



Original

Utilidad de los anticuerpos y de la biopsia de glándula salival menor en el estudio del complejo sicca en la práctica diaria



Maria Lida Santiago^{a,*}, Maria Renata Seisdedos^a, Rodrigo Nicolás García Salinas^a, Antonio Catalán Pellet^a, Liliana Villalón^b y Anastasia Secco^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2014

Aceptado el 6 de junio de 2014

On-line el 9 de enero de 2015

Palabras clave:

Complejo sicca

Sjögren

Biopsia de glándula salival

Anti Ro/SS-A

Anti La/SS-B

R E S U M E N

Objetivos: Evaluar la asociación entre los hallazgos histológicos de la biopsia de glándula salival menor (BGSM) y los anticuerpos anti La (La/SS-B), anti Ro (Ro/SS-A), anticuerpos antinucleares (FAN) y factor reumatoideo (FR), y comparar el valor de estos como test diagnóstico con la BGSM considerada como patrón oro.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren primario (SSp) derivados para realización de BGSM. Se realizó medición de anticuerpos y se consideró BGSM positiva a los grados III y IV de la clasificación de Chisholm.

Resultados: Se incluyeron 218 pacientes, 95% género femenino, con una mediana de edad de 54 años y de tiempo de evolución de los síntomas sicca de 12 meses. El 36% de las biopsias fueron positivas. El 33% de los pacientes presentaban anticuerpos anti Ro/SS-A anti La/SS-B positivos, 62% FAN positivo y el 31% FR positivo. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la BGSM y anti Ro/SS-A, anti La/SS-B, FAN y FR. El FAN resultó ser el anticuerpo más sensible (84% IC95%: 75-92), siendo los más específicos: anti Ro/ SS-A y/o anti La/ SS-B (78% IC95%: 71-85) y el FR (78% IC95%: 69-87).

Conclusión: Ante la sospecha clínica de SSp, los anticuerpos anti Ro/ SS-A y anti La/ SS-B son de gran valor para arribar al diagnóstico, siendo la BGSM especialmente útil en los pacientes seronegativos. Los resultados también sugieren la utilidad del FAN y el FR para la clasificación de SSp.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Usefulness of antibodies and minor salivary gland biopsy in the study of sicca syndrome in daily clinical practice

A B S T R A C T

Objectives: To assess the association between histologic findings in the minor salivary gland biopsy (MSGB) and anti La (La/SS-B) and antiRo antibodies (Ro/SS-A), antinuclear antibodies (ANA) and Rheumatoid Factor (RF), and compare the value of the latter as diagnostic tests with MSGB, considered as the gold standard.

Material and method: Patients with suspected Primary Sjögren Syndrome (PSS) referred for MSGB were included. Antibody measurements were performed. Grade III and IV biopsy results were considered positive.

Results: Two hundred and eighteen (218) patients were included, 95% females, with a median age of 54 years and 12 months median duration of sicca symptoms. 36% of the biopsies were positive. 33% of patients had positive anti Ro/SS-A anti La/SS-B antibodies, 62% had positive ANA, and 31% positive RF. A statistically significant association was found between MSGB and anti Ro/SS-A anti La/SS-B, ANA and RF. ANA were the most sensitive antibodies (84%. 95% CI: 75- 92), and the most specific were: Anti Ro/ SS-A and/or anti La/ SS-B (78%. 95% CI: 71-85) and RF (78%. 95% CI: 69-87).

Keywords:

Sicca complex

Sjögren

Salivary gland biopsy

Anti Ro/SS-A

Anti La/SS-B

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lidasantiago@yahoo.com.ar (M.L. Santiago).

Conclusion: On PSS clinical suspicion, anti Ro/ SS-A y anti La/ SS-B antibodies have a great value to achieve the diagnosis, with MSGB useful for diagnosis of seronegative patients. The results also suggest the importance of ANA and RF for PSS classification.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que compromete las glándulas exocrinas, manifestándose con síntomas que derivan de la hiposecreción de las mismas. Además de los síntomas derivados del compromiso exocrino, la enfermedad puede producir diversas manifestaciones extraglandulares. El SS puede presentarse solo, SS primario (SSp) o bien asociado a otras enfermedades autoinmunitarias, SS secundario¹.

Hasta la fecha se han propuesto diferentes criterios de clasificación, los cuales se basan en la combinación de hallazgos clínicos, serológicos e histológicos²⁻⁸.

En cuanto a la histología como parte del diagnóstico, fue propuesta por primera vez en 1970 por Waterhouse, Chisholm y Mason; estos últimos fueron quienes establecieron la puntuación por focos teniendo en cuenta los agregados de células inflamatorias⁹.

Para obtener el material para el estudio anatomopatológico se realiza la biopsia de glándula salival menor (BGSM). Si bien este es un procedimiento invasivo, el mismo es de fácil realización y varios estudios mostraron una baja frecuencia de complicaciones, las cuales suelen ser leves⁸⁻¹⁴.

Sin embargo, a pesar de la sencillez de la técnica, la BGSM no está incorporada en la práctica diaria en todos los centros, lo cual genera inconvenientes para definir la presencia de SS según los criterios clasificatorios americano-europeos de 2002, actualmente vigentes⁸.

Según los mismos es necesaria la presencia de una BGSM compatible y/o la presencia de anticuerpos anti Ro/SS-A y/o anti La/SS-B para arribar a un diagnóstico de SSp.

Por otro lado, así como los criterios europeos de 1993⁷, los criterios preliminares de 2012¹⁰ incluyen, además de los anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B, a los antinucleares (FAN) y al factor reumatoideo (FR) como parte del criterio serológico.

Debido a que sigue existiendo dificultades en el acceso a la BGSM para el diagnóstico del SS en la práctica diaria, nos propusimos estimar la asociación entre la presencia de compromiso histológico grado III-IV de la clasificación de Chisholm y la presencia de anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B; y evaluar el valor de dichos anticuerpos como prueba diagnóstica, comparada con la BGSM la cual se tomó como el test de referencia o patrón oro.

Como objetivos secundarios evaluamos la asociación entre la presencia de infiltrados grado III-IV en la BGSM con la positividad del FAN y el FR y analizamos el valor de dichos anticuerpos como prueba diagnóstica, comparada con la BGSM.

Material y métodos

El diseño del estudio es observacional, analítico y de corte transversal.

Se incluyeron en forma consecutiva pacientes con sospecha de SSp derivados desde diferentes centros de Argentina al Servicio de Reumatología del Hospital Rivadavia para realización de BGSM, entre octubre de 2007 y diciembre de 2011, inclusive.

Los criterios de exclusión fueron aquellos relacionados con el procedimiento: consumo de aspirina u otros AINEs dentro de la semana previa al estudio, signos clínicos de infección local en el sitio

a realizar la toma de biopsia, pacientes anticoagulados o con trastorno de la coagulación; u otras causas de síntomas sicca como el tratamiento con drogas anticolinérgicas o la radioterapia de cabeza y cuello. Se excluyeron las biopsias en las que el material obtenido fue insuficiente o no glandular, los pacientes con otra enfermedad reumática autoinmune asociada, los casos en los que no se contó con los resultados de los anticuerpos anti Ro/SS-A o anti La/SS-B y aquellos que se negaron a la inclusión en el protocolo.

Se consignaron datos demográficos (edad, género), tiempo de evolución de los síntomas sicca al momento de la realización de la biopsia, patología concomitante (hipotiroidismo y diabetes), tratamiento al momento de la realización del procedimiento (corticoterapia, drogas inmunomoduladoras/ inmunosupresoras), resultados de anticuerpos (FAN en Hep 2, anti Ro/SS-A, anti La/SS-B por ELISA, FR por látex, nefelometría o turbidimetría) y resultados de BGSM según clasificación de Chisholm-Mason. Los resultados de biopsias grado III y IV se consideraron positivos⁹.

Se definió xeroftalmía y xerostomía a la presencia de síntomas de sequedad ocular y oral según la definición planteada en los criterios clasificatorios 2002⁸.

Dado que los criterios clasificatorios 2002 requieren la positividad de los anticuerpos anti Ro/ SS-A y/o anti La/ SS-B o la BGSM para clasificar un paciente con SSp y, siendo la biopsia un procedimiento invasivo, se decidió elegir esta última como patrón oro, con el objetivo de evaluar el valor de los anticuerpos y su utilidad al reemplazar a la BGSM.

El estudio anátomo-patológico fue llevado a cabo por un único anátomo patólogo, observador independiente y ciego, de la cátedra de Anatomía-Patológica de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, con más de 15 años de experiencia en la evaluación de material histológico proveniente de BGSM. Los anticuerpos fueron realizados en diferentes centros de referencia del país, principalmente de la ciudad de Buenos Aires, y se utilizó como punto de corte para definir los resultados como positivos o negativos, los considerados por el laboratorio de cada centro.

El estudio fue aprobado por el comité de docencia e investigación y el comité de ética del hospital. Los pacientes firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Análisis estadístico

Los datos fueron volcados en una base de datos Microsoft Excel y luego analizados usando el paquete estadístico STATA 11.

Se describieron las características generales de la población; las variables continuas se informaron como media y desviación estándar (DS) o mediana y rango intercuartílico (riq) según su distribución. Se realizó análisis de distribución de frecuencia de las variables categóricas.

Para el análisis bivariado se utilizó t test o Mann-Whitney test para las variables continuas, según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas fueron analizadas con Chi cuadrado o test exacto de Fisher según tabla de distribución de frecuencias esperada.

Para evaluar la asociación y la presencia de potenciales confundidores en la relación entre la positividad de cada uno de los anticuerpos y la BGSM se realizaron 3 modelos de regresión logística múltiple: 1- BGSM y anticuerpos anti Ro/SS-A anti La/SS-B,

Tabla 1
Características demográficas y clínicas

Variables	Número de pacientes (%)
Género (femenino)	208/218 (95,41)
Edad en años, <i>m</i> (ric)	54 (44-62)
Síntomas sicca	218/218 (100)
Tiempo evolución de sínt. (meses), <i>m</i> (ric)	12 (12-36)
Xeroftalmía	195/213 (91)
Xerostomía	183/212 (86)
Xeroftalmía más xerostomía	167/212 (79)
Test oculares positivos*	144/176 (82)
Sialometría positiva	38/105 (36)
Hipotiroidismo	67/208 (33)
Diabetes	6/209 (2)
Tratamiento con corticoides	25/194 (13)
Tratamiento con drogas inmunomoduladoras/inmunosupresoras	30/190 (16)
Biopsias grado III-IV (+)	78/218 (36%)
FAN (+)	126/203 (62%)
Anti Ro/SS-A anti La/SS-B (+)	71/218 (33%)
FR (+)	42/136 (31%)

m: mediana; Ric: rango intercuartílico.

* Test oculares positivos: Schimer y/o rosa de bengala/ verde de lisamina.

2- BGS y FAN y, 3- BGS y FR, considerando a la biopsia como variable dependiente. Se calcularon los Odds ratios (OR) y los correspondientes IC 95%.

Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Se calculó sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razón de verosimilitud positiva (RVP) con sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC 95%), de cada uno de los anticuerpos comparados con la BGS, la cual se consideró el patrón oro.

Resultados

Desde octubre de 2007 a diciembre de 2011 se realizó BGS a 400 pacientes derivados por sus médicos de cabecera por sospecha de SSp. Ciento ochenta y dos pacientes fueron excluidos: 130 por no contar con los resultados de anticuerpos anti Ro/SS-A o anti La/SS-B, 31 por tener una enfermedad reumática autoinmune asociada, 21 por material insuficiente o no glandular; quedando incluidos en el estudio 218 pacientes. Los 130 pacientes excluidos por no contar con resultados de los anticuerpos anti Ro/SS-A o anti La/SS-B presentaban características similares a los incluidos en el estudio: 96% de sexo femenino (92 de 96 pacientes), mediana de edad 53 años (ric: 41-60,92 pacientes), 91% presentaban xeroftalmía (88 de 91 pacientes), 85% xerostomía (78 de 92 pacientes), 80% ambas manifestaciones clínicas mencionadas (74 de 92 pacientes), 49% sialometría positiva (21 de 43 pacientes).

El motivo de derivación para la realización de biopsia de todos los pacientes incluidos en el estudio fue la presencia de xeroftalmía y/o xerostomía en el contexto de sospecha de SSp. El 95% (208/218) de los pacientes eran de género femenino, con una mediana de edad de 54 años (ric: 44-62) y mediana de tiempo de evolución de los síntomas sicca de 12 meses (ric: 12-36). El 92% presentaban xeroftalmía, 86% xerostomía y 79% ambas manifestaciones (tabla 1).

De las 218 biopsias, 36% (78) fueron positivas (grado III o IV) y 64% (140) negativas (grado 0, I o II). El 33% (71/218) de los pacientes presentaban anticuerpos anti Ro/SS-A anti La/SS-B positivos, 62% (126/203) presentaban FAN positivo y el 31% (42/136) FR positivo (no se contó con el resultado de FAN y FR en todos los casos) (tabla 1).

Al comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes con BGS positiva con los pacientes con BGS negativas,

Tabla 2
Resultados análisis univariado: características demográficas y clínicas entre BGS+ y BGS-

Variables	BGS+	BGS-	Valor de p
Edad, media (DS), años	51,36 (14,24)	53 (13,25)	0,40
Género (masculino)	6%	4%	0,34
Tiempo evolución de síntomas (meses), <i>m</i>	12 (ric: 8-24)	24 (ric: 12-48)	0,16
Xeroftalmía	86,5%	94,2%	0,05
Xerostomía	87,7%	86,6%	0,7
Xeroftalmía más xerostomía	80,4%	76,7%	0,5
Test oculares positivos	81%	82%	1
Sialometría positiva	42,1	32,8	0,3
Hipotiroidismo	32%	33%	0,98
Diabetes	1%	4%	0,34
Corticoides	12%	13%	0,78
Inmunosupresores	15%	16%	0,91
Anti Ro/SS-A anti La/SS-B	51%	22%	<0,01
FAN	84%	50%	<0,01
FR	47%	22%	<0,01

DS: desviación estándar; *m*: mediana; Ric: rango intercuartílico.

en el análisis univariado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas (tabla 2).

Al analizar la presencia de asociación entre los anticuerpos y la BGS en el análisis univariado, se encontró asociación estadísticamente significativa con el FAN ($p < 0,01$), anticuerpos anti Ro/SS-A y/o anti La/SS-B ($p < 0,01$) y con FR ($p < 0,01$) (tabla 2).

Considerando la BGS como variable dependiente, y los anticuerpos anti Ro/SS-A anti La/SS-B como variable de interés, en el análisis multivariado y ajustando por edad, tiempo de evolución de los síntomas, hipotiroidismo, tratamiento con drogas inmunomoduladoras/inmunosupresoras y anticuerpos se encontró efecto confundidor del FAN en la relación entre BGS y anti Ro/SS-A anti La/SS-B (OR crudo BGS- anti Ro/SS-A anti La/SS-B: 3,70, IC 95%: 2,04-6,72, $p < 0,01$. OR ajustado por FAN: 2,59, IC 95%: 1,29-5,22, $p < 0,01$). Al incluir en el análisis el FR, el mismo ejerce también efecto confundidor, perdiendo los anticuerpos anti Ro/SS-A anti La/SS-B asociación con la positividad de la biopsia (OR: 1,98 IC 95%: 0,79-5,00, $p = 0,15$). El resto de las variables no ejercieron efecto confundidor ni mostraron asociación significativa en el modelo multivariado.

Al analizar la relación entre el FAN y la BGS, se observó asociación significativa e independiente entre el FAN y la BGS, siendo los anticuerpos anti Ro/SS-A anti La/SS-B un confundidor de dicha relación (OR crudo BGS- FAN: 5,25, IC 95%: 2,59-10,65, $p < 0,01$. OR ajustado por anti Ro/SS-A anti La/SS-B: 3,36, IC 95%: 1,53-7,36, $p < 0,01$). El FR permaneció asociado en forma significativa e independiente a la BGS, sin ejercer efecto confundidor en la relación entre el FAN y la BGS.

Al ajustar la relación entre FR y BGS, ni el FAN ni los anticuerpos anti Ro/SS-A anti La/SS-B ejercieron efecto confundidor (OR crudo BGS-FR: 3,17, IC 95%: 1,48-6,75, $p < 0,01$. OR ajustado: 2,99, IC 95%: 1,30-6,87, $p < 0,010$). El resto de las variables permanecieron sin asociación y no se comportaron como confundidores.

Finalmente, al calcular la S, E, VPP, VPN y RVP de cada uno de los anticuerpos, usando la BGS como test de referencia, el FAN resultó ser el más sensible (0,84 IC 95%: 0,75-0,92) y con mejor VPN (0,84 IC 95%: 0,76-0,93); mientras que anti Ro/SS-A y/o anti La/SS-B y el FR arrojaron resultados similares, siendo los más específicos (0,78 IC 95% 0,71-0,85 y 0,78 IC 95%: 0,69-0,87, respectivamente) y con mayor VPP (0,56 IC95%: 0,45-0,58 y 0,55 IC95% 0,40-0,70, respectivamente). Todos mostraron una buena RVP (tabla 3).

Tabla 3

S, E, VPP, VPN, RVP y ABC de los diferentes anticuerpos en relación con la BGSM (patrón oro)

	S	E	VPP	VPN	RVP
AntiRo/La	0,51(0,40-0,62)	0,78(0,71-0,85)	0,56(0,45-0,68)	0,74(0,67-0,81)	2,32(1,59-3,38)
FAN	0,84(0,75-0,92)	0,50(0,42-0,59)	0,49(0,40-0,58)	0,84(0,76-0,93)	1,69(1,38-2,06)
FR	0,47(0,33-0,61)	0,78(0,69-0,87)	0,55(0,40-0,70)	0,72(0,63-0,81)	2,14(1,31-3,53)

ABC: área bajo la curva; E: especificidad; RVP: razón de verosimilitud; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Discusión

Hasta la fecha se han propuesto diferentes criterios de clasificación de SSsp, los cuales se basan en la combinación de hallazgos clínicos, serológicos e histológicos²⁻⁸. Desde los criterios de San Francisco² (los cuales jerarquizan el aspecto histopatológico) y los de San Diego³, en los que la BGSM es imprescindible para llegar al diagnóstico de SSsp definido, pasando por los criterios de Copenhague⁴, los griegos⁵, japoneses⁶ y los de la comunidad europea⁷, que no requieren BGSM ni la presencia de anticuerpos, hasta llegar a los criterios americano-europeos 2002⁸ y los preliminares americanos 2012¹⁰ los que exigen la presencia del criterio histopatológico o serológico.

Dada la diversidad de criterios utilizados a lo largo de los años y la falta de entrenamiento para la toma de biopsia y lectura del material, sumados a los riesgos menores del procedimiento⁸⁻¹⁴, determinar en qué casos sería conveniente contar con la histología para definir el diagnóstico de SSsp suele plantear inconvenientes en la práctica diaria.

Nuestro estudio busca aportar información que contribuya a definir la utilidad de los anticuerpos en reemplazar a la biopsia para la clasificación de SSsp, tomando como patrón oro la BGSM. Como resultados encontramos asociación significativa no solo de los anticuerpos anti Ro/SS-A anti La/SS-B con la BGSM, sino también del FAN y el FR. A su vez, dado los resultados de RVP de todos los anticuerpos mencionados, se puede considerar a cada uno de ellos como buenos métodos de estudio en relación con el daño inflamatorio glandular; aunque dada la baja especificidad del FAN, su combinación con otro anticuerpo como el FR, tal como se propone en los criterios preliminares 2012, parecería ser una opción válida.

Otros estudios también analizaron la relación entre los anticuerpos y la BGSM. Manoussakis et al.¹⁵, en un trabajo realizado con 54 pacientes con diagnóstico clínico de SSsp y 92 pacientes con artritis reumatoidea, encontraron que los anticuerpos anti Ro/SS-A, anti La/SS-B y el título del FAN y del FR se correlacionaban con el grado histológico de la biopsia.

Saito et al.¹⁶, en un estudio con 107 pacientes con SS, encontraron que tanto el FR como los anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B eran significativamente más frecuentes en los pacientes con infiltrado linfocitario periductal.

A su vez, Wise et al.¹⁷, en su análisis de 187 pacientes en los que se realizó BGSM para estudio de SSsp, encontraron que los pacientes con un focus score mayor a 1 en la biopsia tenían una frecuencia significativamente mayor de FAN, FR, anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B.

En relación con los anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B, se ha descrito que los pacientes con anti La/SS-B muestran mayor infiltrado inflamatorio que los sujetos que poseen solo anti Ro/SS-A positivo y que aquellos que son seronegativos^{18,19}. Halse et al. mostraron la presencia de una buena correlación entre el focus score y la presencia de Ro 52 KD y La 48 KD en saliva, indicando una fuerte relación entre la inflamación local y la producción de autoanticuerpos¹⁸. Además, se encontró una fuerte correlación entre la presencia de autoanticuerpos en suero y Ro 52-kD, Ro 60 kD and La/SSB en las glándulas salivales²⁰⁻²¹.

En un estudio llevado a cabo en 181 pacientes chinos con diagnóstico inicial de SSsp, se compararon diferentes métodos de

detección del anticuerpo anti Ro/SS-A en suero (doble inmunodifusión, Western blot y ELISA) encontrando una asociación significativa con la BGSM con los 3 métodos, aunque el grado de acuerdo entre el focus score histológico y el anticuerpo detectado por Western blot no fue muy bueno, concluyéndose que los resultados positivos de dichos anticuerpos en suero podrían indicar un score mayor a 1 en la biopsia, por lo tanto en esos casos se podría obviar la realización de la misma²².

Por otro lado, Peen et al.²³, revalidaron la asociación entre la positividad del FR y la presencia de focos linfocitarios en la histología; mientras que Bamba et al.²⁴ encontraron asociación significativa entre anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B y positividad en la biopsia, no así con el FAN.

Daniels et al., en un estudio multicéntrico con un amplio número de pacientes, también observaron esta asociación entre los 4 marcadores serológicos mencionados y la BGSM²⁵ e incluso el mismo grupo planteó nuevos criterios clasificatorios de la enfermedad que incluirían al FR y al FAN, este último en título mayor o igual a 1/320²⁶. Así surgieron los criterios preliminares americanos 2012, en los cuales se considera positivo el dominio correspondiente al laboratorio inmunológico, ante la positividad de los anticuerpos anti Ro/SS-A y/o anti La/SS-B y/o el FAN (título mayor o igual a 1/320) más el FR¹⁰.

Sin embargo, existe controversia en la inclusión del FAN y el FR en el nuevo set de criterios propuestos, dado que esta decisión deriva de un consenso de expertos de la cohorte sicca en la cual no se analizaron pacientes con otras enfermedades reumáticas autoinmunes, por lo cual muchos especialistas sugieren ampliar las investigaciones en este punto, antes de definir su verdadero rol dentro de los criterios 2012^{27,28}.

Con respecto a nuestro estudio, el mismo presenta limitaciones en gran parte debido a que los datos provienen de la práctica habitual. Creemos que puede existir un sesgo en la selección de los pacientes ya que en muchas oportunidades en la práctica diaria la BGSM se realiza solo ante la presencia de resultados negativos de anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B; también podría existir un sesgo en los resultados de los anticuerpos, ya que los mismos fueron realizados en diferentes centros del país. Por otro lado, se considera como una debilidad del estudio la falta de información complementaria acerca de otras manifestaciones clínicas de los pacientes, además de la sequedad ocular y oral, debido a la dificultad en recolectar esta información de pacientes que, en muchos casos, provienen de otros sitios de atención.

Por otro lado, si bien no se realizó el cálculo de tamaño muestral para estudios de test diagnóstico, el número de observaciones con las que se contó permitió que no se produjeran celdas vacías o con muy escasas observaciones en la tabla de contingencia, ni tampoco que se obtuvieran IC 95% demasiado amplios, lo cual también hablaría de un escaso número de pacientes.

De todos modos, consideramos que los resultados del presente trabajo reafirman el concepto de que si bien se puede prescindir de la BGSM en los pacientes con anticuerpos anti Ro/SS-A, anti La/SS-B positivos, la misma es de fundamental importancia en los pacientes seronegativos. Por otro lado la relación significativa e independiente encontrada entre el FAN y la BGSM y entre el FR y la BGSM, así como los resultados obtenidos de su valor como test diagnóstico,

sugieren que dichos anticuerpos, ya sea solo para el caso del FR (por su mayor especificidad), o posiblemente en forma combinada (FAN más FR), podrían ser de utilidad en la valoración del dominio laboratorio inmunológico, para la clasificación de SSp.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjogren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:252–61.
- Daniels TE. Sjogren's syndrome: Clinical spectrum and current diagnostic controversies. *Adv Dent Res*. 1996;10:3–8.
- Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986;29:577–85.
- Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996;61:19–21.
- Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:22–5.
- Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:26–7.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos H, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36:340–7.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554–8.
- Chisholm DM, Masson DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *J Clin Pathol*. 1968;21:656–60.
- Shiboski CS, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's Syndrome: A Data-Driven. Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:475–87.
- Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Itró A. Salivary gland biopsy: A comprehensive review of techniques and related complications. *Rheumatology*. 2010;49:2117–21.
- Yazisiz V, Avci AB, Erbasan F, Kiris E, Terzioğlu E. Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjogren's syndrome: A retrospective analysis. *Rheumatol Int*. 2009;29:403–9.
- Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: Retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)*. 2008;59:714–20.
- Santiago ML, Seisdedos MR, Garcia Salinas RN, Secco A, Marino Claverie L, Techera L, et al. Frecuencia de complicaciones y redito de la biopsia de glándula salival menor. *Reumatol Clin*. 2012;8:255–8.
- Manoussakis MN, Pange PJ, Moutsopoulos HM. The autoantibody profile in Sjogren's Syndrome. *Ter Arkh*. 1988;60:17–20.
- Saito T, Fukuda H, Arisue M, Matsuda A, Shindoh M, Amemiya A, et al. Relationship between sialographic findings of parotid glands and histopathologic finding of labial glands in Sjogren's syndrome. Relation to clinical and immunologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;72:675–80.
- Wise CM, Woodruff RD. Minor salivary gland biopsies in patients investigated for primary Sjogren's syndrome. A review of 187 patients. *J Rheumatol*. 1993;20:1515–8.
- Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjogren syndrome: Its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatology*. 1997;36:969–75.
- Halse A, Marthinussen M, Wahren-Herlenius W, Jonsson R. Isotype distribution of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies in plasma and saliva of patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:13–9.
- Tengener P, Halse A, Haga H, Jonsson R, Wahren-Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody producing cells in salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2238–48.
- Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjogren's Syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2011;10:123–5.
- Li MT, Zhao Y, Zheng WJ, Su JM, Wu QJ, Jiang Y, et al. The diagnostic value of anti-SSA antibody in primary Sjogren's syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010;49:410–3.
- Peen E, Mellbye OJ, Haga HJ. IgA rheumatoid factor in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:46–9.
- Bamba R, Sweiss NJ, Langerman AJ, Taxy JB, Blair EA. The minor salivary gland biopsy as a diagnostic tool for Sjogren Syndrome. *Laryngoscope*. 2009;119:1922–6.
- Daniels TE, Cox Darren, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lafranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjogren's Syndrome (SS) among 1726 registry participants. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2021–30.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:475–87.
- Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T, Gottenberg J-E, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: We actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:476–8.
- Mavragania CP, Nezosa A, Moutsopoulos HM. New advances in the classification, pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:623–9.