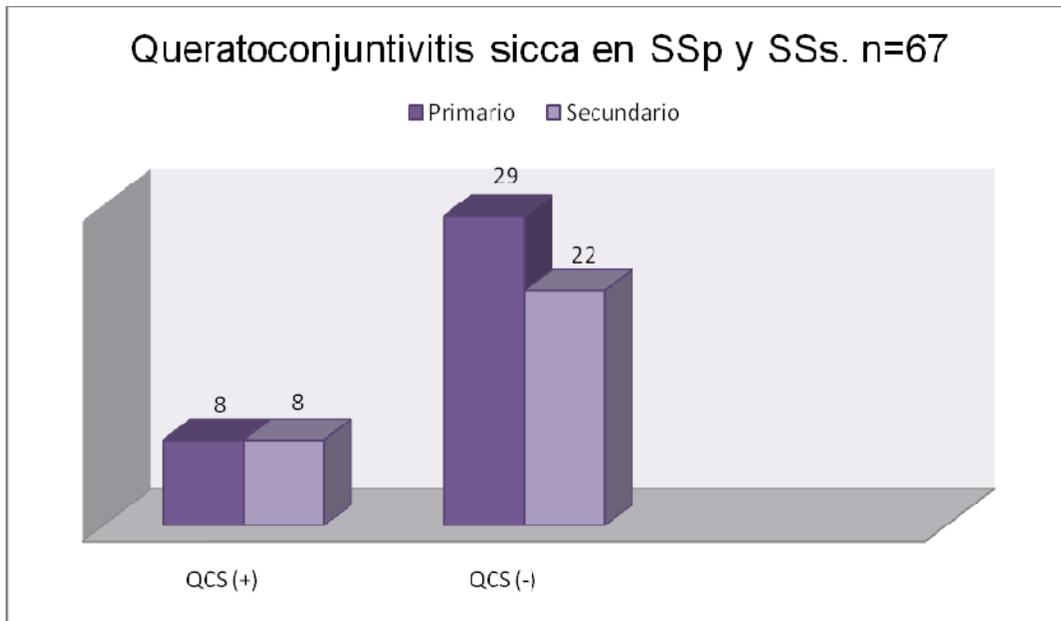


Figura 6. Distribución de la queratoconjuntivitis sicca en los pacientes con SSp y SSs. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0.775$).

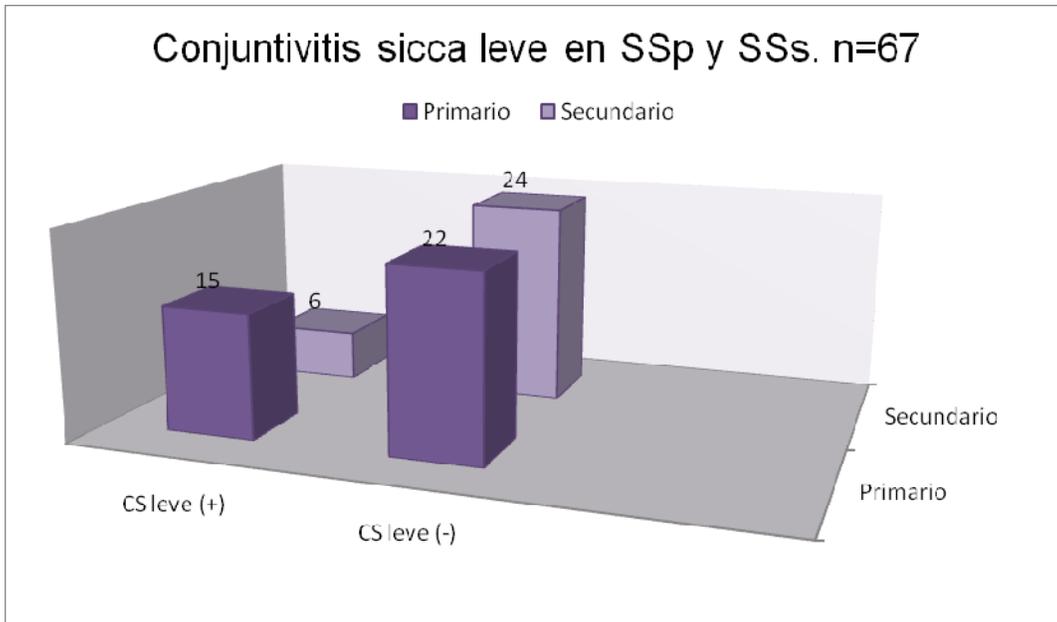


Figura 7. Distribución de la conjuntivitis sicca leve en los pacientes con SSp y SSs. Se encontró este dato clínico en 21 pacientes en total. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. ($p=0.11$)

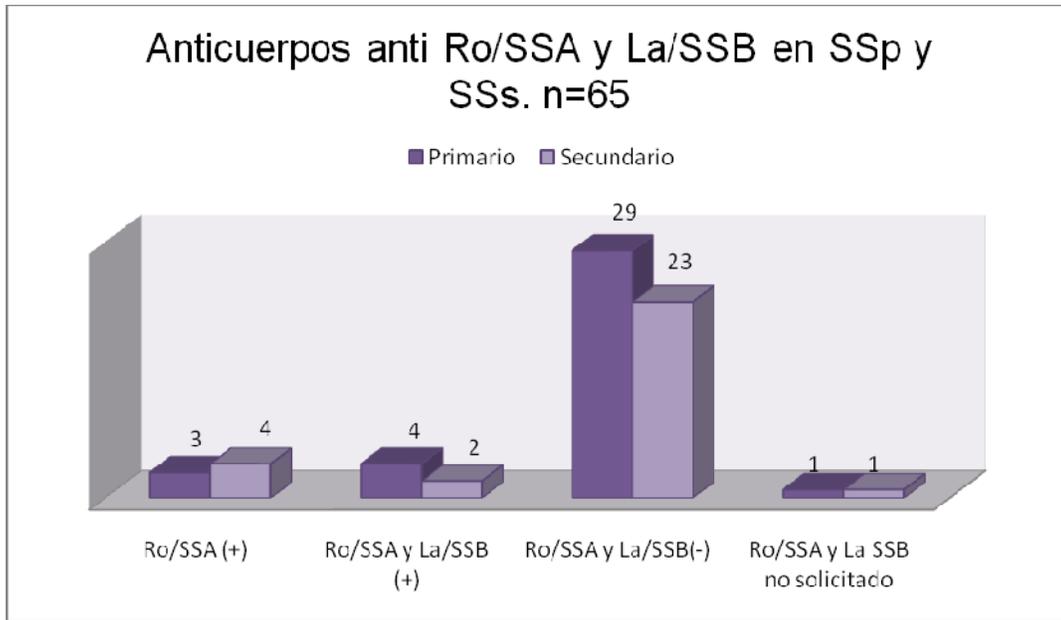


Figura 8. Distribución de los anticuerpos anti Ro/SSA y La/SSB en SSp y SSs. Existe positividad para anti-Ro sólo, así como para anti-Ro y anti-La juntos; no hubo para anti-La sólo. El mayor número de pacientes se encontró con anti-Ro y anti-La negativos; en 2 pacientes no se solicitaron los anticuerpos ($p=0.686$).

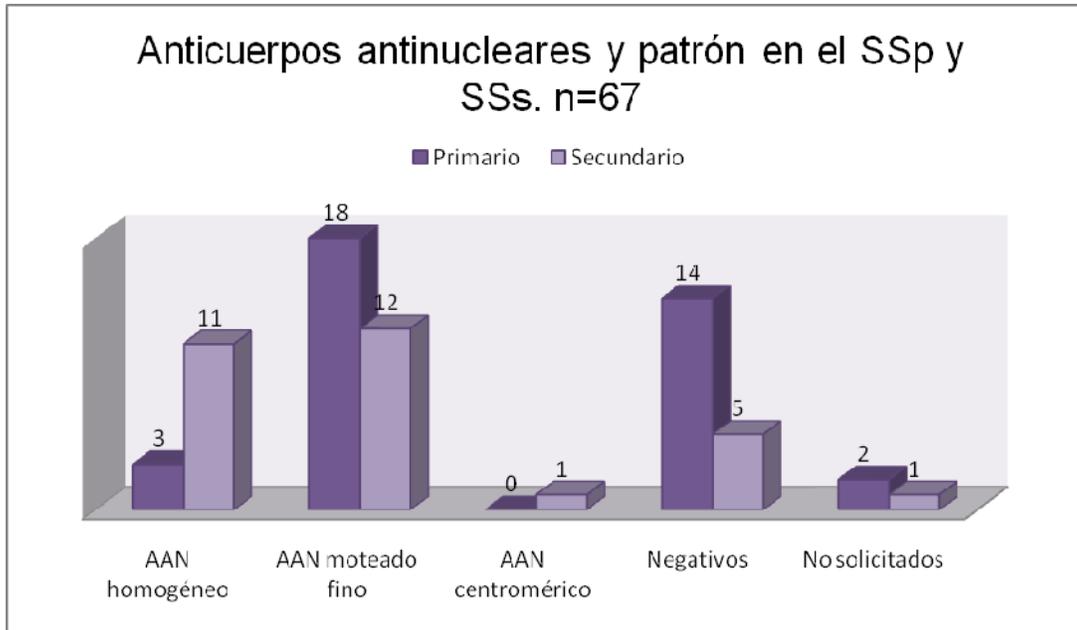


Figura 9. Anticuerpos antinucleares y patrón de inmunofluorescencia indirecta en los pacientes con SSp y SSs. Nótese el predominio del patrón moteado fino, sobre todo en el SSp. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.37$).

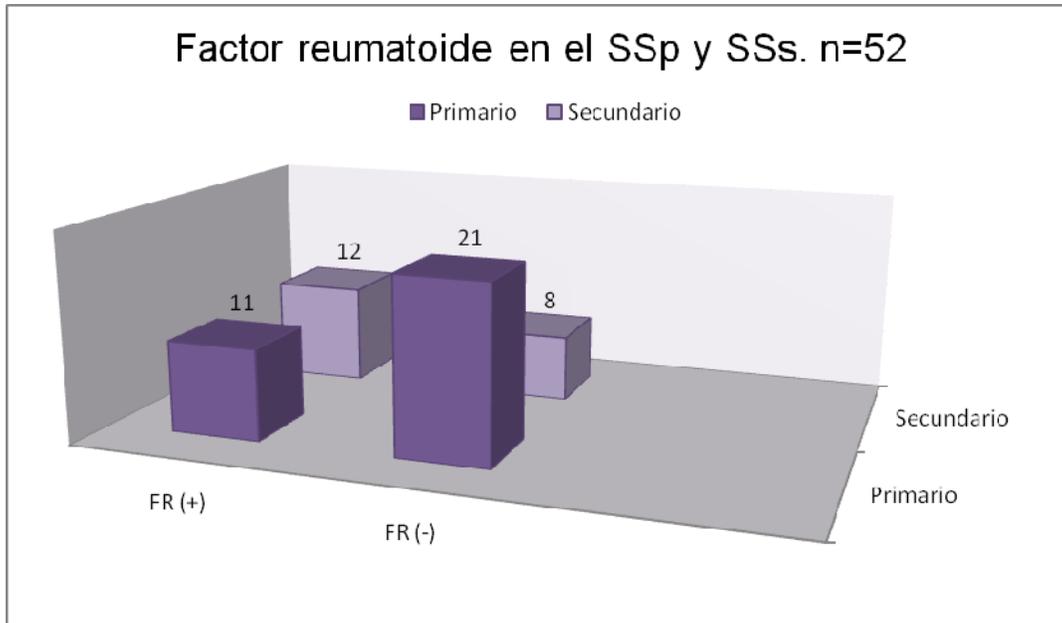


Figura 10. Distribución del factor reumatoide positivo, en el SSp y el SSs. Sólo hubo positividad en 23 pacientes de los 52 a los que se les solicitaron. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.090$).

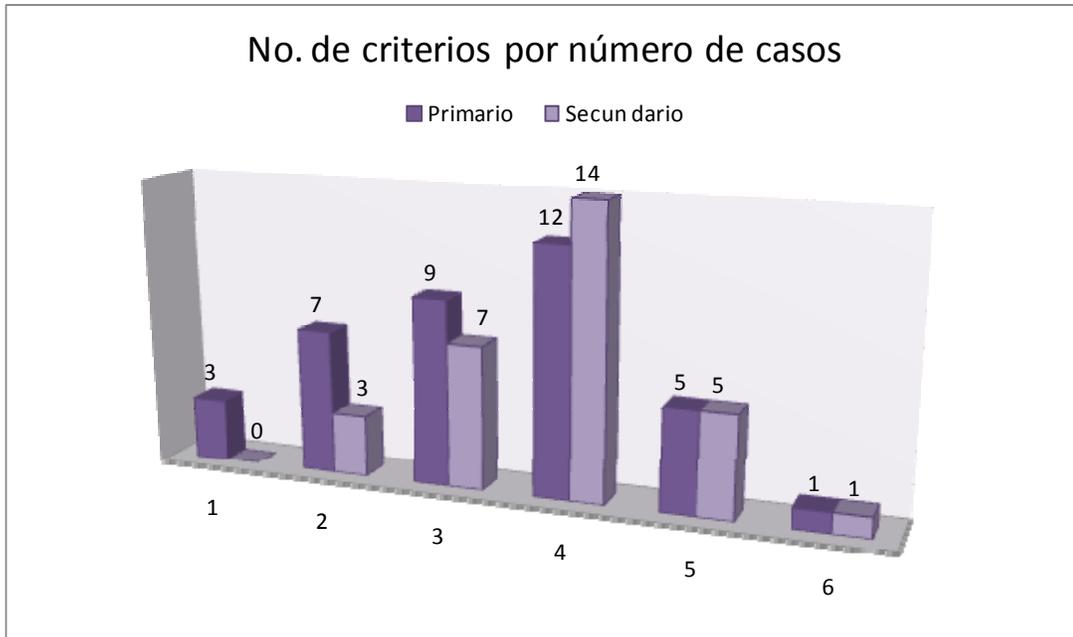


Figura 11. Distribución del número de criterios del comité europeo-estadounidense, en los pacientes con SSp y SSs. La mayoría completó 3 o 4 criterios; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.504$).

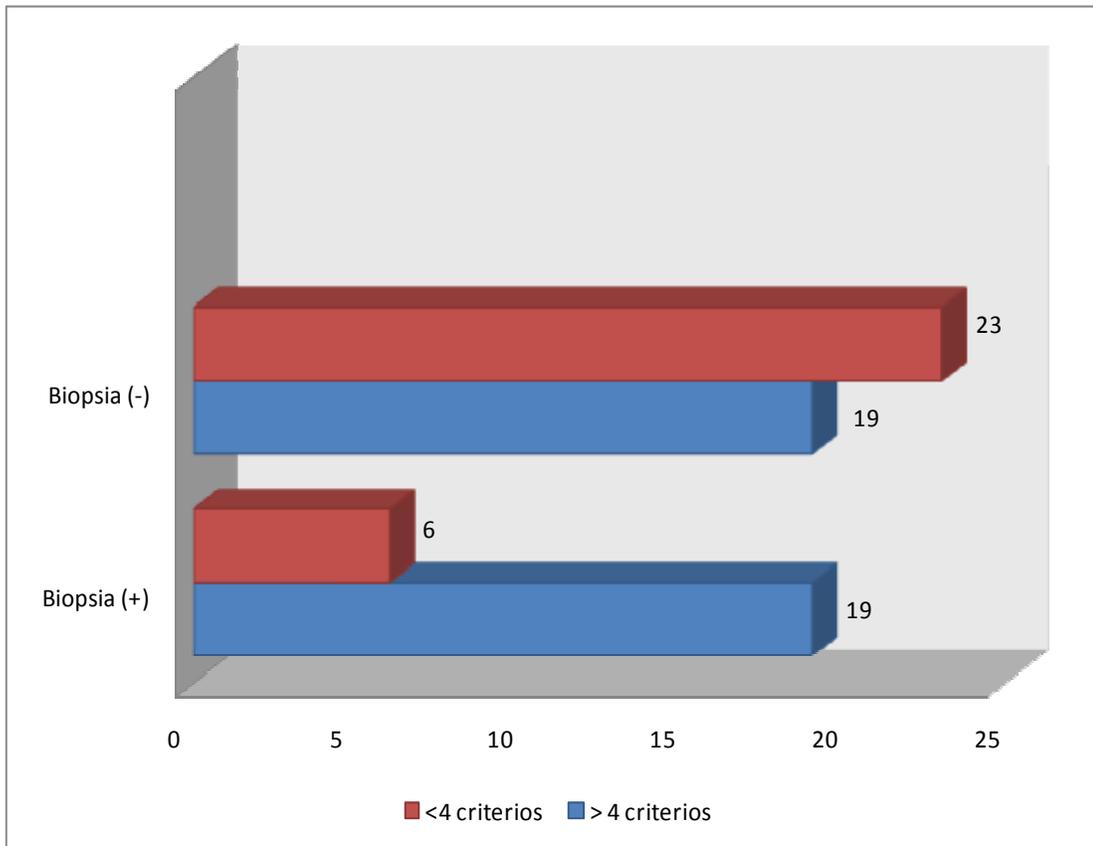


Figura 12. Concordancia de la biopsia de glándula salival menor positiva vs biopsia negativa. Se observó una concordancia débil de la positividad de la biopsia de glándula salival menor con al menos cumplir 4 criterios (índice de kappa 0.278, $p=0.014$). Sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con biopsia positiva contra biopsia negativa ($p=0.014$).

Discusión

El SS es una enfermedad autoinmune de las glándulas exocrinas, como principal afectación de las glándulas salivales y lagrimales, característicamente con infiltrado linfocitario en la biopsia de glándula salival. El conocimiento y la aplicabilidad de los criterios propuestos por el grupo europeo-estadounidense son de importancia para el abordaje diagnóstico y terapéutico (5,15). La biopsia de glándula salival menor, es un arma fundamental para la integración diagnóstica de SS, ya que representa un criterio de suma importancia como apoyo para clasificar a un paciente con SS; el principio fundamental de su positividad se basa en los focos de infiltración linfocitaria, tomando en cuenta la clasificación vigente de C-M. De ahí que los diferentes grupos han concluido como biopsia positiva a aquellos pacientes con por lo menos 1 foco de infiltrado linfocitario de 50 células por 4mm². Es importante mencionar que los diferentes grupos han recalcado algunos criterios, por ejemplo, los de 1996 y los de 2002, no toman en cuenta el factor reumatoide ni los anticuerpos antinucleares; los de Copenhague de 1986 no toman en cuenta los anticuerpos anti Ro/SSA ni los anti La/SSB. En los de California de 1986, el criterio que toma en cuenta la biopsia, nos dice que el infiltrado debe de ser más de 2 focos de linfocitos por 4mm² (11).

En este estudio, se tomó como referencia principal, los criterios publicados por el comité europeo-estadounidense para el estudio de SS.

Se encontró un mayor número de pacientes con SSp que de SSs, 37 vs 30. La distribución en cuanto al género se presentó de la siguiente manera; 62 pacientes fueron mujeres y sólo 5 fueron hombres. La xeroftalmia, la

xerostomía y la queratoconjuntivitis sicca se encontraron de manera similar en el SSp y en elSSs. La conjuntivitis sicca leve se encontró con mayor frecuencia en el SSp que en el SSs, 71.4% vs 28.6%, respectivamente. La positividad de la biopsia de glándula salival menor C-M grados III y IV, se encontró en 25 pacientes, 14(56%) con SSp y 11(44%) con SSs. De acuerdo a la inmunofluorescencia de los AAN, los patrones que con mayor frecuencia se presentaron fueron moteado fino y homogéneo, que son los reportados con mayor frecuencia en la literatura de SS. De los anticuerpos anti Ro/SSA y La/SSB, sólo en 7 pacientes se encontró anti-Ro/SSA positivo y en 6 pacientes se encontraron anti-Ro/SSA y anti-La/SSB positivos, en el resto fueron negativos; sólo en 2 pacientes no se solicitaron. La frecuencia observada en nuestros pacientes de anticuerpos anti-Ro y anti-La fue menor a la reportada en la literatura.

Se encontró una concordancia débil de la biopsia positiva con la presencia de al menos 4 criterios de clasificación (índice de kappa 0.278, $p=0.014$), al compararla con la biopsia negativa. La proporción de número de criterios (4 o más), mostró diferencia estadísticamente significativa, al comparar los pacientes con biopsia positiva con los pacientes con biopsia negativa.

En un estudio en 2003, se publicaron los resultados en relación a la correlación a los hallazgos de la biopsia de glándula salival menor y neuropatía en un grupo de pacientes con SS, se evaluaron otros parámetro clínicos como xeroftalmia y xerostomía, serológicos. Los datos encontrados fueron una correlación positiva en los pacientes con biopsia de glándula salival menor positiva y neuropatía en pacientes con SS. No así con las otras variables evaluadas (7).

En un estudio publicado en 2006 se comparó los diferentes criterios para SS_p y SS_s, los resultados demuestran que no son comparables debido a la diversidad de las poblaciones así como a los criterios para definir a los pacientes con SS primario o secundario.

En 1994 se publicó un estudio que incluyó 618 pacientes con SS, donde se buscó la correlación entre la queratoconjuntivitis sicca y el grado de inflamación por estudio de histopatológica (biopsia de glándula salival menor). Se encontró una diferencia significativa en cuanto al grado de intensidad de la queratoconjuntivitis sicca con el mayor grado de inflamación en estudio histopatológico, sobre todo sialoadenitis focal y sialoadenitis crónica ($p < 0.0001$). Concluyendo que la biopsia de glándula salival es indispensable para diagnóstico de SS (12).

En otro estudio valoró el grado histológico de la biopsia de glándula salival, en donde se considera que debe ser adecuadamente evaluado por un patólogo con experiencia, recalcando el grado de infiltración y el tamaño de la muestra es de suma importancia para dar una adecuada interpretación. Se documentó el grado de reporte histopatológico de acuerdo a los diferentes mm de profundidad de tejido. Se encontró que a mayor profundidad de análisis y en varias secciones puede mejorar la confiabilidad y el grado de lesión hasta 60% ($p = 0.001$). (13).

En un estudio pequeño de 12 pacientes donde se buscó la utilidad de la biopsia de glándula salival menor en pacientes con manifestaciones clínicas de SS. De los 12 pacientes, el 75% presentó una biopsia positiva grado IV, por lo que se concluye que las manifestaciones clínicas y serología positiva anti Ro y anti La, predice la positividad de la biopsia de glándula salival menor. ($p = 0.017$) (15).

Uno de los objetivos de este estudio fue buscar la concordancia de la positividad de la biopsia de glándula salival menor (grados III y IV de C-M) con los criterios propuestos por el comité europeo-estadounidense. Una de las limitantes encontradas fue que se trató de un estudio retrospectivo, de revisión de expedientes. Los criterios utilizados no se completaron debido a que en nuestro centro no se realizan la prueba de Schirmer y la de Rosa de bengala de manera rutinaria en la valoración oftalmológica. Sin embargo, se utilizan otras pruebas para demostrar la queratoconjuntivitis sicca, y éstas fueron las que se tomaron en cuenta en nuestro estudio. En cuanto a compromiso de glándulas salivales por sialografía o gammagrafía no se realizó de manera rutinaria. Sólo a 2 pacientes se les realizó gammagrafía y sólo en 1 resultó positiva para SS. Se propone realizar un estudio prospectivo, que incluya la realización de todos los criterios propuestos por el comité europeo-estadounidense para tener un diagnóstico y tratamiento completo de estos pacientes.

Conclusiones.

La certeza diagnóstica en el SS es de suma importancia. Se deben de tomar en cuenta los diferentes parámetros clínicos, serológicos e histopatológicos. Los resultados obtenidos en este estudio, en algunos parámetros clínicos, serológicos y la biopsia de glándula salival, son similares a los reportados en la literatura.

La fuerza de la concordancia entre la positividad para la biopsia y cumplir al menos 4 criterios de SS fue débil, se estimó un valor índice de kappa=0.278 (p=0.014). La concordancia entre la clasificación de C-M y el número de criterios cumplidos mostró una baja relación directa, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.33 (p=0.006).

Referencias bibliográficas

1. Betancourt F, Milanés RI, Bonnet I, et al. Evaluación gammagráfica de las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren. *Rev Cienc Biomed* 2011;2:130-4.
2. Paul K, Robert O. Diagnosis and management of Sjögren syndrome. *Am Fam Physician*. 2009;79:465-72.
3. Madrid L, Mosquera Y. Manifestaciones orales del síndrome de Sjögren. In: Anaya JM, Ramos M, García M. Síndrome de Sjögren. Medellín, Colombia: RGB Ltda. 2001.p. 40-7.
4. Díez C, Lema JM, Álvarez N, et al. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11:70-6.
5. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
6. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J. Clin Pathol* 1968; 21:656-60.
7. Gorson K, Ropper A. Positive salivary gland biopsy Sjögren syndrome, and neuropathy clinical implications. *Muscle Nerve*. 2003;28:553-60.
8. Carsons S. A Review and Update of Sjögren's Syndrome: Manifestations, diagnosis, and treatment. *Am J Manag Care*. 2001;7:S433-43.
9. Soliotis F, Moutsopoulos H. Sjogren's Syndrome. *Autoimmunity*, 2004;37:305-7
10. Mavragani P, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos M. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;5:252-61.
11. García M, Fuentes S, Escárcega R, et al. Pathophysiology of Sjögren's Syndrome. *Archives of Medical Research*. 2006;37: 921-32.
12. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275-84.
13. Valle MM. Síndrome de Sjögren. *Medicine*. 2009;10:1942-8.
14. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31

15. Novljan MP, Rozman B, Jerse M, et al. Comparison of the different classification criteria sets for primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:463-7.
16. Troy ED, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994, 37;6:869-77.
17. Al-Hashimi I, Wright J, Cooley C, et al. Reproducibility of biopsy grade in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2001;30: 408-12.
18. Bamba R, Sweiss N, Langerman A, et al. The Minor Salivary Gland Biopsy as a Diagnostic Tool for Sjogren Syndrome. *Laryngoscope*. 2009;119:1922-6.
19. Pedersen A, Nauntofte B. Primary Sjögren's: oral aspects on pathogenesis, diagnostic criteria, clinical features and approaches for therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;9:1415-36.
20. Wan-Fai N, Bowman S. Biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;7:921-36.