

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



"CORRELACIÓN ENTRE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN"

Por

PAULINA LIZETH MARTÍNEZ RAMÍREZ

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

Noviembre, 2015

CORRELACIÓN ENTRE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

Asesores de Tesis:

Dra. Gloria Martínez Sandoval
Director de Tesis

Dra. Norma Rodríguez
Co-Director de Tesis

Dra. Gabriela María Chapa Arizpe
Asesor Clínico

CORRELACIÓN ENTRE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

Asesores Externos:

Dr. Mario Alberto Garza Elizondo
Jefe del Centro de Especialidades en Artritis y Reumatología de UANL

Dra. Janet Riera
Centro de Especialidades en Artritis y Reumatología de UANL

Dra. Ibtisam Al-Hasimi
*Clínica de Disfunción Salival del Programa de Periodoncia de la Universidad de Baylor Texas
A&M, Dallas, Tx.*

Dra. Martha E. Nunn
*Directora del Centro en Investigación de Salud Oral de la Universidad de Creighton, Omaha,
Nebraska.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que me apoyaron en la realización de este trabajo de tesis, los cuales quisiera mencionar a continuación:

A mis padres Víctor Martínez y Lupita Ramírez, ya que sin ellos no pudiera estar cumpliendo este sueño de realizar una maestría. A mis hermanos Víctor, Daniel y Hugo por siempre estarme apoyando en cada momento. A Néstor mi novio por siempre contar con su apoyo.

A la Dra. Gloria Martínez por su apoyo incondicional a lo largo de este Posgrado y por ser un gran apoyo para nosotros durante estos años de preparación.

Dra. Gabriela Chapa, por siempre exigirnos a dar lo mejor de nosotros y estarnos superandonos continuamente.

Al Dr. Mario A. Garza Elizondopor su excelente calidad de persona y por siempre preocuparse por el trabajo interdisciplinario entre distintas especialidades médicas para el beneficio de los pacientes.

Dra. Janet Riera y el Dr. Jorge Rodríguez por el apoyo que se recibió con el seguimiento de los pacientes.

Dra. Dania P. Santa María por su amistad y por las aventuras que vivimos durante la realización de esta investigación de tesis.

A mis maestros de Posgrado en especial al Dr. Rubén Lozano, Dr. Jesús Gavito y Dra. Brenda Garza por su amistad, enseñanzas, profesionalismo y tiempo dedicado hacia nosotros.

A mis compañeros de generación: César, Mafer, Chío, Ale y Caro por su amistad y por permitirme aprender de ustedes.

DEDICATORIA

Para mis padres y hermanos quienes son mi más grande apoyo y mi modelo a seguir.

TABLA DE CONTENIDO

Sección	Página
AGRADECIMIENTOS	iv
LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS	4
3.OBJETIVOS.....	5
3.1 Objetivo general	
3.2 Objetivos particulares	
4. ANTECEDENTES	6
4.1 Saliva y su rol en la cavidad oral	6
4.2 Síndrome de Sjögren	12
4.2.1 Semiología Glandular	12
4.2.2 Síndrome de Sjögren primario y secundario	13
4.2.3 Exámenes diagnósticos en SS.....	14
5. MÉTODOS.....	20
5.1 Diseño del estudio	20
5.2 Método	21
5.3.1 Primer cita en Periodoncia	22
5.3.2 Historia Médica y Métodos.....	23
6. RESULTADOS	37
6.1 Aquoporina 5	43
6.2 Atrofia.....	43
6.3 Prueba de Schirmer.....	43
6.4 Resultados de biopsia	47
6.5 Síndrome de Sjögren	48
6.6 Duración del Síndrome de Sjögren	48
6.7 Rango del Flujo Salival Total	51
7. DISCUSIÓN.....	56

8. CONCLUSIONES	59
LITERATURA CITADA	60
RESUMEN BIOGRÁFICO	73

NOMENCLATURA

SS	Síndrome de Sjögren
SSp	Síndrome de Sjögren Primario
SSs	Síndrome de Sjögren Secundario

RESUMEN

Objetivos:

El Síndrome de Sjögren (SS) afecta las glándulas exócrinas que provocan boca seca y ojos secos. El diagnóstico de SS requiere una evaluación por distintos especialistas médicos. El propósito de este estudio era el de correlacionar distintos métodos que se utilizan para el diagnóstico de SS.

Materiales y Métodos:

El estudio se realizó en la clínica del Programa de Periodoncia UANL. Los parámetros que se compararon incluyen: 1. duración de la enfermedad (reportada: <1 Año, 1-5 Años, >5 Años); 2. Síntomas de boca seca, ojos secos y dificultad para tragar (reportada: positiva o negativa); 3. Rango del flujo de saliva total (RFST) (reportada: positiva <1.5 ml en 15 minutos o negativa ≥ 1.5 ml en 15 minutos); 4. Biopsia de glándula salivar menor (BGSM) (reportada: positiva o negativa); 5. Atrofia (reportada: presente o ausente). Se utilizó una prueba exacta de Fisher y de chi-square de independencia se utilizaron para el análisis.

Resultados y Estadística:

116 pacientes se incluyeron en el estudio, todos femeninos. 76 pacientes tenían SS primario y 40 SS secundario con un promedio de edad de 52.9 ± 12.0 años. 44% presentaron una duración de la enfermedad de 1 a 5 años; 86% positivos a boca seca; 81% tuvieron un RFST reducido; 91.4% positivo para ojos secos; 64.7% positivo en dificultad para tragar; 83.5% positivo para la biopsia y 31.9% tenían presencia de atrofia. El análisis estadístico reveló una correlación significativa entre la duración de la enfermedad y ojos secos ($p=0.034$) y entre la duración de la enfermedad y RFST ($p=0.021$). Asociaciones significativas fueron encontradas entre RFST y boca seca ($p=0.008$), entre RFST y ojos secos ($p=0.014$), entre RFST y dificultad para tragar ($p=0.001$). La atrofia no fue asociada significativamente con boca seca o RFST.

Conclusiones:

En general, los resultados de este estudio sugieren que la medida del RFST es un método no invasivo útil para la evaluación de rutina y el monitoreo de los pacientes con Síndrome de Sjögren.

Palabras Clave:

Síndrome de Sjögren, Biopsia de glándula salival menor, Rango de flujo salival, boca seca.

ABSTRACT

Objectives:

Sjögren's syndrome (SS) affects exocrine glands leading to dry mouth and dry eyes. The diagnosis of SS requires evaluation by different medical specialists. The purpose of this study was to correlate the different methods commonly used for the diagnosis of SS.

Material and Methods:

The study was conducted at the UANL Periodontics Program Clinic. The parameters that were compared included: 1. duration of the disease (reported: <1 Year, 1-5 Years, >5 Years); 2. Symptoms of dry-mouth, dry-eyes and difficulty in swallowing (reported: positive or negative); 3. Whole salivary flow rate (WSFR) (reported: positive <1.5 ml in 15 minutes or negative ≥ 1.5 ml in 15 minutes); 4. minor salivary gland biopsy (MSGB) (reported: positive or negative); 5. Atrophy (reported: present or absent). Fisher's exact test and chi-squared test of independence were used for analysis.

Results and Statistics:

Hundred-sixteen (116) patients were included in the study, all female. 76 patients had primary SS and 40 secondary SS with mean age of 52.9 ± 12.0 years. 44% presented duration of the disease from 1 to 5 years; 86.2% positive for dry-mouth; 81.0% had reduced WSFR; 91.4% positive for dry-eyes; 64.7% positive for difficulty in swallowing; 83.5% positive for biopsy and 31.9% had presence of atrophy. Statistical analysis revealed a significant correlation between duration of the disease and dry eyes ($p=0.034$) and between duration of the disease and WSFR ($p=0.021$). Significant associations were found between WSFR and dry-mouth ($p=0.008$), between WSFR and dry-eyes ($p=0.014$), and between WSFR and difficulty swallowing ($p=0.001$). Atrophy was not significantly associated with dry-mouth or WSFR.

Conclusions:

The overall results of this study suggest that measurement of whole salivary flow rate (WSFR) is a useful non invasive method for routine evaluation and monitoring of Sjögren's syndrome.

KEYWORDS:

Sjögren's syndrome, Minor salivary gland biopsy, Whole salivary flow rate, Dry mouth.

Introducción

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune la cual se describió clínica e histológicamente por primera vez por el oftalmólogo suizo Henry Sjögren en 1933. Esta es una enfermedad autoinmune que afecta las glándulas lagrimales y salivales resultando en queratoconjuntivitis y xerostomía. Es una enfermedad en donde su diagnóstico es complejo y se necesita la realización de distintos exámenes para poder tener un diagnóstico definitivo de la enfermedad. Es necesario un equipo multidisciplinario para poder llevar a cabo un diagnóstico correcto y de esta manera poderle brindar al paciente el tratamiento adecuado. El diagnóstico se vuelve complejo ya que son muchos los signos y síntomas que el paciente puede llegar a tener, no solo afecta glándulas exocrinas si no que se pueden ver involucrados otros órganos. Normalmente se observa en pacientes de edad adulta y esto lo vuelve más complejo ya que los síntomas del Síndrome de Sjögren como lo son; xerostomía, ojos secos, fatiga, pérdida de peso y dolor muscular; se puede llegar a relacionar con características de un paciente adulto mayor. De igual manera son muchas las manifestaciones que tiene el paciente y hay que tratar cada una de ellas. Por esto mismo el paciente debe de ser tratado por distintos especialistas de diferentes especialidades médicas como lo son: Reumatología, Oftalmología, Patología y Odontología.

El área de odontología, en especial Periodoncia, se encuentra relacionada con el Síndrome de Sjögren por las manifestaciones clínicas orales que el paciente puede presentar. Estas van desde xerostomía, deformidades mucogingivales en torno a dientes, caries rampante y en casos más severos se puede presentar Linfoma no-Hodgkin. Es muy importante tener en cuenta todas estas manifestaciones clínicas a la hora de realizar la revisión de un paciente y si se tiene la sospecha de que se esta tratando con esta enfermedad autoinmune, se deben conocer las pruebas o exámenes que se le tienen que hacer al paciente para de esta manera poderlo referir con el Reumatólogo para

un diagnóstico definitivo y tratamiento adecuado. Estas mismas pruebas y exámenes que el odontólogo puede realizar de igual manera sirven para monitorear el estado del paciente y evaluar la evolución de sus tratamientos. De los primeros exámenes que se tienen que realizar es un examen sanguíneo para ver la presencia de anticuerpos como anti-Ro y anti-La y el factor reumatoide. La biopsia de glándula salival menor es otra prueba considerada "gold standard" ya que presenta criterios objetivos aceptados por las clasificaciones diagnósticas aceptadas por la asociación Americana-Europea. Otros exámenes diagnósticos incluyen la sialometría, electroforesis salival, sialografía de contraste, gammagrafía salival secuencial y la ecografía. Se han observado con los años, mayor flujo de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren y es por esto que en la Clínica del Posgrado de Periodoncia UANL se ha decidido realizar un trabajo junto con Reumatología para evaluar a estos pacientes, dar diagnósticos más certeros y tratamientos más completos; y realizar una correlación de los métodos diagnósticos más utilizados y ver su validez clínica.

Hipótesis

La prueba del Rango del Flujo Salival en saliva total de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario o secundario es directamente proporcional a la presencia de anticuerpos anti-Ro, anti-La y factor reumatode positivos, grados histopatológicos de la biopsia de glándula salival menor y la prueba de Schirmer.

Objetivos

Objetivos Generales

Examinar:

- A) Prevalencia de anticuerpos y biopsia de glandula salivar menor entre pacientes
- B) Relación entre Tasa de Flujo Salivar y el Grado de biopsia
- C) Relación entre Tasa de Flujo Salivar y Examen de Schirmer.

Objetivos específicos

- A) Correlacionar los grados histopatológicos con la presencia de anticuerpos específicos para Síndrome de Sjögren. (ANA, RF, SB-A/Ro, SS-B/La)
- B) Correlacionar la Tasa de Flujo Salivar entre pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario.
- C) Correlacionar el grado histopatológico con la Tasa de Flujo Salivar.
- D) Correlacionar la presencia de atrofia en la biopsia de glándula salivar menor con la Tasa de Flujo Salivar.
- E) Correlacionar la duración de la enfermedad, la Tasa de Flujo Salivar y el examen de Schirmer.
- F) Correlacionar el rango de Sedimentación Globular con el grado histopatologico.

Antecedentes

Saliva y su rol en la cavidad oral

Las secreciones de las glándulas salivales menores y mayores, junto con el líquido crevicular, constituyen el fluido oral o la saliva total, la cual provee un rol vital en el mantenimiento de la salud de los tejidos orales y de los dientes. (Huang C-M, 2004) La saliva es producida principalmente en las glándulas pares mayores; estas son la parótida, submandibular y sublingual y cuentan con un 90% de la secreción salival total. (Eveson JW, 2008) La saliva es un líquido incoloro, transparente, insípido, de escasa viscosidad, compuesto por 99.5% de agua. Tiene un peso específico de 1002 a 1008 mg/dL, pH de 5.97. Diariamente se segregan 1 a 1.5 L, pero entre comidas la producción desciende a 15 mL/hora. La principal función de la saliva es proteger de agentes externos a la mucosa oral y a las piezas dentales. (Gallardo JM, 2008) La saliva está compuesta principalmente de agua, los otros componentes están divididos en factores orgánicos e inorgánicos. Todos estos componentes actúan para influenciar a las bacterias en el medio oral. (Cassolato SF et al., 2003)

La saliva tiene dos principales secreciones. La primera es un fluido seroso producido principalmente por la parótida (20-25% en total) y glándulas submandibulares (70-75% en total). Este fluido es una secreción rica en proteínas que contiene sustancias bactericidas como las enzimas proteolíticas y anticuerpos. Histológicamente, las células serosas son basófilos y contienen muchos gránulos secretores densos. La segunda secreción salival es mucosa la cual es producida principalmente por las glándulas submandibulares y sublinguales. Las secreciones de las glándulas salivales menores son puramente mucosas. Las células mucosas, las cuales producen secreciones ricas en glicoconjugatos, contienen agua y mucina, haciéndolas significantes en lubricación y en la prevención de la deshidratación epitelial. Histológicamente, las células

mucosas están ligeramente manchadas, y sus gránulos tienden a unirse en una sola masa. (Cassolato SF et al., 2003)

Pacientes con una función inadecuada salival tienen un alto riesgo de caries dental. (Atkinson JC, 2001) La expectativa de vida en las personas va a continuar aumentando con los avances en la medicina y en las modalidades terapéuticas, y la prevalencia de la hipofunción de la glándula salival en la población mayor aumentará debido a su longevidad. La evaluación de la hipofunción de la glándula salival necesitará ser incorporada en la práctica clínica diaria. (Navazesh M et al., 2008) En el reflejo salival, no sólo las células secretoras se activan, pero también las células mioepiteliales se contraen para apoyar estas células y promover el flujo de saliva, y los vasos sanguíneos se dilatan para satisfacer las crecientes demandas de los tejidos. (Emmelin N, 1987) Las glándulas salivales están bajo control del sistema nervioso autónomo y por lo tanto, su función puede ser afectada por una variedad de medicamentos. (Seymour RA, 2008)

La saliva total es una combinación de la secreción de las glándulas mayores y menores. (Dawes C, 2008) Cuando el flujo no es estimulado, la glándula parótida, submandibular, sublingual y las glándulas mucosas menores contribuyen a un 25%, 60%, 7 a 8% y 7 a 8% respectivamente, a la saliva total, pero cuando el flujo es estimulado, la contribución de la glándula parótida aumenta en al menos un 10%. (Dawes C, 2008)

La saliva humana contiene gran número de proteínas y péptidos los cuales tienen importantes funciones biológicas y con los nuevos avances y tecnologías (incluyendo genómico, metabólico, bioinformático y proteómico), se está convirtiendo hoy en día más intrigante como método clínico debido a su potencial para reflejar las condiciones de salud orales y sistémicas. (Baldini C, 2008) Otra ventaja de la saliva es que es un fluido que se obtiene con una técnica no invasiva y se puede coleccionar en ocasiones repetidas (como monitoreo o control) sin incomodar a los pacientes. (Baldini

C, 2008) Finalmente la saliva puede contener proteínas locales expresadas las cuales pueden ser mejores indicadores para enfermedades, como Síndrome de Sjögren primario y secundario, el cual se involucra directamente con la cavidad oral. (Baldini C, 2008)

La hiposalivación de las glándulas salivales afectan la calidad de vida. (Navazesh M, 2003) La xerostomía (o hiposalivación) es un síntoma común que afecta 1/5 y 1/3 de la población adulta, más comúnmente en mujeres que en hombres. (Ami S, 2010) Su prevalencia es aproximadamente de 20% en sujetos mayores de 60 años, aunque existen datos de que sólo uno de cada 1500 pacientes acude al médico u odontólogo por este motivo, y que cuando se les interroga explícitamente, uno de cada 10 afirma presentar con frecuencia sequedad de boca. (Gallardo JM, 2008) La xerostomía o boca seca, es un signo y un síntoma. (Eveson JW, 2008) Puede ser un efecto secundario de aproximadamente 400 medicamentos. Algunos de los grupos más comunes de medicamentos que causan xerostomía son los medicamentos cardiovasculares (antihipertensivos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de canales de calcio); antidepresivos; sedantes; analgésicos de acción central; medicamentos antiparkinson; medicamentos antialérgicos; y antiácidos. (Ciancio SG, 2004)

Una de las principales causas de la xerostomía es el Síndrome de Sjögren. (Eveson JW, 2008) Henrik Sjögren (1899-1986) fue un oftalmólogo Sueco que trabajó en el Instituto Karolinska en Estocolmo. En 1933 describió a los primeros pacientes con artritis y sequedad en boca y ojos. Hoy en día, el Síndrome de Sjögren es conocido por ser una de las enfermedades más importantes de los tejidos conectivos. (Eveson JW, 2008) Aparte del Síndrome de Sjögren, también se ve xerostomía en desórdenes endócrinos, deficiencias nutricionales, estrés o depresión, así como en pacientes que están bajo terapia de radiación o quimioterapia. (Ciancio SG, 2004)

La xerostomía causa problemas con el habla, comer y tragar. Los pacientes se vuelven más susceptibles a infecciones orales, especialmente las causadas por *Cándida Albicans*. Para pacientes dentados, la reducción del flujo salival, y por lo tanto la reducción de su capacidad de amortiguación, aumenta el riesgo de caries dental, especialmente en caries radiculares. (Seymour RA, 2008) Debido a esto, causa una disminución significativa en la calidad de vida de los pacientes, además de que también disminuye el sentido del gusto y la habilidad de masticar los alimentos, haciendo que se reduzca el gusto por comer y de esta manera altera los patrones de comida regulares. (Cassolato SF, 2003)

Síndrome de Sjögren

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una destrucción celular epitelial y por infiltración peri-epitelial de linfocitos B y T de múltiples órganos blancos, y particularmente de glándulas exocrinas. (Baldini C, 2008) Las glándulas salivales y lagrimares están normalmente involucradas, con boca seca (xerostomía) y ojos secos (xeroftalmia), representando las características clínicas de esta enfermedad. (Baldini C, 2008)

Las primeras descripciones de pacientes que se hicieron que presentaban sequedad de mucosas se realizaron por Leber en 1882, posteriormente por Von Mikulis en 1888 y Stock en 1925. Como se mencionó anteriormente, no fue hasta 1933 que el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren concluyó que toda esta sintomatología clínica estaba en relación con una alteración autoinmune generalizada que, a su vez, afectaba a varios sistemas orgánicos. (Ramos M, 2013)

En 1988 el Grupo de Estudio Europeo en el Criterio de Clasificación para el Síndrome de Sjögren empezó un estudio multicéntrico en donde sus objetivos eran a) validar un cuestionario simple

para los síntomas; b) seleccionar los exámenes más sensitivos y específicos para el diagnóstico de SS; c) definir un criterio de clasificación para esta enfermedad; y finalmente, d) validar este conjunto de criterios. Entre 1988 y 1996 los objetivos del estudio fueron alcanzados con diferentes centros europeos uniéndose al proyecto durante sus distintas fases y proporcionando un gran número de pacientes y controles. (Vitali, 2002) Con los años se han realizado algunos ajustes y modificaciones, quedando las siguientes reglas como las correctas para la clasificación del SS aprobada por el Consenso del Grupo Americano-Europeo. (Vitali, 2002) La conclusión grupal que tuvieron es que estos criterios modificados representan el mejor instrumento posible disponible para la clasificación de los pacientes con SS, así como un útil punto de partida para mejoras en el futuro. (Vitali, 2002)

Revisión internacional para los criterios de clasificación para el síndrome de sjögren (Vitali, 2002)

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

- a. Usted ha tenido molestias diarias y persistentes por ojos secos por más de 3 meses?
- b. Usted tiene sensación recurrente de arena o grava en los ojos?
- c. Usted usa sustitutos de lagrimas más de 3 veces al día?

II. Síntomas orales: una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:

- a. Ha tenido una sensación diaria de boca seca por más de 3 meses?
- b. Ha tenido recurrentemente o persistentemente las glándulas salivales inflamadas durante la adultez?
- c. Usted toma líquidos frecuentemente para ayudarle a tragar alimentos secos?

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

- a. Examen Schirmer I, realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos)
- b. Resultado Rose Bengal o alguna otra puntuación de tinte ocular (≥ 4 de acuerdo al sistema de puntuación de von Bijsterveld's)

IV. Histopatología:

En glándulas salivales menores (obtenidas por medio de la apariencia normal de la mucosa) sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por un experto en histopatología, con un resultado de ≥ 1 , definido como un número de focos linfocíticos (los cuales tienen una apariencia normal de acinos mucosos y contienen más de 50 linfocitos) por 4 mm² de tejido glandular.

V. Involucración de glándula salival:

Evidencia objetiva de involucración de glándula salival definido por un resultado positivo de al menos uno de los siguientes exámenes diagnósticos:

- a. Flujo salival total sin estimulación (≤ 1.5 ml en 15 minutos)
- b. Sialografía parótida mostrando la presencia de sialectasias difusas (patrón cavitario o destructivo), sin evidencia de una obstrucción de los conductos mayores.
- c. Gammagrafía salival mostrando retardo en la captación, reducción de la concentración y/o retraso de la excreción trazadora.

VI. Autoanticuerpos: presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos:

- a. Anticuerpos a Ro(SSA) o La(SSB) antígenos, o ambos.

Tabla del Resumen de la Clasificación Americana-Europea 2002

Criterios de Clasificación para Síndrome de Sjögren Primario (2002)
I - Síntomas Oculares (al menos una respuesta positiva a 3 preguntas)
II - Síntomas Orales (al menos 1 respuesta positiva de 3 preguntas)
III - Signos oculares (resultado positivo a la prueba de Schirmer y/o Rosa de Bengala)
IV - Histopatología (resultados de focos de ≥ 1)
V - Involucramiento de la glándula salival (al menos un resultado positivo de los siguientes exámenes: flujo salival total sin estimulación, sialografía parotídea, gammagrafía salival)

VI - Autoanticuerpos (presencia de anti-Ro/SSA o/y anti-La/SSB)

<p><i>Para la clasificación de Síndrome de Sjögren primario el paciente debe de presentar: Cualquiera de los 4 criterios pasados, incluyendo ya sea el IV o el VI. Cualquiera de los 3 de 4 criterios objetivos (III, IV, V y VI).</i></p>
--

Semiología Glandular

Semiología oral

El compromiso del tejido glandular salivar puede ocasionar una xerostomía, que es una sensación de sequedad bucal muy manifiesta y uno de los síntomas más habituales del SS. El paciente va a experimentar una necesidad de ingerir líquidos de forma constante, ya que la xerostomía le dificulta la deglución alimentaria, especialmente si los alimentos son sólidos. En algunas ocasiones incluso el habla puede verse afectada. (Ramos M, 2013) Otras complicaciones frecuentes en el SS son las relacionadas con la falta de secreción salival. Según el grado de intensidad, el paciente puede presentar halitosis, estomatitis angular y disgeusia. Otra de las manifestaciones clínicas observadas en un 25-30% de los casos es la hipertrofia parotídea, que suele ser unilateral, aunque en el 10-25% de los enfermos es bilateral. (Ramos M, 2013)

Semiología Extraglandular

Semiología Respiratoria

Cuando la secreción mucosa del tracto respiratorio está afectada, el paciente puede referir dificultad para expectorar, lo que se debe a que hay un aumento de viscosidad que produce tapones de mucosidad en el árbol bronquial y favorece las sobreinfecciones respiratorias. El parénquima pulmonar también puede verse afectado en el SS. Una de las formas más frecuentes de la neumopatía intersticial difusa en el SS es la neumonía intersticial linfocitaria. La sintomatología clínica puede ser muy variada, ya que muchos pacientes permanecen

asintomáticos, mientras que otros presentan tos y disnea, y en la exploración física se detectan crepitantes de tipo restallante. (Ramos M, 2013)

Semiología Digestiva

Muchos pacientes presentan disfagia, sobre todo al ingerir alimentos sólidos, que puede estar causada por la asialia y por una hipomotilidad esofágica. Como el páncreas es un órgano secretor, se ve afectado en un 50% de pacientes con SS. En la mayoría de los casos, los pacientes permanecen asintomáticos, ya que los síntomas clínicos que pueden presentar casi siempre están relacionados con la función exocrina. Sólo existe dolor abdominal si hay un proceso vasculítico subyacente. Aunque muchos pacientes pueden presentar problemas hepáticos, debemos tener en cuenta que en cualquier persona con SS que muestre una hepatomegalia no se debe descartar la existencia de una hepatopatía subyacente por el virus de la hepatitis C (VHC) o una cirrosis biliar primaria (CBP). (Ramos M, 2013)

Semiología Dermatológica

Los problemas dermatológicos asociados con el SS son también una de las manifestaciones clínicas extraglandulares que con más frecuencia se describen en la literatura médica. Entre las lesiones más frecuentes se halla la púrpura cutánea, que suele evolucionar a brotes y aparece sobre todo en las extremidades inferiores dejando como secuela una hemosiderosis cutánea. Otra lesión común en el SS es la vasculitis urticariforme, que aparece como consecuencia de lesiones dérmicas de corta duración y puede causar una sensación de quemazón. Entre las lesiones maculopapulosas más comunes, se hallan el eritema nodular o en forma de diana y el eritema nodoso. Los nódulos subcutáneos y la paniculitis necrosantes secundarios a problemas vasculíticos del tejido subcutáneo se observan con menos frecuencia. (Ramos M, 2013)

Con una prevalencia en la población de un rango de 0.5% a 3%, el SS parece ser una enfermedad algo común. El SS se puede desarrollar a cualquier edad, pero es más común en personas mayores, típicamente en la cuarta o quinta década de la vida. (Baldini C, 2008) Es más frecuente en

mujeres, en las cuales ocurre en 9 de 10 de los casos. La causa del SS es desconocida, pero mucha evidencia científica por ser hereditaria y por factores ambientales. (Baldini C, 2008) Como las glándulas salivales desempeñan un componente importante en la secuela de SS, algunos estudios han explorado marcadores en la saliva como métodos de diagnóstico temprano. (Castro *et al*, 2003) (Fleissig Y, 2009) En el campo diagnóstico de enfermedades basados en biomarcadores salivales, se está volviendo más claro que un patrón de combinación de varios biomarcadores, pero no un solo, pueden definir una enfermedad específica. (Fleissig Y, 2009)

Síndrome de Sjögren: Primario y Secundario

Dentro de la clasificación del grupo de estudio Americano-Europeo, se tienen ciertas reglas para clasificar a los pacientes dentro de SS primario o secundario. (Vitali C, 2002) La clasificación se presenta a continuación:

Para SS primario:

En pacientes sin ningún potencial de asociación a otra enfermedad, SS primario se define como:

- a) Presencia de 4 o 6 criterios indicativos de SS primario, así como el criterio IV (Histopatología) o el VI (Serología) positivo.
- b) Presencia de 3 de los 4 criterios objetivos (artículos III, IV, V, VI)
- c) La clasificación del árbol de procedimientos representa una alternativa valida de métodos para la clasificación, aunque debe ser apropiadamente usada en la encuesta clínica-epidemiológica.

Para SS secundario:

En pacientes con una enfermedad potencialmente asociada a otra enfermedad de tejido conectivo correctamente definida, la presencia del criterio I o el criterio II más 2 de los artículos III, IV y V pueden ser considerados como indicativos del SS secundario.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Anterior tratamiento de radiación en cabeza y cuello

- Infección de Hepatitis C
- Enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (AIDS)
- Linfoma pre-existente
- Sarcoidosis
- Enfermedad de injerto contra huésped
- Uso de drogas anticolinérgicas (desde un tiempo menor que 4 veces la vida media de la droga)

Exámenes Diagnósticos en SS

El diagnóstico de Síndrome de Sjögren por lo general se realiza por los signos y síntomas que el paciente presenta. Dentro de los síntomas orales, se diagnostica el SS cuando el paciente presenta por lo menos uno de los siguientes síntomas; boca seca diaria por más de 3 meses, glándulas salivales inflamadas persistente o recurrentemente durante la edad adulta o si toma frecuentemente líquidos al tragar alimentos secos. (Vitali C, 2002) Los pacientes sienten su boca seca cuando el flujo salival total es reducido en un 50%. La sequedad es causada por una profunda disminución multiglandular en la función de las glándulas salivales. En el SS, la disminución es debido a una infiltración y destrucción del parénquima glandular por un infiltrado linfo-epitelial. (Sreebny LM, 1996) Un gran número de estudios han demostrado que las concentraciones de proteína total, lactoferrina, albúmina, IgA, sodio y potasio son elevados en la saliva total de los pacientes con SS. Estos valores elevados indican la presencia de disfunción salivar. (Sreebny LM, 1996)

Una variedad de exámenes pueden ser utilizados para evaluar el componente oral del SS. Dentro de los exámenes más utilizados es la biopsia de la glándula salival labial. (Al-Hashimi I, 2001) Se recomienda realizar la biopsia en las glándulas salivares menores, al menos que se sospeche de algo maligno. El espécimen de la biopsia (involucrando de 5 a 7 glándulas salivares menores) es examinada bajo luz en el microscopio para observar la presencia de un infiltrado celular inflamatorio. Los resultados histopatológicos son evaluados en una escala de acuerdo al número

de focos inflamatorios por 4 mm cuadrados o mm^2 ; un grupo de 50 o más linfocitos es llamado un grupo. Un descubrimiento de al menos uno de los focos por 4 mm^2 es consistente con el diagnóstico de SS. (Al-Hashimi I, 2001)

Otros exámenes diagnósticos para el componente oral del SS incluyen la sialometría (medida de la producción salival), electroforesis salival, sialografía de contraste, gammagrafía salival secuencial y la ecografía. La colección de saliva para la sialometría no es dolorosa y es un procedimiento simple. Dado que existe una amplia gama de tasas de flujo salival entre los adultos sanos, mediciones de la tasa de flujo por sí solos son insuficientes para la evaluación de pacientes que puedan tener SS. (Al-Hashimi I, 2001)

Estudios de diferentes laboratorios, han mostrado que el perfil electroforético de las proteínas salivares de los pacientes con SS difieren del de los pacientes sanos. La electroforesis salival es un procedimiento simple y económico con alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de SS. Este procedimiento no está disponible para uso comercial en el tiempo actual. La disponibilidad comercial de este examen facilitará el diagnóstico de SS y ayudará a reducir su costo. (Al-Hashimi I, 2001)

La sialografía de contraste es un examen radiográfico que permite la visualización de la glándula salivar y la arquitectura del conducto salivar. Involucra la lenta inyección de medios de contraste al conducto de Stenon. Los sialogramas son clasificados en una escala de 1, representando la sialactasia puntiforme, a 4, que representa la fase final de la enfermedad. (Al-Hashimi I, 2001) La gammagrafía es un método para la evaluación de la función de la glándula salivar. Utiliza la medición secuencial de la absorción y la excreción de tecnecio-99m por tecnecio. Los inconvenientes de la gammagrafía salival son que no permite la visualización de las estructuras ductales y que no es específico para el SS. (Al-Hashimi I, 2001) La imagen ultrasónica de la

glándula parótida es un procedimiento simple y no invasivo y puede ser útil para la evaluación de la involucración salival en SS. (Al-Hashimi I, 2001)

La medida del rango del flujo salival se vuelve esencial para el diagnóstico de la hipofunción de la glándula salival como causa de la xerostomía. Una medición exacta del rango del flujo salival es esencial para varios propósitos clínicos y de investigación. (Navazesh M, 2008) El rango del flujo salival es medido de distintas maneras para diferentes propósitos. Los clínicos comúnmente usan la respuesta de los pacientes a un cuestionario de salud y la evaluación clínica como base para la identificación y valoración de la boca seca. Algunos clínicos y científicos usan una escala análoga visual, una escala ordinal basada en categorías ordenadas por rango o ambas para valorar la función de la glándula salival. (Navazesh M, 2008) Las medidas objetivas de los cambios cualitativos o cuantitativos en la saliva se capturan mejor mediante la recopilación de la saliva de las glándulas salivales o de todo lo que contribuya a la saliva total. Trece estimulantes son comúnmente utilizados incluyendo la base de la goma, cera de parafina, bandas de goma y ácido cítrico. Secretagogos, tales como pilocarpina y clorhidrato de cevimelina y estímulos mecánicos tales como un estimulador nervioso eléctrico transcutáneo y cepillos de dientes eléctricos se han utilizado para estimular el flujo salival. (Navazesh M, 2008) La secreción de la glándula parótida a la cavidad oral es a través del conducto de Stenon en la proximidad de la papila parótida frente al segundo molar superior. Una taza de Lashley modificada o un colector de Carlson-Crittenden se utiliza a menudo para recoger la saliva de las glándulas parótidas. (Navazesh M, 2008)

Histopatología

Como se ha mencionado anteriormente, el SS es una enfermedad crónica, autoinmune, caracterizada por una infiltración linfoplasmocitaria progresiva de las glándulas exocrinas, principalmente glándulas salivares y lacrimales, responsable de la xerostomía (boca seca) y

xeroftalmía (ojo seco). (Cabrera JMA, 2001) Existen muchas pruebas para evaluar el compromiso de las glándulas salivares y lacrimales en el SS, sin embargo, ninguna es lo suficientemente sensible y específica. Solo la positividad simultánea de varias pruebas con la presencia de síntomas subjetivos y anormalidades serológicas permiten hacer un diagnóstico adecuado de esta enfermedad. (Cabrera JMA, 2001) Además de la xerostomía y xeroftalmía, una evaluación del compromiso oral y ocular es considerada esencial para el diagnóstico, y se hace midiendo la cantidad y calidad de las secreciones y los cambios morfológicos de las glándulas. La presencia de autoanticuerpos es otro criterio para la clasificación del SS. Sin embargo, muchos pacientes pueden carecer de anticuerpos. (Cabrera JMA, 2001)

Biopsia de Glándula Salivar Menor

La biopsia de glándula salivar menor es la prueba más ampliamente utilizada para evaluar el componente oral en el SS. El sitio de la biopsia (a través de mucosa oral normal) y el tamaño de la biopsia (al menos 4 lóbulos de glándula salivar evaluable) son importantes para que los resultados histológicos sean interpretables. La característica histológica de las glándulas salivares en el SS, es la presencia de sialoadenitis linfocítica focal en todas o la mayoría de las glándulas de la muestra. (Cabrera JMA, 2001) La biopsia de las glándulas mayores es difícil, debido al riesgo de lesión de estructuras nerviosas, producción de fistulas o diseminación de células tumorales. Por ello se aconseja la citología por aspiración. (24) Además, la biopsia de glándulas salivares menores, es un procedimiento quirúrgico relativamente atraumático el cual ha sido bien aceptado por los pacientes. (Tarpley TM Jr, 1974)

El uso de biopsias de glándulas accesorias fue introducido a finales de los años 60 por Chisholm y Mason quienes aplicaron criterios objetivos estandarizados para la distribución de la inflamación en 40 especímenes de biopsias de pacientes con enfermedad reumatológica y 60 controles

seleccionados postmortem, usando un método semicuantitativo para graduar la inflamación, ellos encontraron que más de un foco de linfocitos por sección de 4 mm² de glándula fue observado sólo en pacientes con SS y no estuvo presente en los especímenes de pacientes postmortem. (Cabrera JMA, 2001) Para establecer el diagnóstico de SS, la biopsia labial debe ser tomada en cuenta como un parámetro adyuvante en vez de un condicionante para el diagnóstico. (Tarpley TM Jr, 1974) El uso de una técnica simple y segura, como lo es la biopsia de glándula salival menor, permite tomar múltiples muestras en pacientes que estén desarrollando signos y síntomas que son altamente sugestivos de enfermedades linfoproliferativas. Se sabe que pacientes con SS tienen un alto riesgo de desarrollar linfoma. (Caporali R, 2008)

Clasificaciones para evaluar las glándulas salivares menores. (Cabrera JMA, 2001) *Un foco correspondiente a 50 células mononucleares, principalmente linfocitos.*

Chisholm and Mason

Grado	Linfocitos/4 mm²
0	Ninguno
1	Infiltrado escaso
2	Infiltrado moderado
3	1 foco
4	≥ 2 focos

Greenspan et al

Puntaje de focos	Linfocitos/4 mm²
1	1 foco
2	2 focos (así hasta 10 focos)
12	Infiltrado confluyente

Tarpley et al

Clase	Criterio
0	Normal
1	Infiltrado mínimo. Uno o dos agregados celulares, compuestos de linfocitos, plasmocitos e histiocitos (cada agregado es similar a un foco)
2	> 2 agregados
3	Infiltrado difuso y destrucción parcial de acinos
4	Infiltrado difuso, con o sin fibrosis, y destrucción acinar completa

El puntaje por focos se estableció teniendo en cuenta los agregados de células inflamatorias focales que tuvieran 50 o más linfocitos, células plasmáticas o macrófagos en áreas de 4 mm² de glándula salivar (un foco). Los lóbulos con conductos dilatados o atrofia del parénquima fueron excluidos, e igualmente las glándulas que mostraron extravasación de polimorfonucleares. (Cabrera JMA, 2001) La lesión linfoepitelial salivar, caracterizada por el remplazo linfocítico del epitelio salivar y la presencia de las llamadas islas epimioepiteliales se observan principalmente en las glándulas salivares mayores. (Cabrera JMA, 2001) Para mejorar el rendimiento diagnóstico de la biopsia, se han reportado algunos puntajes inmunohistológicos específicos para el SS, incluyendo un porcentaje de IgM >10 y de IgA < 70. (Cabrera JMA, 2001)

La confirmación del puntaje por focos se puede realizar mediante análisis semicuantitativo utilizando la siguiente fórmula (Cabrera JMA, 2001):

$$\text{Puntaje por focos} = \frac{\text{Número de focos inflamatorios} \times 4}{\text{Área de glándulas salivares (mm}^2\text{)}}$$

Un puntaje por focos mayor de 1 es un hallazgo específico (95.4%) para el diagnóstico del compromiso oral del SS. Puntajes de 1 pueden ser transicionales y son observados en otras patologías autoinmunes. Es importante recordar que el infiltrado inflamatorio progresa con el curso de la enfermedad, y ha sido utilizado como medida objetiva de severidad de la misma. Focos de marcaje menores de 1 o especímenes con inflamación no focal sugieren inflamación no específica o sialoadenitis crónica. (Cabrera JMA, 2001) En estadios avanzados de la enfermedad, hay un reemplazo total o casi total por infiltrado linforreticular, células plasmáticas e inmunocitos abundantes; las islas celulares son irregulares, forman nidos de células poligonales y fusocelulares en las cuales hay, a menudo depósitos de material hialino intercelular el cual es exhibido en la membrana basal. (Cabrera JMA, 2001) La arquitectura lobular de la glándula usualmente se conserva y los tabiques fibrosos están preservados. Los lóbulos no se afectan en igual forma. La formación de centros germinales, dentro del infiltrado linfoide, varía desde muy escaso hasta muy extenso. Cuando se observan islas epimioepiteliales junto con células gigantes, se debe considerar el diagnóstico diferencial de sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas. (Cabrera JMA, 2001)

La biopsia de glándulas salivares menores (en mucosa de labio inferior), es un acto anodino que aporta un invaluable criterio para el diagnóstico del SS. Biopsias con puntaje por focos > 1, son altamente específicas y se asocian significativamente con la presencia de factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti- La/SS-B. Se considera que el clínico debe solicitarla y practicarla en circunstancias en las que se sospeche un SS. (Cabrera JMA, 2001)

Electroforesis Bidimensional

Los métodos que normalmente se utilizan para investigar la función de la glándula salival en pacientes con Síndrome de Sjögren son la sialografía, gammagrafía, biopsia de glándula salival labial y sialometría. Estos procedimientos son costosos e invasivos, y la especificidad de la enfermedad puede ser limitada. (Beeley JA, 1999) En el análisis salival en pacientes con SS se ha visto que las concentraciones de proteína total, albumina, IgA e IgG están aumentadas, así como los niveles de Lactoferrina. (Lawrence HP, 2002) La Lactoferrina ha demostrado incrementarse en frecuencia y en intensidad en pacientes con SS. (Beeley JA, 1999) Una prueba diagnóstica ideal es una en la que la toma de muestra sea lo menos invasiva posible (sangre, orina, saliva, etc.), y la preparación de la muestra sea mínima. (Issaq HJ, 2002)

La 2-DE es un método eficiente y versátil para la separación de mezclas complejas de proteínas. El método se basa en dos procedimientos de separación ortogonal: IEF en la primer dimensión, la cual separa las proteínas de acuerdo a su pI , y SDS-PAGE en la segunda dimensión, el cual separa las proteínas de acuerdo a su masa molecular. (Issaq HJ, 2007) La electroforesis parece ser una atractiva técnica con un futuro prometedor en el estudio de la participación de las glándulas salivales en los trastornos de tejido conectivo. Aunque el mayor énfasis a la fecha ha sido en las secreciones parótidas, el valor diagnóstico de la saliva total en pacientes con SS ahora también se reconoce cada vez más. (Beeley JA, 2003)

Para un experimento 2-DE, cantidades iguales de proteínas extraídas de dos muestras, sanas y con enfermedad, son colocadas cada una en una placa de gel diferente. Después del desarrollo del 2-D, las proteínas son manchadas, y sus abundantes niveles son comparados. Las manchas de interés son extirpadas del gel, lavadas, digeridas enzimáticamente, separadas por micro-HPLC, e identificados por MS/MS. Por ejemplo, las proteínas del suero o de tejidos de sujetos en diferentes

etapas de la enfermedad, se separan para identificar los cambios que hay con la progresión de la enfermedad. (Issaq HJ, 2007)

Materiales y Métodos

Diseño del estudio.

- Número de muestras a estudiar: Comparativo
- Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio: Abierto
- Participación del investigador: Observacional
- Tiempo en que suceden los eventos: Prospectivo
- Relación que guardan entre sí los datos: Longitudinal
- Medición de sensibilidad y especificidad:
 - La biopsia de glándula salival es un procedimiento seguro, simple y ampliamente utilizado para evaluar el componente oral en el SS. La presencia de complicaciones menores es del 13%. (Caporali R, 2008)
 - La sensibilidad y especificidad de la biopsia de glándula parótida y de la biopsia de labio son comparables (sensibilidad 78% y especificidad 85%). Sin embargo, la biopsia parotídea tiene una menor morbilidad (inflamación local, dolor, parestesias, hematoma local). (Caporali R, 2008)

Población del Estudio

Universo del estudio

Los pacientes que participaron en esta investigación fueron pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren. Todo aquel que reuniera los signos y síntomas de un paciente con Síndrome de Sjögren se le realizaba la referencia al Departamento de Reumatología UANL para que se le hicieran los debidos exámenes y hacer el diagnóstico de la enfermedad. Se evaluaron las glándulas salivales y lagrimales y se realizaron exámenes de sangre para determinar presencia de anticuerpos anti-Ro, anti-La y factor reumatoide. De igual manera se les invito a participar a pacientes que ya estuvieran con el diagnóstico de Síndrome de Sjögren y estuvieran tratándose en la clínica de Reumatología UANL.

Criterios de Inclusión

- Pacientes ambos sexos
- Edades de 18 a 20 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario o secundario
- El grupo control de pacientes sanos

Criterios de Exclusión

- Pacientes con anterior tratamiento de radiación en cabeza y cuello
- Pacientes con infección de Hepatitis C
- Pacientes que presentan la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (AIDS)
- Pacientes con un Linfoma pre-existente
- Pacientes con Sarcoidosis
- Pacientes con alguna enfermedad de injerto contra huésped
- Pacientes que utilizan drogas anticolinérgicas (desde un tiempo menor que 4 veces la vida media de la droga)

Criterios de eliminación

- Pacientes que cumplan los requisitos y que no quieran participar en el estudio
- Pacientes que rechacen la toma de la biopsia
- Pacientes que no acudan a sus citas
- Pacientes que al momento de toma de muestra no produzcan salivación
- Pacientes que en la biopsia no muestren características propias de enfermedades relacionadas con Síndrome de Sjögren.

Tamaño de la muestra

El estudio se realizó en conjunto con la clínica de Reumatología de UANL. Todos los pacientes que tenían un diagnóstico de Síndrome de Sjögren se les invito a participar en la investigación.

Muchos de estos pacientes tenían el diagnóstico de esta enfermedad en base a sintomatología clínica y exámenes sanguíneos positivos, sin alguna otra prueba objetiva para realizar el diagnóstico certero. Se lograron unir al estudio 190 pacientes pero solo 116 cumplieron todos los requisitos de criterios de inclusión.

Método

El trabajo se realizó en conjunto con la clínica del Centro de Especialidades en Artritis y Reumatología (CEAR) de la Universidad Autónoma de Nuevo León. En este Centro se comenzó con la elaboración de un estudio de investigación en el que los mismos pacientes fueron evaluados en el Posgrado de Periodoncia UANL, Oftalmología UANL y Patología UANL. En cada área se les realizaron sus debidos exámenes y pruebas y al final se analizaron todos los resultados.

La mayoría de los pacientes que participaron en el estudio ya eran pacientes del CEAR y su diagnóstico de Síndrome de Sjögren estaba realizado por pura sintomatología clínica o su relación con alguna otra enfermedad autoinmune como lo es en el caso de Sjögren secundario. Debido a esto, hubo una demanda importante de pacientes que estuvieron interesados en participar en el estudio en donde se les iba a poder realizar exámenes objetivos para evaluar el diagnóstico definitivo y principalmente el grado de afectación o la severidad de la enfermedad.

Los pacientes se refirieron a los distintos departamentos ya una vez teniendo completas las evaluación en Reumatología. Dentro de las principales en esta clínica fueron los exámenes de sangre que incluyeron la presencia de anticuerpos anti-Ro, anti-La y el factor reumatoide. De igual manera datos básicos de los pacientes, duración de la enfermedad, medicamentos o tratamiento, etc. Una vez teniendo estos datos el paciente se fue refiriendo tanto a Periodoncia, Oftalmología y Patología. Para la cita en Periodoncia se les dio a los pacientes ciertas instrucciones para que pudieran estar en condiciones para tomar muestras de saliva y realizar evaluación bucal.

Primer Cita en Periodoncia

Esta sesión inició con la información sobre el protocolo de estudio a desarrollar con cada uno de los pacientes y la firma de autorización a participar en el mismo.

Historia Médica

Se le proporcionó al paciente un cuestionario médico para ser llenado por el mismo, donde se investigo su estado de salud general, antecedentes de enfermedades sistémicas, así como su condición oral. Posterior al llenado por el paciente, se revisó junto con el los datos más relevantes, de forma que se pudiera obtener el historial de cada una de las enfermedades que el paciente reporto. De igual manera se le pedía llenar que medicamentos estaba tomando, duración del tratamiento y dosis del mismo. En la misma cita se le realizó al paciente una evaluación clínica dental y se le tomaron muestras de saliva.

Sialometría

La sialometría fue la primer prueba que se realizó. Los pasos para la toma de la sialometría son los siguientes:

1. Se le pedía al paciente que se relajara, recostara en el sillón dental y pasara saliva.
2. Se le indicó al paciente que levantara la lengua hacia el paladar.
3. Se coloco en el piso de boca una tira de Schirmer utilizando la técnica de Schirmer modificado, dejando la tira por 5 minutos.
4. Durante el procedimiento se realizó el registro a los 3 y 5 minutos.
5. Al término se le pedía al paciente que hiciera un enjuague con suero fisiológico para comenzar con las muestras de saliva.

La siguiente imagen muestra como se realizó la toma de la sialometría con la tira de Schirmer.



Muestra de Saliva Total

Para la toma de la muestra de saliva total, la técnica se basó en el artículo realizado por Navazesh y Kumar. (7)

- Colección de saliva total sin estimulación:

Se le dieron instrucciones al paciente de abstenerse de tomar cualquier comida o líquido (excepto agua) 1 hora antes de la sesión del examen. El fumar, masticar goma (chicle) y el tomar café, también estaba prohibido durante esta hora antes de la toma de muestra. Se le indicó al paciente de realizar un enjuague bucal varias veces con agua destilada y después relajarse por 5 minutos.

Al paciente se le comentó lo siguiente: "Primero obtendré medidas de flujo salival mientras usted está en reposo. Esto significa que antes y durante la colección usted debe de hacer todo esfuerzo para minimizar los movimientos, particularmente los movimientos de su boca. Para comenzar el ensayo de colección, le voy a pedir que pase saliva, después debe reclinar su cabeza hacia delante sobre el tubo de ensayo y embudo." (Se le demuestra como) "Mantenga su boca ligeramente abierta y permita que la saliva fluya hacia el tubo. Mantenga sus ojos abiertos. Al terminar el período de colección, le voy a pedir que colecte toda la saliva remanente en su boca y la escupa hacia adentro del tubo. Este movimiento debe de realizarse muy rápido y debe realizarse de la misma manera en cada ensayo. Esto es muy importante. Usted entiende los procedimientos?"

Las siguientes instrucciones se le dieron al paciente:

1. Trague saliva antes de empezar el ensayo (en eso momento empieza el ensayo)
2. Haga los menos movimientos posibles. No trague y mantenga los ojos abiertos durante los periodos de recolección.
3. Después de 15 minutos, recolecte la saliva remanente y escúpalo.

La siguiente imagen muestra como se estuvo recolectando la muestra de saliva total sin estimulación.

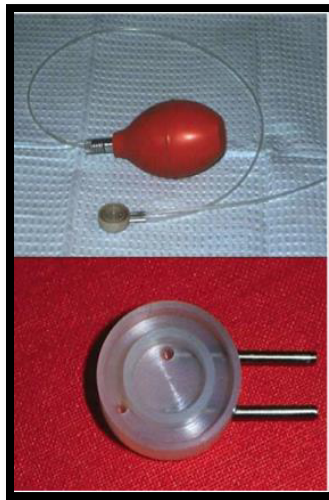


Las muestras de saliva total sirvieron para sacar el "Salivary Flow Rate" o el Rango de Flujo Salival, una muestra que igual que la sialometría, sirve para medir el flujo salival del paciente. Se tomo como rango si se obtenía menos de 1.5 mL de saliva total se marco como positivo y si se obtenía más de 1.5 mL se marco como negativo. Esto se realizó con todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para Síndrome de Sjögren.

Muestra de Saliva Parotídea

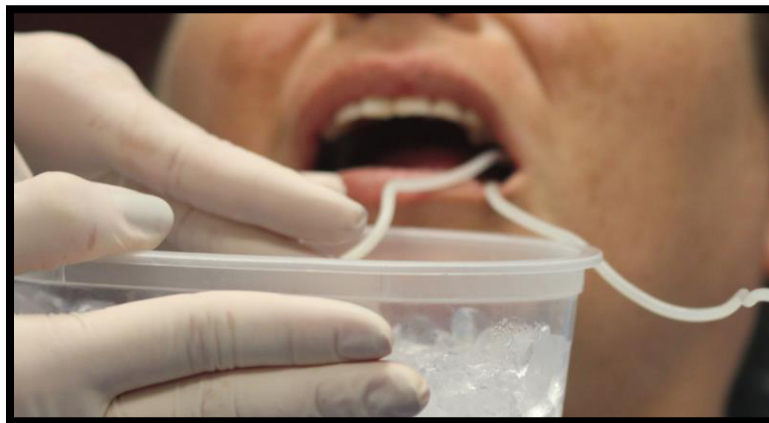
Se procedió a recolectar una muestra de saliva parotídea directamente tomada del conducto de Stenon con el dispositivo Carlson-Crittenden y se estimulo la salida de saliva con ácido cítrico al 2% colocado en el dorso de la lengua en intervalos de 1 minutos por un total de 6 minutos. La muestra se colocó en microtubos de plástico colocados en hielo.

Imagen del aparato Carlson-Crittenden



El aparato debe de esterilizarse antes de utilizarlo. Contiene dos mangueras, una va directo al conducto de Stenon de donde se recolecta la saliva y la otra es para realizar succión y que el aparato se quede en su posición.

La siguiente imagen muestra como se coloca el aparato de Carlson-Crittenden en el paciente.



Inmediatamente después de la toma de muestras de saliva, dichas muestras se transportaron en hielo seco al congelador de -80°C para que queden almacenadas hasta su futura lectura.

Las siguientes imágenes muestran como se estuvieron almacenando las muestras en un congelador de -80°C hasta su procesamiento.



Biopsia de Glándula Salival Menor

Por último en la misma cita se realizó la biopsia de glándula salival menor. Primero se le explicó al paciente el procedimiento y ya que no existiera ninguna duda se paso a comenzar el tratamiento. A todos los pacientes se les tomo la presión antes de comenzar. El protocolo para toma de biopsia se baso en el artículo de Roberto Caporali y cols. (26). Ya una vez listos se realizaron los siguientes pasos:

1. Primero se localizan las glándulas salivales por medio de palpación en el labio inferior dle paciente.
2. Se infiltró con anestesia (lidocaína con epinefrina 1:100,000) cerca de las glándulas y en fondo de saco.
3. Se realizó una pequeña incisión (2-3 mm) con una hoja de bisturí No. 15c en la superficie interna del labio inferior.
4. Se realizó una ligera presión del sitio para que las glándulas salieran y poderlas tomar con unas pinzas Adson de modo que pueda ser fácilmente presionada hacia fuera.
5. Se suturo con seda negra 4-0 2 puntos de sutura en la mayoría de los casos.
6. La muestra se colocó en formaldehido por 24 horas para fijarlo.

La siguiente imagen muestra la sutura de la biopsia de uno de los pacientes que participaron en el estudio.



Las biopsias fueron colocadas en un bote para biopsias con formaldehído y posteriormente marcados con los datos del paciente. Estas biopsias fueron enviadas a Reumatología en donde ahí se encargaron de procesarlas junto con el departamento de Patología de Medicina UANL.



Análisis Morfológico

El protocolo para el análisis morfológico fue el siguiente:

Fijación.

1. Introduce el fragmento de tejido en un cassette de plástico debidamente identificado con lápiz de grafito.
2. Se sumerge el fragmento de tejido en fijado de Carnoy.

Inclusión de las biopsias en parafina.

Una porción de la biopsia se procesó con la técnica histológica clásica incluyéndola en parafina.

Este proceso se realizó simultáneamente con todas las biopsias.

Procedimiento para la inclusión en parafina

1. Deshidratación: Se sumergió el tejido en soluciones de Acetona; PBS a concentraciones crecientes (70%, 90%, 100% y 100%), por períodos de 30 minutos en cada jarra.
2. Aclaramiento: Se sumergió el tejido en solución de Acetona: Xilol a concentración (50%, 100% y 100%) por períodos de 30 minutos en cada jarra.

3. Inclusión en Parafina: Se sumergió el tejido en dos baños de parafina punto de fusión de 56 °C. Se orientó el tejido en cassetes de inclusión y se preparó el bloque con parafina fundida.

Preparación de laminillas con cortes de tejido incluido en parafina.

1. Corte del tejido: Se seccionó la biopsia a un grosor de 5 micrómetros utilizando el microtomo.
2. Extensión en baño de agua: Se transfirieron delicadamente los cortes a un baño de flotación a 42 °C, hasta que desaparecieran los pliegues y que la parafina se tensara.
3. Adhesión sobre porta objetos: Se colocaron los cortes en portaobjetos previamente lavados con etanol absoluto y recubiertos con polilisina dejando que se sequen a temperatura ambiente.

Tinción

Procedimiento para la tinción de Hematoxilina y Eosina.

1. Desparafinación: Se acomodaron las laminillas en canastas de cristal e introdujeron en horno de laboratorio a 57 °C por 20 minutos. Se sumergieron las laminillas en Xilol 2 veces (10 minutos). Posteriormente en una mezcla de xilol:etanol absoluto a concentraciones decrecientes (75%, 50%) en períodos de 10 minutos por cubeta. Finalmente en alcohol absoluto 10 minutos.
2. Rehidratación: Se rehidrataron mediante la inmersión en solución de etanol 96° PBS a concentraciones decrecientes (90%, 80%, 70% y 50%) por períodos de 10 minutos por cubeta y posteriormente en PBS.

Técnica de tinción con hematoxilina y eosina.

1. Se sumergieron las laminillas en la solución de Hematoxilina de Harris, 2 min.
2. Se lavaron en abundante agua corriente durante 5 minutos y posteriormente con agua destilada durante 5 inmersiones.
3. Se diferenciaron con Alcohol Clorhídrico mediante inmersión rápida controlando la intensidad de la tinción, observando al microscopio.
4. Se lavaron con agua corriente durante 10 minutos y en agua destilada 5 inmersiones.
5. Se volteo la tinción mediante 2 inmersiones rápidas en agua amoniacal.

6. Se lavaron lentamente en agua corriente (2 veces).
7. Se enjuagaron con agua destilada.
8. Se sumirgieron las laminillas en una solución de Eosina, duante 30 segundos.
9. Se lavaron rápidamente en agua destilada solo para retirar el exceso de colorante.
10. Se deshidrataron y montaron.

Procedimiento para la deshidratación y montaje de laminillas teñidas con Hematoxilina y Eosina.

1. Deshidratación: Se sumergieron las laminillas en soluciones de Acetona:PBS a concentraciones crecientes (70%, 90%, 100% y 100%), por períodos de 30 minutos en cada cubeta.
2. Aclaramiento: Se sumergieron las laminillas en soluciones de Acetona:Xilol a concentración (50%, 100%, 100%) por un período de 30 minutos en cada jarra.
3. Montaje: Se aplicaron una gota de resina sintética Entellan ® para adherir al cubreobjetos. Se obtuvieron cortes histológicos y se realizó el análisis morfológico mediante microscopía de campo claro y microscopía confocal láser.

Con las muestras de saliva total se obtuvo el Rango del Flujo Salival Total de de los 116 pacientes que participaron en el estudio. Posteriormente, a dichas muestras y a las muestras de saliva parotídea de solamente 6 pacienes, se les realizó a la par un análisis por medio de Electroforesis Dimensional con el apoyo de la Universidad de Baylor College of Dentistry del Departamento de Periodoncia y la Clínica de Disfunción Salival. Una vez transportadas las muestras a dicha Universidad en hielo seco y envío rápido, se almacenaron en un congelador a -80°C para su procesamiento. El número de muestras a las que se les realizaron estas pruebas no era estadísticamente significativo pero se quisieron aprovechar las muestras y ver si se obtenían resultados relevantes para algún posterior estudio. Se realizó la determinación de porteinias de pierce utilizando un Kit de Proteínas BCA™ y ThermoScientific. y se realizó una curva de proteína. Posteriormente se obtuvo un análisis por medio de tiras de gradiente de electroenfoque

de pH inmobilizadas (Ready Strip™ IPG Strips Bio-Rad 11 cm, pH 3-6) con un volumen total por tira de 200 µg.

El protocolo de análisis de Electroforesis Dimensional fue el siguiente:

Primera dimensión: Isoelectroenfoque (IEF)

Se realiza para separar las proteínas de acuerdo a su punto isoeléctrico. Los pasos a realizar son los siguientes:

1. Solubilización de la muestra:

Las proteínas salivales (150 g) se solubilizaron en la solución de rehidratación (7 M urea, 2 M tiourea, 4% 3 - (3-colamidopropil, dimetilamonio) - 1-propanosulfonato (CHAPS), 60mM de ditiotreitól (DTT), 0,5% 3 a 10 anfolitos y 0,002% de zul de bromofenól) (Baldini et al, 2011)

La solución de solubilización descrita en la siguiente tabla es la utilizada como una solución general de extracción y proporciona un buen punto de partida para la preparación de la muestra.

Componentes	Cantidad
8 M Urea	47 ml de 8.5 M o 24 g de urea seca disuelta en 25 ml de agua.
50 mM DTT or 2 mM TBP	385 mg o 500 µl de 200 mM TBP
4% CHAPS	2 g
0.2 % Anfolitos transportadores	
0.00002 % Azul de Bromofenol	100 µl de 0.1%
Agua	50 ml

Tabla I. Solubilización de la muestra.

2. Rehidratación de las tiras:

Las soluciones usadas para rehidratar las tiras antes de cargar la muestra son las mismas que las utilizadas para solubilizar o diluir las muestras en el gel para la rehidratación.

3. Carga de la muestra y corrida de la electroforesis (IEF).

4. Equilibración de las tiras:

Para solubilizar las proteínas y permitir la unión de SDS en la preparación para la segunda dimensión, es necesario equilibrar las tiras.

Para esto, se coloca una tira con el lado del gel hacia arriba en cada canal y se llenan los canales sucesivamente con la sustancia buffer de equilibración. En primer lugar se incuba con agitación suave en sustancia buffer DTT 1 durante 10 min. Se rellenan los canales con sustancia buffer yodoacetamida 2 y se incuban nuevamente por 10 min. Este método requiere 2.5 mL de cada solución por cada tira de 7 cm, 4 mL por tiras de 11 cm, y 6 mL por tiras 17 cm. Después de equilibrarla se retira la tira.

Resultados

Un total de 190 pacientes participaron en el estudio, los cuales fueron evaluados en los distintos departamentos de Reumatología, Periodoncia, Oftalmología y Patología. Solo 116 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron los que finalmente fueron incluidos en las evaluaciones finales. El número de pacientes se redujo de manera importante ya que solo se incluyeron pacientes con diagnóstico definitivo de Síndrome de Sjögren que cumplieran los requisitos propuestos por la Asociación Americana de Reumatología del año 2002. De igual manera, se calcularon frecuencias y tablas de referencia cruzadas para las variables previamente previstas. Para evaluar las relaciones entre las variables, se utilizó una prueba exacta de Fisher para todo excepto para la duración del SS. Para las asociaciones entre la duración del SS, se utilizó una prueba de chi-cuadrada de independencia.

Los 116 pacientes fueron pacientes femeninos, 76 con diagnóstico de SS primario y 40 con SS secundario y un promedio de edad de 52.9 ± 12.0 .

Variable	Estadística
<u>Edad</u>	
Promedio \pm SD	52.9 \pm 12.0
Mediana	53.5
Rango	23 to 80
<u>Diagnóstico Sjögren's Syndrome</u>	
Primario	65.5% (76/116)
Secundario	34.5% (40/116)

Tabla 1. Resultados

A continuación se presentaran los resultados obtenidos para todas las variables que se analizaron en el estudio.

Una variable analizada fue la duración de la enfermedad. En esta se evaluó cuanto tiempo tenía el paciente con su enfermedad o con su diagnóstico. 16 pacientes tuvieron una duración de la enfermedad de <1 años, 51 pacientes de 1 a 5 años y 49 pacientes >5 años. En cuanto a boca seca, 100 pacientes fueron positivos a boca seca y 16 negativos a boca seca. En el rango del flujo salival total 94 pacientes fueron positivos obteniendo <1.5 mL en 15 minutos y 20 negativos en

donde obtuvieron ≥ 1.5 mL en 15 minutos. En cuanto a ojos secos 106 pacientes fueron positivos para ojos secos y solamente 10 fueron negativos. Para la prueba de Shirmer 87 pacientes obtuvieron resultados positivos < 7 y 29 resultados negativos ≥ 7 . En cuanto a la dificultad para tragar, 75 pacientes fueron positivos para esta evaluación y 41 fueron negativos.

Los resultados de las biopsias fueron los siguientes: De acuerdo al grado según a Mason & Chisolm fueron Grado 1 o 0: 19 pacientes, Grado 2 ningún paciente, Grado 3: 36 pacientes y Grado 4: 61 pacientes. En general se obtuvieron los resultados de las biopsias en positivo o negativo siendo Grado 3 y 4 positivo y Grado 1, 0 o 2, como negativo. 97 pacientes fueron positivos y 19 pacientes negativos a las biopsias. En cuanto a la atrofia presente en las biopsias: 37 pacientes resultaron con presencia de atrofia y en 79 hubo ausencia de atrofia.

En cuanto a la presencia de anticuerpos los resultados fueron los siguientes: para la presencia de anticuerpos ANA, en 78 pacientes hubo presencia de dicho anticuerpo y en 38 fue negativo. Para el anticuerpo del factor reumatoide, 75 pacientes obtuvieron resultados positivos y 41 pacientes negativos. Para el anticuerpo anti-Ro/SSA, 64 pacientes fueron positivos para este anticuerpo y en 52 fueron negativos y para el anticuerpo anti-La/SSB, en 28 pacientes fue positivo y en 88 fue negativo. De igual manera 65 pacientes obtuvieron una presencia positiva para anti-Ro/SSA o anti-La/SSB y 51 obtuvieron resultados negativos. 104 pacientes fueron positivos para cualquier anticuerpo y 12 fueron negativos.

Para la ubicación de la Aquaporina 5 los resultados fueron los siguientes: 23 pacientes obtuvieron una ubicación de la Aquaporina 5 difusa, 13 una ubicación apical, solamente 1 una ubicación basal, 3 pacientes obtuvieron una ubicación focal apical y 4 una ubicación focal difusa. De acuerdo a la clasificación de la Aquaporina 5: 16 pacientes se clasificaron como sanos y 28 con Síndrome de Sjögren.

Por último para el rango de sedimentación, 67 presentaron un rango de sedimentación elevado el cual fue > 20 y 49 pacientes obtuvieron un rango de sedimentación bajo de ≤ 20 . Para el examen de proteína C-reactiva, 49 pacientes fueron positivos para esta prueba y 67 pacientes fueron negativos para dicha prueba.

En la siguiente tabla podemos observar un resumen de los resultados presentados anteriormente junto con los criterios que se utilizaron para la estandarización y realización de la estadística.

Variable	Statistic
<u>Duración de la Enfermedad</u>	
<1 Año	13.8% (16/116)
1 to 5 Años	44.0% (51/116)
>5 Años	42.2% (49/116)
<u>Boca Seca</u>	
Positivo	86.2% (100/116)
Negativo	13.8% (16/116)
<u>Rango del flujo salival total</u>	
Positivo (<1.5 ml in 15 minutes)	81.0% (94/116)
Negativo (≥1.5 ml in 15 minutes)	17.2% (20/116)
<u>Ojos secos</u>	
Positivo	91.4% (106/116)
Negativo	8.6% (10/116)
<u>Prueba de Schirmer</u>	
Positivo (<7)	75.0% (87/116)
Negativo (≥7)	25.0% (29/116)
<u>Difficultad en Tragar</u>	
Positivo	64.7% (75/116)
Negativo	35.3% (41/116)
<u>Grado de Biopsia</u>	
Grado 1 or 0	16.4% (19/116)
Grado 2	0.0% (0/116)
Grado 3	31.0% (36/116)
Grado 4	52.6% (61/116)
<u>Biopsia</u>	
Positivo	83.6% (97/116)
Negativo	16.4% (19/116)

Variable	Statistic
<u>Atrofia</u>	
Presente	31.9% (37/116)
Ausente	68.1% (79/116)
<u>Anticuerpos ANA</u>	
Positivo	67.2% (78/116)
Negativo	32.8% (38/116)
<u>Anticuerpo Factor Reumatoide</u>	
Positivo	64.7% (75/116)
Negativo	35.3% (41/116)
<u>Anticuerpo Anti-RO/SSA</u>	
Positivo	55.2% (64/116)
Negativo	44.8% (52/116)
<u>Anticuerpo Anti-LA/SSB</u>	
Positivo	24.1% (28/116)
Negativo	75.9% (88/116)
<u>Anticuerpo Anti-RO/SSA o Anti-LA/SSB</u>	
Positive	56.0% (65/116)
Negative	44.0% (51/116)
<u>Cualquier Anticuerpo</u>	
Positive	89.7% (104/116)
Negative	10.3% (12/116)
<u>Ubicación de Aquaporin 5</u>	
Difusa	52.3% (23/44)
Apical	29.5% (13/44)
Basal	2.3% (1/44)
Focal Apical	6.8% (3/44)
Focal Difusa	9.1% (4/44)
<u>Clasificación Aquaporin 5</u>	
Sano	36.4% (16/44)
Síndrome de Sjögren	63.6% (28/44)
<u>Rango de Sedimentación</u>	57.8% (67/116)

Variable	Statistic
Elevada (>20)	42.2% (49/116)
No Elevada (\leq20)	
<u>Proteína C-Reactiva</u>	
Positivo	42.2% (49/116)
Negativo	57.8% (67/116)

Tabla 2. Resultados

A partir de estos resultados, se obtuvieron distintas correlaciones. La primera de ellas fue la correlación entre los resultados de la Aquoporina 5, en cuanto a pacientes que se clasificaron como sanos y con SS, y estos fueron correlacionados con los resultados de las biopsias, boca seca y ojos secos. Los siguientes resultados fueron obtenidos:

Para los pacientes que se clasificaron con SS:

2 pacientes tuvieron resultados negativos en los resultados de las biopsias y 26 positivos. 6 pacientes fueron negativos a las pruebas de boca seca y 22 positivos. 5 pacientes fueron negativos (\geq 1.5 mL) para la evaluación del rango del flujo salival total y 23 fueron positivos $<$ 1.5 mL. 1 solo paciente fue negativo para las pruebas de ojos secos y 27 de estos pacientes fueron positivos. 7 pacientes fueron negativos (\geq 7) para la prueba de Schirmer y 21 fueron positivos ($<$ 7). 12 fueron negativos para examinación de dificultad para tragar y 16 fueron positivos.

Para los pacientes que se clasificaron como sanos:

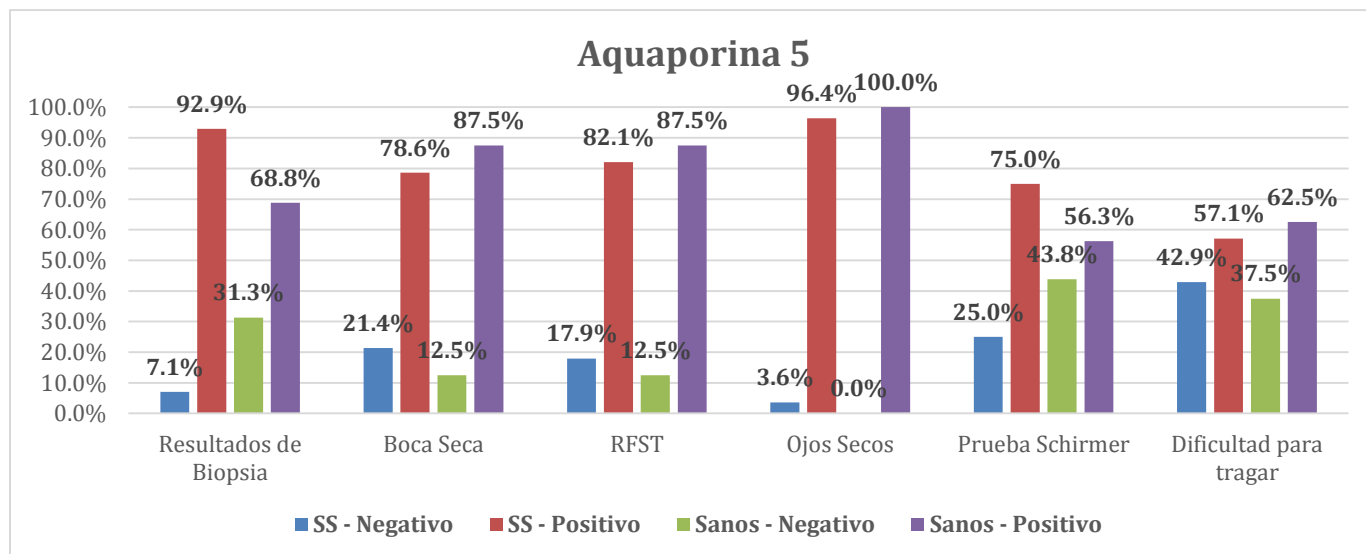
5 fueron negativos para los resultados de las biopsias y 11 fueron positivos. Para boca seca, 2 fueron negativos y 14 positivos. 2 pacientes fueron negativos (\geq 1.5 mL) para el rango de flujo salival total y 14 fueron positivos ($<$ 1.5 mL). Ningún paciente fue negativo para ojos secos y 16 fueron positivos esta evaluación. 7 pacientes fueron negativos (\geq 7) para la prueba de Schirmer y 9 fueron positivos ($<$ 7). 6 pacientes fueron negativos para la examinación de dificultad para tragar y 10 fueron positivos.

La siguiente tabla muestra un resumen de la correlación de la clasificación de la aquoporina 5 con la biopsia, boca seca, ojo seco, rango del flujo salival, prueba de Shirmer y dificultad para tragar. De igual manera se observa la significancia estadística de dichas correlaciones.

Aquaporina 5			
Variable	Síndrome de Sjögren	Sanos	p
<u>Resultados de Biopsia</u>			
Negativo	7.1% (2/28)	31.3% (5/16)	0.080
Positivo	92.9% (26/28)	68.8% (11/16)	
<u>Boca Seca</u>			
Negativo	21.4% (6/28)	12.5% (2/16)	0.689
Positivo	78.6% (22/28)	87.5% (14/16)	
<u>Rango de flujo salival total RFST</u>			
Negativo (≥ 1.5 ml)	17.9% (5/28)	12.5% (2/16)	1.000
Positivo (< 1.5 ml)	82.1% (23/28)	87.5% (14/16)	
<u>Ojos secos</u>			
Negativo	3.6% (1/28)	0.0% (0/16)	1.000
Positivo	96.4% (27/28)	100.0% (16/16)	
<u>Prueba de Schirmer</u>			
Negativo (≥ 7)	25.0% (7/28)	43.8% (7/16)	0.313
Positivo (< 7)	75.0% (21/28)	56.3% (9/16)	
<u>Dificultad para tragar</u>			
Negativo	42.9% (12/28)	37.5% (6/16)	0.761
Positivo	57.1% (16/28)	62.5% (10/16)	

Tabla 3. Resultados

Gráfica de la Tabla 3



La correlación entre la atrofia de las biopsias con boca seca y rango de flujo salival total fue el siguiente:

Para los pacientes en donde la atrofia fue ausente:

12 fueron negativos para boca seca y 67 positivos. 14 pacientes fueron negativos (≥ 1.5 mL) para el rango de flujo salival total y 64 fueron positivos (< 1.5 mL).

En los pacientes en donde hubo una presencia de atrofia:

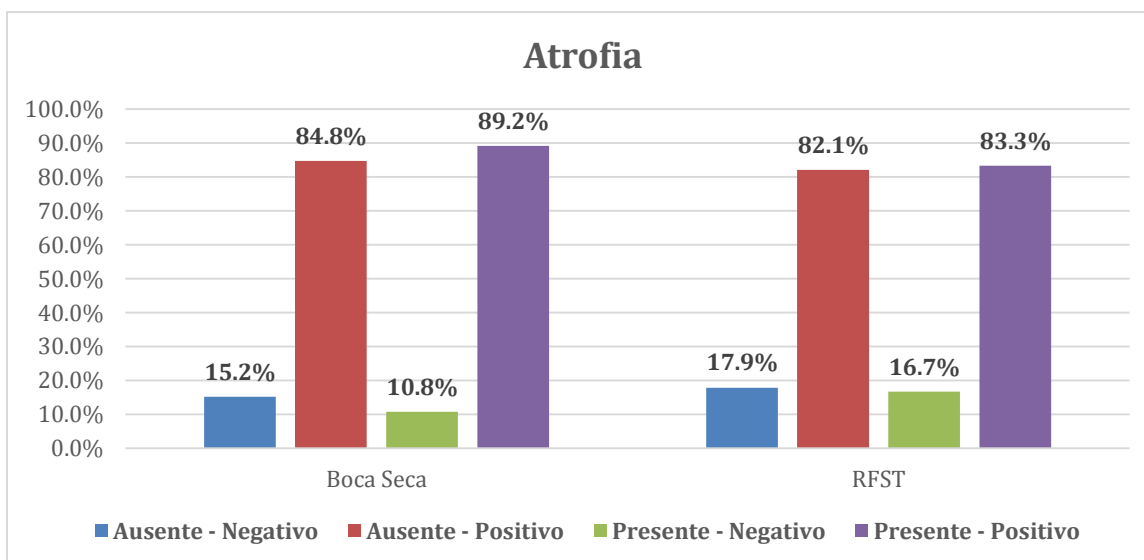
4 pacientes fueron negativos para boca seca y 33 fueron positivos. 6 pacientes fueron negativos (≥ 1.5 mL) para el rango del flujo salival total y 30 fueron positivos.

La siguiente tabla muestra un resumen de las correlaciones antes descritas.

Variable	Atrofia		p
	Ausente	Presente	
<u>Boca Seca</u>			
Negativo	15.2% (12/79)	10.8% (4/37)	0.773
Positivo	84.8% (67/79)	89.2% (33/37)	
<u>Rango del flujo salival total</u>			
Negativo (≥ 1.5 ml)	17.9% (14/78)	16.7% (6/36)	1.000
Positivo (< 1.5 ml)	82.1% (64/78)	83.3% (30/36)	

Tabla 4. Resultados

Gráfica de Tabla 4



Las siguientes correlaciones se obtuvieron a partir de la prueba de Schirmer con las evaluaciones de boca seca y ojos secos.

Para los pacientes en donde se obtuvieron resultados negativos de la prueba de Schirmer: 10 pacientes fueron negativos a boca seca y 77 fueron positivos. 7 pacientes fueron negativos para ojos secos y 80 positivos.

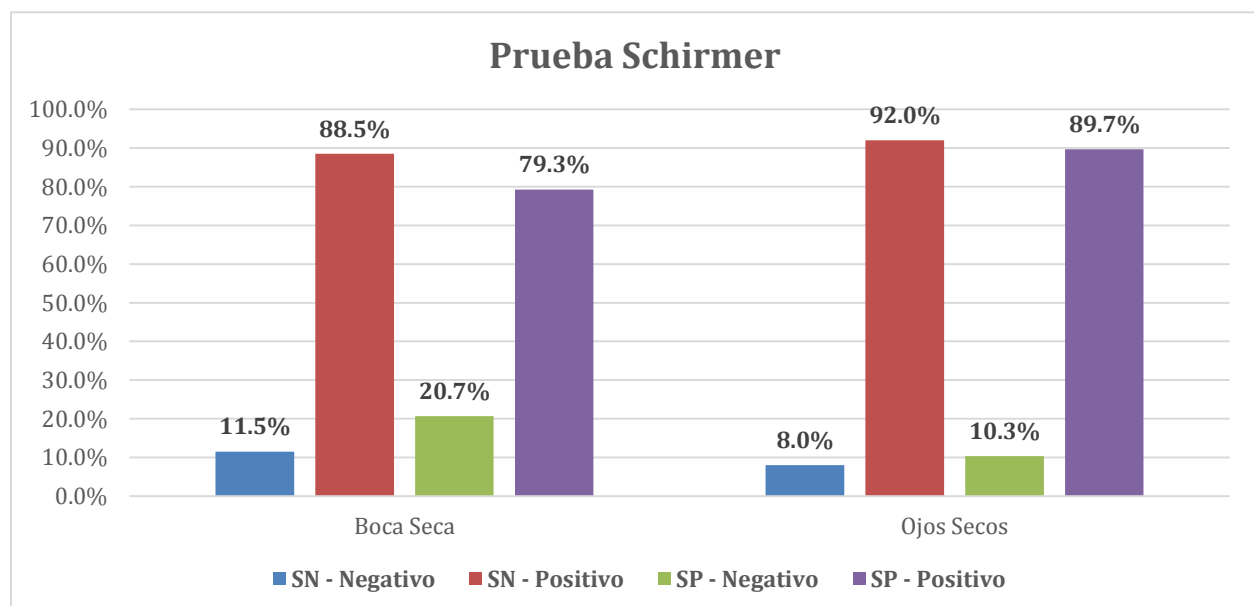
Para los pacientes en donde se obtuvieron resultados positivos: 6 pacientes fueron negativos a boca seca y 23 fueron positivos. 3 pacientes fueron negativos para ojos secos y 26 fueron positivos.

La siguiente tabla muestra un resumen de las correlaciones previamente descritas.

Prueba de Schirmer			
Variable	Negativo	Positivo	<i>p</i>
<u>Boca seca</u>			
Negativo	11.5% (10/87)	20.7% (6/29)	0.225
Positivo	88.5% (77/87)	79.3% (23/29)	
<u>Ojos secos</u>			
Negativo	8.0% (7/87)	10.3% (3/29)	0.709
Positivo	92.0% (80/87)	89.7% (26/29)	

Tabla 5. Resultados

Gráfica de la Tabla 5.



Las siguientes correlaciones se obtuvieron entre los resultados de las biopsias y los anticuerpos de los exámenes de sangre.

Para los pacientes que obtuvieron resultados de biopsias negativos:

8 pacientes fueron negativos al ANA y 11 fueron positivos. 6 pacientes fueron negativos al factor reumatoide y 13 fueron positivos. 12 pacientes fueron negativos al anti-Ro/SSA y 7 fueron positivos. 17 fueron negativos al anti-La/SSB y 2 fueron positivos. 12 pacientes fueron negativos ya sea al anti-Ro/SSA o anti-La/SSB y 7 fueron positivos. 4 pacientes fueron negativos para cualquier anticuerpo y 15 fueron positivos.

Para los pacientes en donde los resultados de las biopsias fueron positivos:

30 pacientes fueron negativos al ANA y 67 fueron positivos. 35 pacientes fueron negativos al factor reumatoide y 62 fueron positivos. 40 pacientes fueron negativos al anti-Ro/SSA y 57 fueron positivos. 71 pacientes fueron negativos al anti-La/SSB y 26 fueron positivos. 39 pacientes fueron negativos a cualquiera de los anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB y 58 fueron positivos. 8 pacientes fueron negativos a cualquier anticuerpo y 89 fueron positivos.

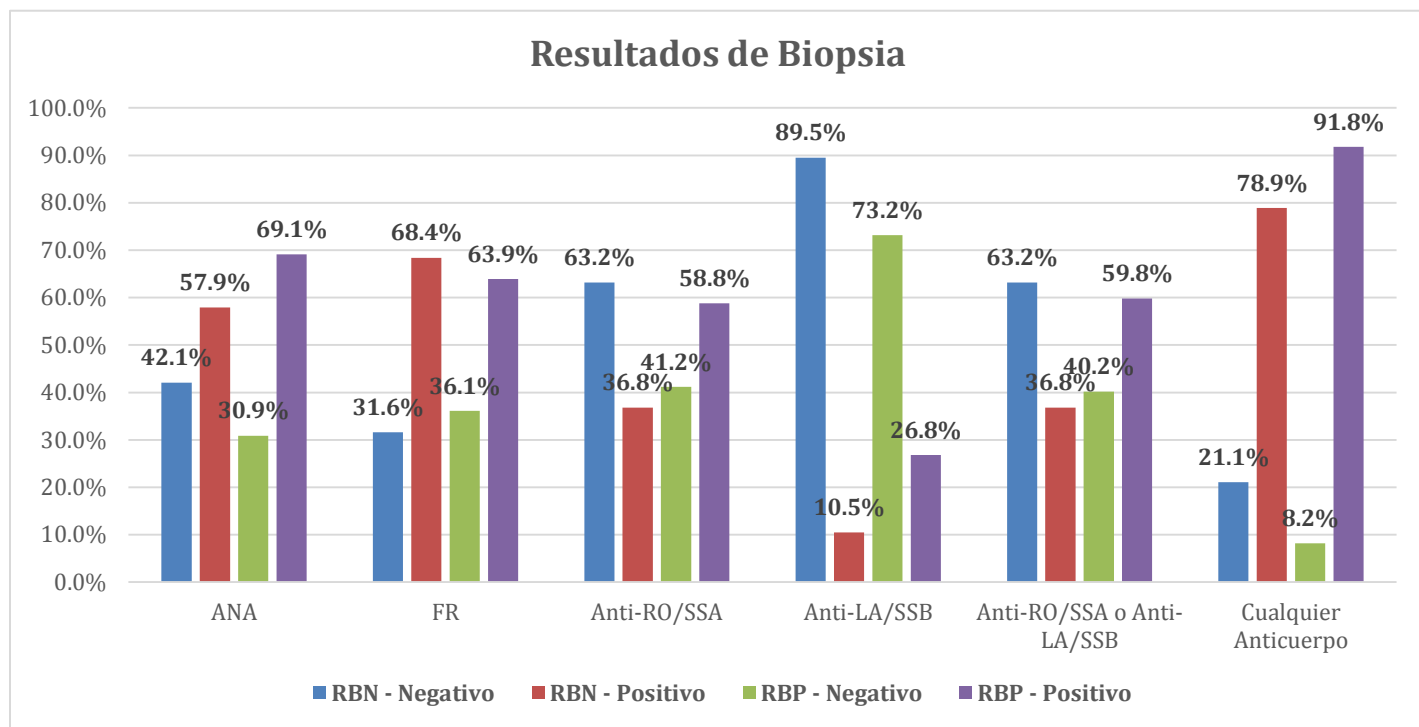
La siguiente tabla muestra un resumen de los resultados previamente descritos:

Resultados de las Biopsias			
Anticuerpo	Negativo	Positivo	P
<u>ANA</u>			
Negativo	42.1% (8/19)	30.9% (30/97)	0.424
Positivo	57.9% (11/19)	69.1% (67/97)	
<u>Factor Reumatoide</u>			
Negativo	31.6% (6/19)	36.1% (35/97)	0.797
Positivo	68.4% (13/19)	63.9% (62/97)	
<u>Anti-RO/SSA</u>			
Negativo	63.2% (12/19)	41.2% (40/97)	0.129
Positivo	36.8% (7/19)	58.8% (57/97)	
<u>Anti-LA/SSB</u>			
Negativo	89.5% (17/19)	73.2% (71/97)	0.155
Positivo	10.5% (2/19)	26.8% (26/97)	

<u>Anti-RO/SSA o Anti-LA/SSB</u>			
Negativo	63.2% (12/19)	40.2% (39/97)	0.080
Positivo	36.8% (7/19)	59.8% (58/97)	
<u>Cualquier Anticuerpo</u>			
Negativo	21.1% (4/19)	8.2% (8/97)	0.108
Positivo	78.9% (15/19)	91.8% (89/97)	

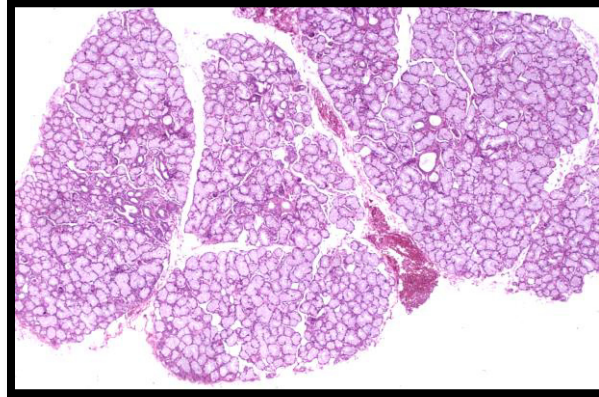
Tabla 6. Resultados

Gráfica de la Tabla 6.

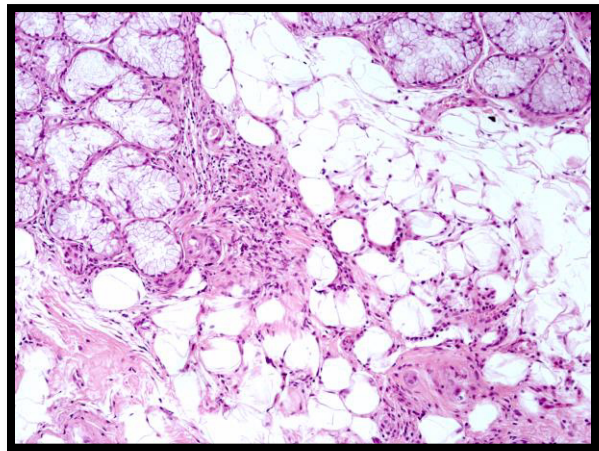


Imágenes de los cortes histológicos de las biopsias de glándula salival menor:

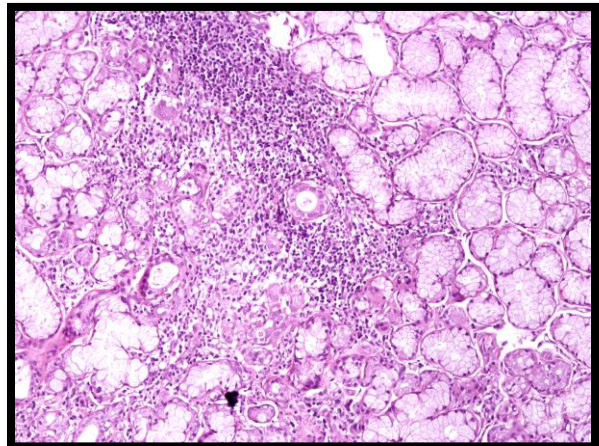
MGBV. Grado 1 Chisholm y Masson. Lóbulos: 5. Focos linfocitarios /4mm²: 0. Inflamación: Leve.



MZG Grado 3. Lóbulos: 5. Focos linfocitarios: 1 /4mm². Inflamación: Moderada.



RSO Grado 4. Número de Lóbulos: 6. Focos linfocitarios: 4 /mm². Inflamación: Moderada.



Correlación entre el tipo de Síndrome de Sjögren (primaria contra secundario) con boca seca, rango del flujo salival total, ojos secos, prueba de Schirmer y dificultad para tragar.

Pacientes con Síndrome de Sjögren Primario:

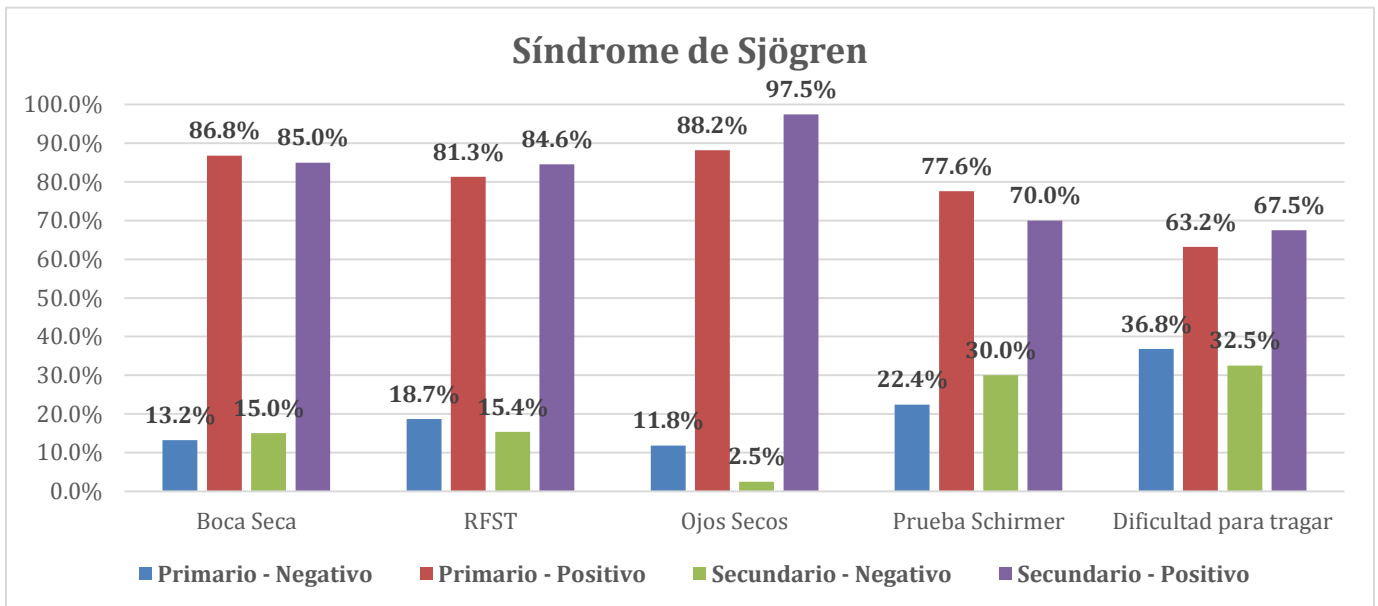
10 pacientes fueron negativos para boca seca y 66 fueron positivos. 14 pacientes fueron negativos (≥ 1.5 mL) para el rango de flujo salival total y 61 fueron positivos (< 1.5 mL). 9 pacientes fueron negativos para ojos secos y 67 fueron positivos. 17 pacientes fueron negativos para la prueba de Schirmer (≥ 7) y 59 fueron positivos (< 7). 28 pacientes fueron negativos para dificultad para tragar y 48 fueron positivos.

La siguiente tabla muestra un resumen de la información previamente descrita.

Variable	<u>Síndrome de Sjögren</u>		P
	Primario	Secundario	
<u>Boca Seca</u>			
Negativo	13.2% (10/76)	15.0% (6/40)	0.783
Positivo	86.8% (66/76)	85.0% (34/40)	
<u>Rango de Flujo Salival Total</u>			
Negativo (≥ 1.5 ml)	18.7% (14/75)	15.4% (6/39)	0.797
Positivo (< 1.5 ml)	81.3% (61/75)	84.6% (33/39)	
<u>Ojos Secos</u>			
Negativo	11.8% (9/76)	2.5% (1/40)	0.161
Positivo	88.2% (67/76)	97.5% (39/40)	
<u>Prueba de Schirmer</u>			
Negativo (≥ 7)	22.4% (17/76)	30.0% (12/40)	0.376
Positivo (< 7)	77.6% (59/76)	70.0% (28/40)	
<u>Dificultad para tragar</u>			
Negativo	36.8% (28/76)	32.5% (13/40)	0.687
Positivo	63.2% (48/76)	67.5% (27/40)	

Tabla 7. Resultados

Gráfica de la Tabla 7.



Correlación de la duración de la enfermedad con boca seca, ranfo de flujo salival total, ojo seco, prueba de Schirmer y dificultad para tragar.

Duración de pacientes con SS de <1 año:

3 pacientes fueron negativos para boca seca y 13 fueron positivos. 5 pacientes fueron negativos (≥ 1.5 mL) para el rango del flujo salival total y 11 fueron positivos (< 1.5 mL). 4 fueron negativos para ojos secos y 12 fueron positivos. 5 pacientes fueron negativos (≥ 7) para la prueba de Schirmer y 11 fueron positivos (< 7). 7 pacientes fueron negativos para la examinación de dificultad para tragar y 9 fueron positivos.

Duración de pacientes con SS de 1 a 5 años:

6 pacientes fueron negativos para boca seca y 45 fueron positivos. 12 pacientes fueron negativos (≥ 1.5 mL) para el rango del flujo salival total y 38 fueron positivos (< 1.5 mL). 4 pacientes fueron negativos para ojos secos y 47 fueron positivos. 13 pacientes fueron negativos (≥ 7) para la prueba de Schirmer y 38 fueron positivos (< 7). 20 pacientes fueron negativos para dificultad para tragar y 31 fueron positivos.

Duración de pacientes con SS >5 años:

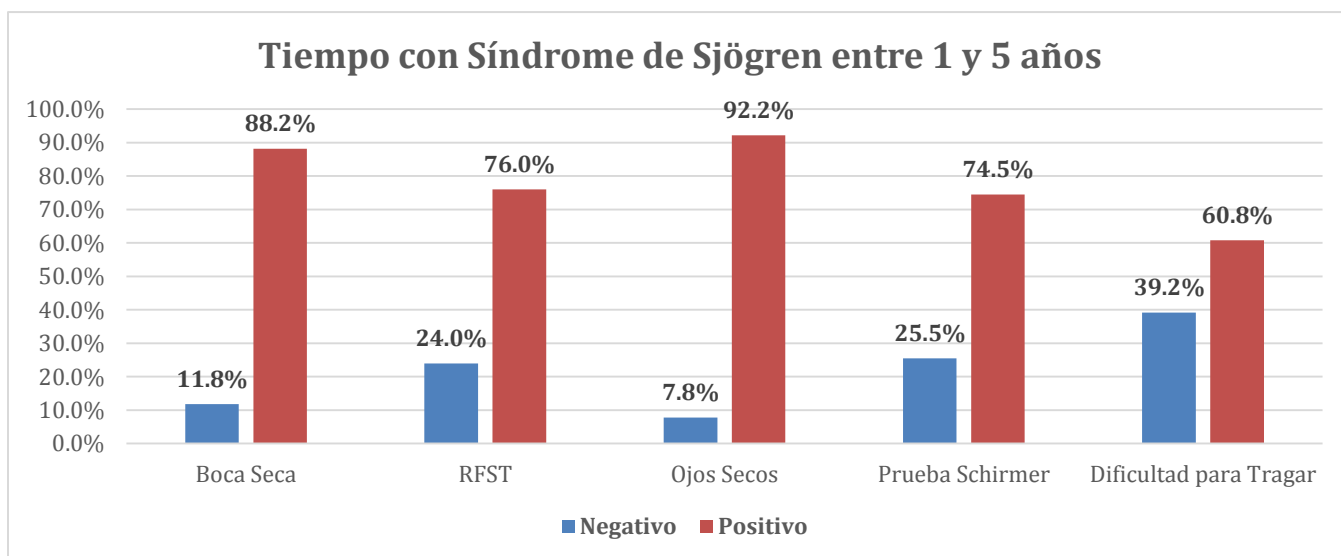
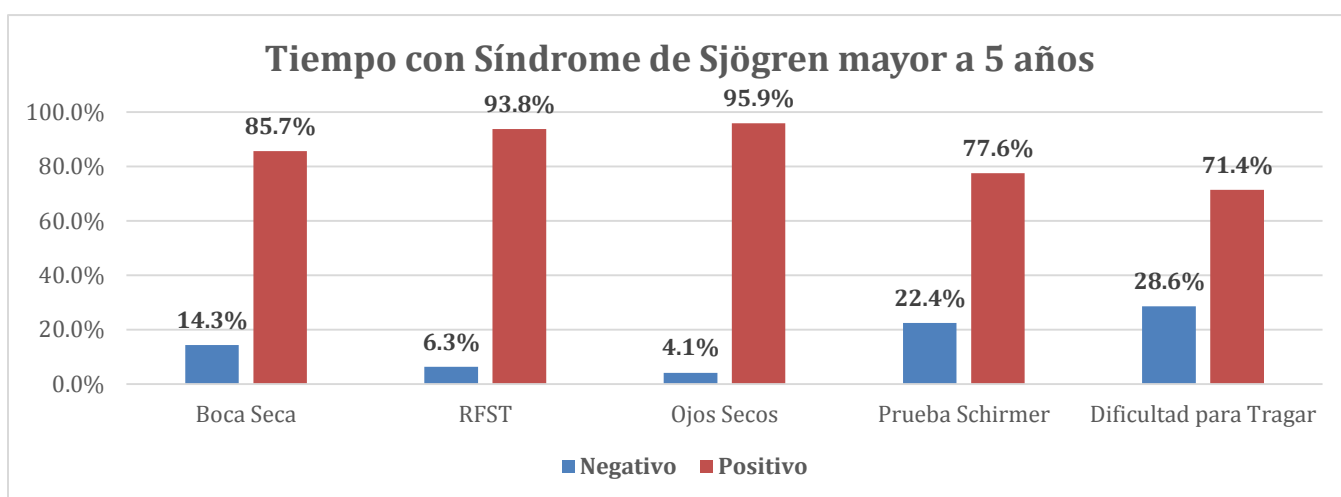
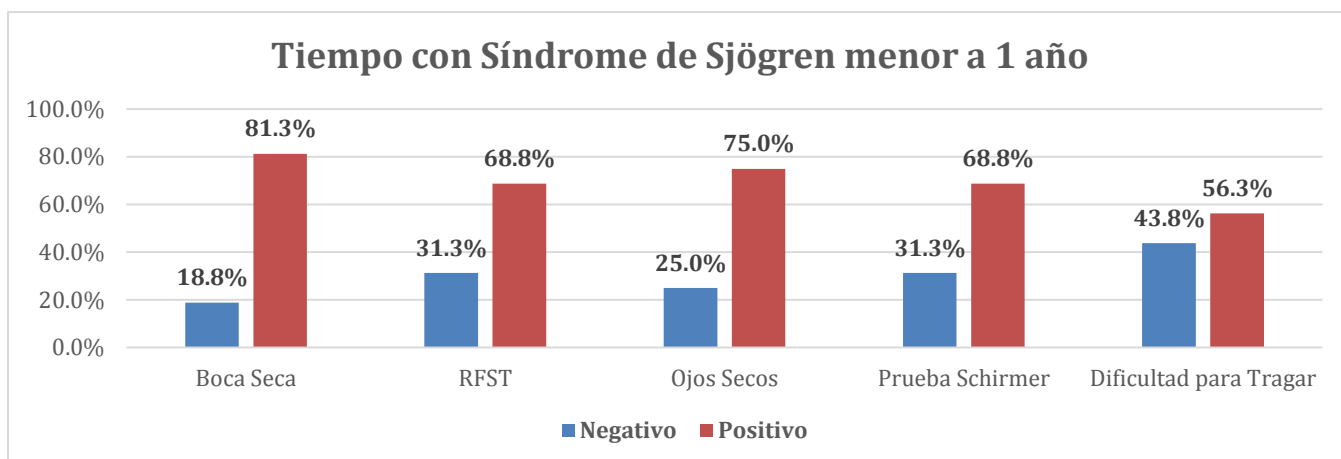
7 pacientes fueron negativos para boca seca y 42 fueron positivos. 3 pacientes fueron negativos (≥ 1.5 mL) para el rango del flujo salival total y 45 fueron positivos (< 1.5 mL). 2 pacientes fueron negativos para ojos secos y 47 fueron positivos. 11 pacientes fueron negativos (≥ 7) para la prueba de Schirmer y 38 fueron positivos (< 7). 14 pacientes fueron negativos para dificultad para tragar y 35 fueron positivos.

La siguiente tabla muestra un resumen de las correlaciones previamente descritas.

<u>Duración del Síndrome de Sjögren</u>				
Variable	<1 Año	1 a 5 años	>5 Años	<i>P</i>
<u>Boca Seca</u>				
Negativo	18.8% (3/16)	11.8% (6/51)	14.3% (7/49)	0.772
Positivo	81.3% (13/16)	88.2% (45/51)	85.7% (42/49)	
<u>Rango del Flujo Salival</u>				
<u>Total RFST</u>				
Negativo (≥ 1.5 ml)	31.3% (5/16)	24.0% (12/50)	6.3% (3/48)	0.021*
Positivo (<1.5 ml)	68.8% (11/16)	76.0% (38/50)	93.8% (45/48)	
<u>Ojos Secos</u>				
Negativo	25.0% (4/16)	7.8% (4/51)	4.1% (2/49)	0.034*
Positivo	75.0% (12/16)	92.2% (47/51)	95.9% (47/49)	
<u>Prueba de Schirmer</u>				
Negativo (≥ 7)	31.3% (5/16)	25.5% (13/51)	22.4% (11/49)	0.775
Positivo (<7)	68.8% (11/16)	74.5% (38/51)	77.6% (38/49)	
<u>Dificultad para tragar</u>				
Negativo	43.8% (7/16)	39.2% (20/51)	28.6% (14/49)	0.404
Positivo	56.3% (9/16)	60.8% (31/51)	71.4% (35/49)	

Tabla 8. Resultados

Gráficas de la Tabla 8.



Correlación entre el rango de flujo salival total con boca seca, biopsia, ojos secos, prueba de Schirmer y dificultad para tragar.

Para los pacientes en donde se obtuvo un rango de flujo salival total negativo (≤ 1.5 mL):

9 pacientes fueron negativos para boca seca y 85 fueron positivos. 16 pacientes fueron negativos para la biopsia y 78 fueron positivos. 5 pacientes fueron negativos para ojos secos y 89 fueron positivos. 24 pacientes fueron negativos (≥ 7) para la prueba de Schirmer y 70 fueron positivos (< 7). 27 pacientes fueron negativos para dificultad para tragar y 67 fueron positivos.

Para los pacientes en donde el rango del flujo salival fue positivo (> 1.5 mL):

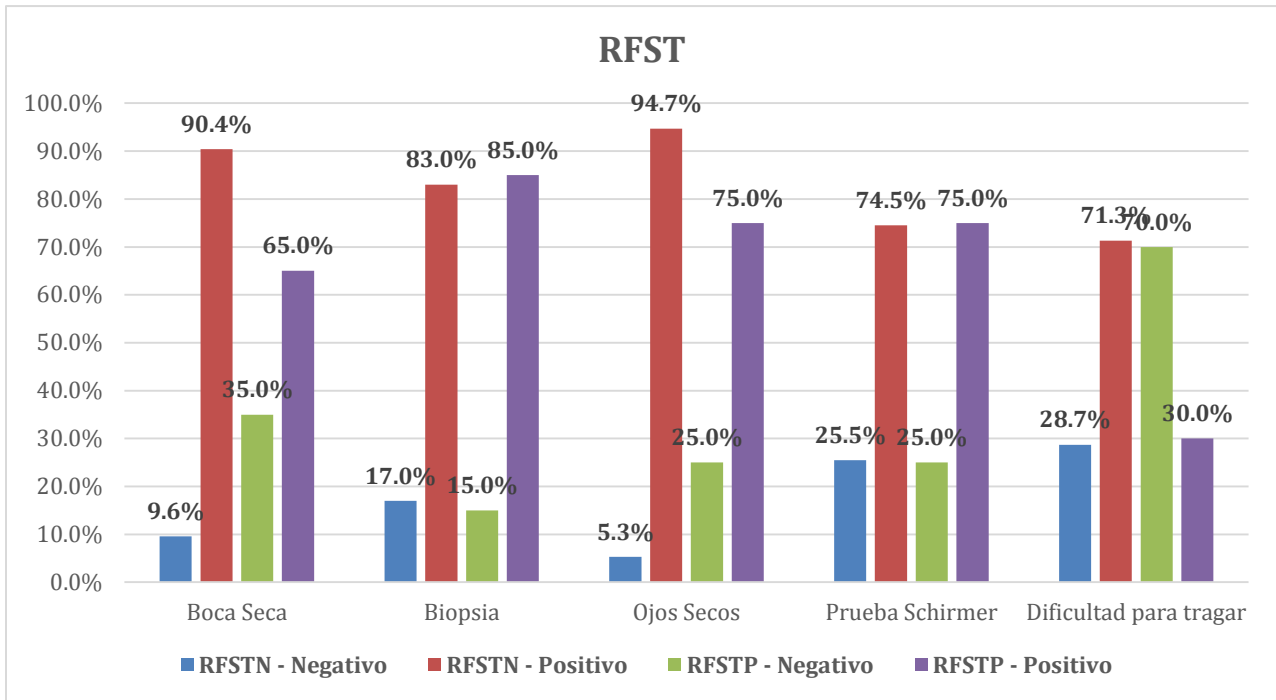
7 pacientes fueron negativos para boca seca y 13 fueron positivos. 3 pacientes fueron negativos para la biopsia y 33 pacientes fueron positivos. 5 pacientes fueron negativos para ojos secos y 15 fueron positivos. 5 pacientes fueron negativos para la prueba de Schirmer (≥ 7) y 15 fueron positivos. 14 pacientes fueron negativos para dificultad para tragar y 6 fueron positivos.

La siguiente tabla muestra un resumen de la correlación entre las variables previamente descritas:

Rango del Flujo Salival Total			
Variable	Negative (≤ 1.5 ml)	Positive (> 1.5 ml)	p
<u>Boca Seca</u>			
Negativo	9.6% (9/94)	35.0% (7/20)	0.008*
Positivo	90.4% (85/94)	65.0% (13/20)	
<u>Biopsia</u>			
Negativo	17.0% (16/94)	15.0% (3/20)	1.000
Positivo	83.0% (78/94)	85.0% (33/20)	
<u>Ojos Secos</u>			
Negativo	5.3% (5/94)	25.0% (5/20)	0.014*
Positivo	94.7% (89/94)	75.0% (15/20)	
<u>Prueba de Schirmer</u>			
Negativo (≥ 7)	25.5% (24/94)	25.0% (5/20)	1.000
Positivo (< 7)	74.5% (70/94)	75.0% (15/20)	
<u>Dificultad para Tragar</u>			
Negativo	28.7% (27/94)	70.0% (14/20)	0.001*
Positivo	71.3% (67/94)	30.0% (6/20)	

Tabla 9. Resultados

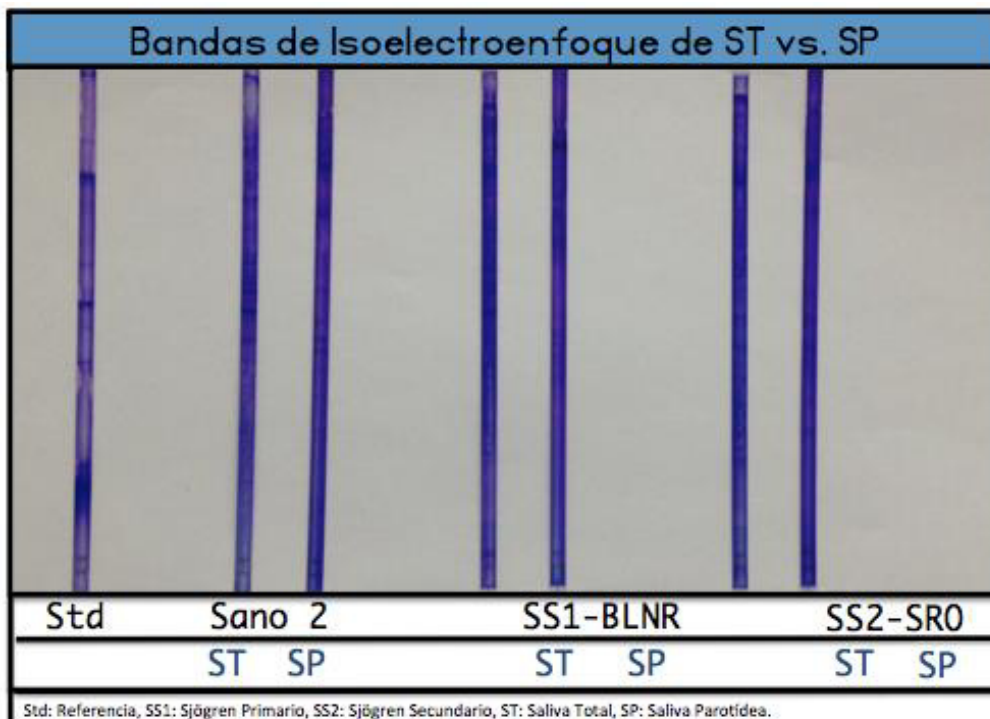
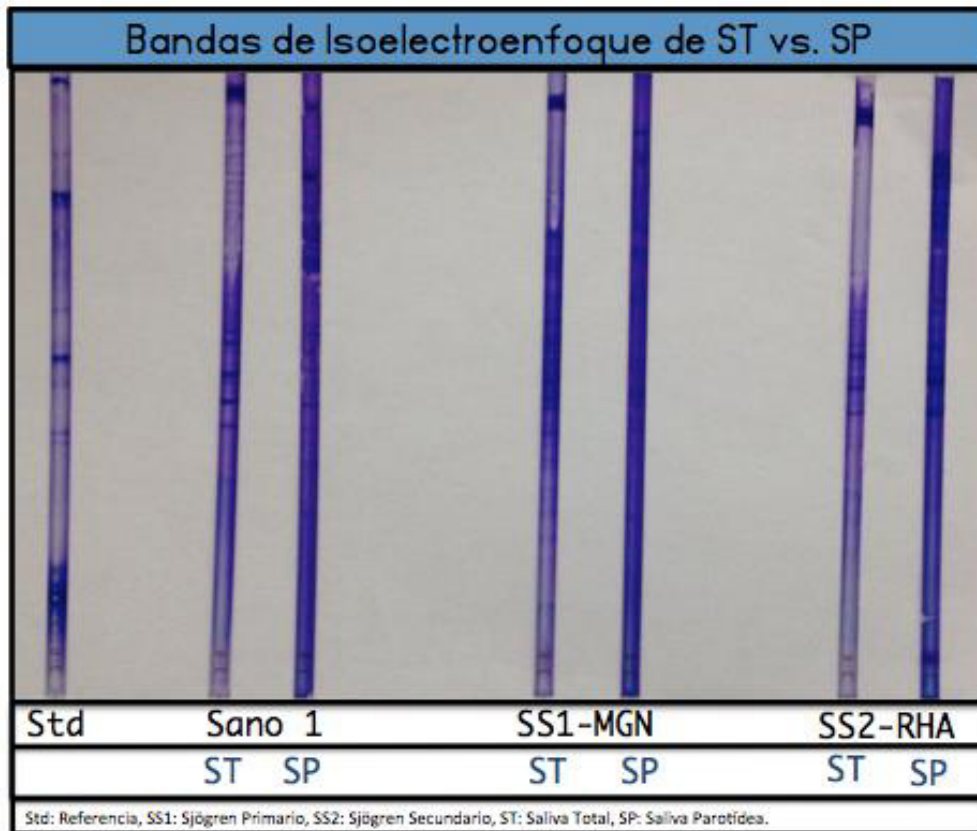
Gráfica de la Tabla 9.



En cuanto a los resultados obtenidos del análisis salival por Electroforesis de Primera Dimensión, los resultados fueron los siguientes:

Se realizaron los geles de IPG para saliva total y parotídea de todos los pacientes utilizando los parámetros del pH de los geles estandarizados que se evaluaron. Los resultados observados fueron que la presencia de la banda 4.2 de los geles de saliva parotídea y saliva total fue encontrada en 2 pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario, y en los pacientes sanos esta no fue encontrada.

Las siguientes imágenes muestran las tiras de dichos pacientes:



Discusión

En el conocimiento del autor, no hay ningún trabajo de investigación el cual correlacione los métodos diagnósticos más utilizados para el Síndrome de Sjögren como se realizó en este trabajo. Normalmente se estudian los métodos diagnósticos por separado o correlacionando dos de estos. Debido a esto, este trabajo arroja información bastante importante para la correlación entre estos métodos diagnósticos y su relevancia clínica en la práctica diaria. Dentro de las relaciones relevantes que se encontraron fueron las siguientes:

Asociaciones significativas fueron encontradas entre la duración de la enfermedad y ojos secos $p=0.034$ y entre la duración de la enfermedad y el rango del flujo salival en saliva total $p=0.021$. De igual manera, se encontraron asociaciones significativas entre el rango de flujo salival total y boca seca $p=0.008$, entre rango de flujo salival total y ojos secos $p=0.014$ y entre el rango de flujo salival total y dificultad para tragar $p=0.001$.

Para Aquoporina 5, no se encontraron asociaciones significantes, aunque la asociación entre Aquoporina 5 y la clasificación de la biopsia se acercaron a una significancia de $p=0.080$. La atrofia no fue significativamente asociado con boca seca o con el rango de flujo salival total. De igual manera la prueba de Schirmer no fue significativamente asociada con boca seca o con ojos secos. La clasificación de las biopsias no fueron asociadas significativamente con los anticuerpos. No se encontraron asociaciones significativas entre el tipo de Síndrome de Sjögren (primario o secundario) con boca seca, rango de flujo salival total, ojos secos, prueba de Schirmer ni con dificultad para tragar.

La importancia dada a la examinación histológica de la biopsia de la glándula salival menor en los criterios diagnósticos necesarios para el diagnóstico de SS, ha llevado a la utilización de la histología de dicha glándula salival en distintos ensayos clínicos. (Barone F, 2015) En un artículo de Barone F del 2015, menciona que el grado de focos mostrado en las biopsias ha sido validado como un índice histológico sobre la severdad del involucramiento de la glándula salival específicamente para los pacientes con SSP. Muchos otros artículos han correlacionado la presencia de altos grados de focos con índices de una actividad en la enfermedad sistémica. La presencia de focos más altos se ha correlacionado con daño acinar, presencia de serología anti-SSA/B y presencia de características extraglandulares específicas como el fenómeno de Raynaud,

vasculitis, agrandamiento de los nodos linfáticos y leucopenia. (Barone F, 2015) También mencionan que un grado de foco ≥ 1 también se ha correlacionado con serología RF positiva, altas concentraciones de ANA e IgG, presencia de queratoconjuntivitis sicca y bajos niveles de rangos de flujo salival total sin estimulación. (Barone F, 2015)

Comparando nuestra investigación con este artículo de Barone F del 2015, se obtuvieron resultados de un 31.0% de Grado 3 y 52.6% de Grado 4; un resultado positivo para un 83.6% y presencia de atrofia en un 31.9%. De igual manera que en un artículo del 2011 por Daniels TE, los resultados en esta investigación mostraron relaciones entre el Grado 3 y Grado 4 con serología positiva para RF (63.9%), altas concentraciones en ANA (69.1%), presencia de queratoconjuntivitis sicca (96.4%) y bajos niveles obtenidos en el rango de flujo salival total sin estimulación (82.1%). (Daniels TE, 2011) En otro artículo de Débora-Lima Pereira del 2014, presentan que los resultados obtenidos en su investigación mostró más del 50% de los casos que se evaluaron para anti-Ro y anti-La presentaron resultados negativos. Sin embargo, en 1/3 de estos casos se presentaron histológicamente focos linfocíticos compatibles con SS. Esta información revela que sin la biopsia de la glándula salival menor, un alto porcentaje permanecería sin diagnóstico o sin el conocimiento exacto de grado de severidad de la enfermedad. (Débora-Lima Pereira, 2014) Existe otro artículo de Maria Lida Santiago del 2015 en donde correlacionan los resultados de los anticuerpos con los de la biopsia de la glándula salival menor. El objetivo de este estudio era el de aportar información que definiera la utilidad de los anticuerpos en reemplazar a la biopsia para la clasificación de SSp, tomando como patrón oro la biopsia. Encontraron una asociación significativa de los anticuerpos anti Ro/SS-A, anti La/SS-B y del Factor Reumatoide. (Maria Lida Santiago, 2015) A diferencia de este estudio, en nuestra investigación sí se encontraron relaciones entre los resultados de los anticuerpos y la biopsia pero sin ser estadísticamente significativos ($p=1.08$), como se puede observar en la tabla 6 de resultados.

En el artículo de Bookman AA del 2011, evaluaron el rango de flujo salival tanto estimulada y no estimulada y la correlación de estas asociadas a los cambios patológicos en biopsias de glándula salival menor y con los cambios en el daño de superficie oral, duración de la enfermedad y severidad de los síntomas de los pacientes con Síndrome de Sjögren. Con un total de 32 pacientes, se les realizaron biopsias a todos los pacientes y evaluaron el rango de flujo salival con estimulación y sin estimulación. Se observó una asociación definitiva entre el flujo salival estimulada y el resultado de focos de biopsia de glándula salival menor, grado de fibrosis de la

biopsia y la duración de los síntomas de boca seca. En contraste, el flujo salival sin estimulación no fue asociado con fibrosis, atrofia o con la duración de los síntomas de boca seca. A diferencia de este estudio, en nuestra investigación sí se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre el rango del flujo salival total sin estimulación y la duración de la enfermedad ($p=0.021$), boca seca ($p=0.008$), ojos secos ($p=0.014$) y dificultad para tragar ($p=0.001$)

Conclusiones

Dentro de las conclusiones de este estudio podemos mencionar que el Síndrome de Sjögren (SS), principalmente el primario, es una enfermedad que conlleva un diagnóstico complejo el cual involucra distintas especialidades médicas las cuales tienen que trabajar de manera interdisciplinaria para poder obtener el diagnóstico definitivo. El área de odontología, específicamente la especialidad de Periodoncia, tiene una participación bastante activa en el proceso del diagnóstico y evolución de los pacientes con SS. Desde una evaluación inicial en la que se detecta una xerostomía o boca seca del paciente, sialometría, rango del flujo salival total, evaluación clínica de piezas ausentes, caries, etc. Dentro de las evaluaciones que se harían por parte del área de Periodoncia que son parte de los métodos diagnósticos que se requieren realizar para los pacientes con SS son: biopsia de glándula salival menor, rango del flujo salival total y cuestionarios de xerostomía. Los resultados de este estudio sugieren que la medida del rango del flujo salival total es un método no invasivo que puede utilizarse de manera efectiva para el diagnóstico, evaluación y monitoreo de los pacientes con SS. Importante mencionar que la biopsia de glándula salival menor sigue siendo uno de los métodos "gold standard" que se requieren en la mayoría de los casos para definir el grado de severidad de la enfermedad y poder dar un tratamiento específico o adecuada para los pacientes.

LITERATURA CITADA

Artículos en revistas:

al-Hashimi I. 2001. The management of Sjögren's syndrome in dental practice. J Am Dent Assoc. Oct;132(10):1409-1417.

Atkinson JC, Baum BJ. 2001. Salivary enhancement: current status and future therapies. J Dent Educ. Oct;65(10): 1096-101.

Baldini C, et al. 2008. Proteomic analysis of the saliva: a clue for understanding primary from secondary Sjögren's syndrome? Autoimmun Rev. Jan;7(3):185-91.

Barone F, Campos J, Bowman S, Fisher BA. 2015. The value of histopathological examination of salivary gland biopsies in diagnosis, prognosis and treatment of Sjögren's Syndrome. Swiss Med Wkly Sep 16;145:w14168.

Beeley JA, Kihoo KS. 1999. Salivary proteins in rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome: one dimensional and two-dimensional electrophoresis studies. Jun;20(7):1652-60.

Bookman AA y cols. 2011. Whole stimulated salivary flow: correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca. Arthritis Rheum. Jul;63(7):2014-20.

Caporali, et al. 2008. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. Arthritis Rheum. May 15;59(5):714-20.

Cassolato SF, Turnbull RS. 2003. Xerostomia: clinical aspects and treatment. Gerodontology. Dec;20(2):64-77.

Daniels TE y cols. 2011. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. Arthritis Rheum. Jul;63(7):2021-30.

Dawes C. 2008. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. J Am Dent Assoc. May;139 Suppl:18S-24S.

Débora-Lima Pereira y cols. 2014. Clinical and laboratorial profile and histological features on minor salivary glands from patients under investigation for Sjögren's syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. May 1;19 (3):e237-41.

Emmelin N. 1987. Nerve interactions in salivary glands. J Dent Res. Feb;66(2):509-17.

Eveson JW. 2008. Xerostomia. Periodontol 2000. 48:85-91.

Fleissig Y, et al. 2009. Different proteomic protein patterns in saliva of Sjögren's syndrome patients. Oral Dis. Jan;15(1):61-8.

Gallardo JM. 2008. Xerostomia: etiology, diagnosis and treatment. Rev Médica Inst Mex Seguro Soc. Feb;46(1):109-16.

Huan C-M. 2004. Comparative proteomic analysis of human whole saliva. Arch Oral Biol. Dec;49(12):951-62.

Isaaq HJ, Veenstra TD. 2007. The role of electrophoresis in disease biomarker discovery. Electrophoresis. Jun;28(12):1980-8.

Lawrence HP. 2002. Salivary markers of systemic disease: noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. J Can Dent Assoc. Mar;68(3):170-4.

Maria Lida Santiago y cols. 2015. Utilidad de los anticuerpos y de la biopsia de glándula salival menor en el estudio del complejo sicca en la práctica diaria. Reumatol Clin. 11(3):156-160.

Mathews SA., et al. 2008. oral manifestations of Sjögren's syndrome. J Dent Res. 2008 Apr;87(4):308-18.

Navazesh M, Kumar SKS. 2008. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *Mayo*;139 Suppl:35S-40S.

Navazesh M. 2003. How can oral health care providers determine if patients have dry mouth. *J Am Dent Assoc*. *Mayo*;134(5):613-620.

Seymour RA, Rudralingham M. 2008. Oral and dental adverse drug reactions. *Periodontol* 2000. 46:9-26.

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

Tarpley TM, et al. 1974. Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. *Jan*;37(1):64-74.

Vitali C, et al. 2002. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. *Jun*;61(6):554-8.

Libros:

Cabrera JMA, Casals MR, Carrasco MG. Síndrome de Sjögren. *Corporación para Investigaciones Biológicas*; 2001.

Internet:

Ramos Casals. Manuel. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas [Internet]. [cited 2013 Oct 11]. Available from:
http://books.google.com.mx/books/about/Enfermedades_autoinmunes_sist%C3%A9micas_y_r.htm?hl=es&id=oWWODJv9PzMC

RESUMEN BIOGRÁFICO

Paulina Lizeth Martínez Ramírez

Candidato para el Grado de

Maestro en Ciencias Odontológicas en el área de Periodoncia e Implantología Oral

Tesis: CORRELACIÓN ENTRE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 15 de Noviembre de 1988, hija de Víctor Francisco Martínez Rodríguez y Ma. Guadalupe Ramírez Quilantán.

Educación: Egresada de la Universidad de Monterrey, grado obtenido Médico Cirujano Dentista en 2012.

Experiencia Profesional: Práctica privada y actualmente residente del Posgrado de Periodoncia e Implantología Oral.