

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EXTRA CRITERIO EN BIOPSIAS DE  
GLÁNDULA SALIVAL MENOR EN PACIENTES CON SÍNDROME SECO**

**Por**

**CARMEN MAGDALENA GAMBOA ALONSO**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de  
SUBESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**Febrero 2021**

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EXTRA CRITERIO EN BIOPSIAS DE  
GLÁNDULA SALIVAL MENOR EN PACIENTES CON SÍNDROME SECO

Aprobación de Tesis:



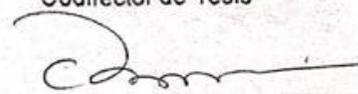
Dr. med. Janett Luzmila del Carmen Riega Torres

Director de Tesis



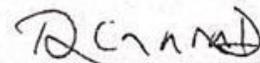
Dr. med. David Vega Morales

Codirector de Tesis



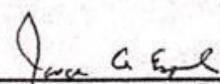
Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado



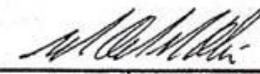
Dr. med. Dionicio A. Galarza Deigado

Jefe del Departamento de Reumatología



Dr. med. Jorge Antonio Esquivel Valerio

Coordinador de Investigación en Reumatología



Dr. med. Miguel Ángel Villarreal Alarcón

Jefe de Enseñanza de Posgrado en Reumatología

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco ante todo a Dios por no soltarme de su mano y permitirme alcanzar cuanta meta me he propuesto. A mi esposo por su amor y apoyo incondicional, por entenderme, por no dejar que me rinda y siempre mostrar interés en mis planes. A mi familia por su incansable esfuerzo en motivarme a ser mejor día con día y enseñarme a no darme por vencida. A mis maestros y compañeros por compartir conmigo sus enseñanzas y experiencias haciendo este camino mucho más fácil de recorrer.

También agradecer a la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Hospital “José Eleuterio González” que ha sido mi casa durante la carrera y me brindó la oportunidad de regresar a llevar a cabo la subespecialidad.

Gracias al Departamento de Reumatología, por recibirme, prepararme y formarme como subespecialista.

Gracias a mis pacientes que son el principal motor para seguirnos preparando.

Agradezco a mi directora de tesis, la Dra. med. Janett Riega por creer en mí y apoyar mis ideas, por ser guía, tutora y amiga en estos dos años, así como a mis co-directores el Dr. David Vega y la Dra. Brenda Vázquez quienes me han inspirado a siempre dar el extra.

## DEDICATORIA

A mi esposo, mi motor de todos los días para seguir avanzando y dando lo mejor de mí. A mi padres y hermano, mis modelos a seguir y con quienes comparto la misma profesión, les dedico ésta pequeña parte de mi formación en agradecimiento por enseñarme y compartir conmigo el amor a la medicina.

A mi hermana, la más lista de todos la cual escucha y da los mejores consejos, gracias por siempre estar.

A mis amigos en especial a Rafa que sé que siempre está intercediendo por nosotros allá arriba, un abrazo hasta el cielo.

## TABLA DE CONTENIDO

**Capítulo**  
**Página**

1. INTRODUCCIÓN . . . . .	1
1.1 Marco Teórico . . . . .	1
1.1.1 Síndrome seco . . . . .	1
1.2 Definición del Problema . . . . .	2
1.2.1 Síndrome de Sjögren primario. . . . .	2
1.2.2 Criterios de Clasificación de SSP. . . . .	3-4
1.2.3 Biopsia de Glándula salival menor en SSP. . . . .	4-5
2. ANTECEDENTES . . . . .	5-6
3. JUSTIFICACIÓN . . . . .	7
4. OBJETIVOS . . . . .	
4.1 Objetivo Primario . . . . .	8
4.2 Objetivos Secundarios . . . . .	8
5. MATERIALES Y MÉTODOS . . . . .	

5.1 Diseño . . . . .	9-10
5.2 Población . . . . .	9-10
5.2.1 Criterios de Inclusión . . . . .	10
5.2.2 Criterios de Exclusión . . . . .	10-11
5.2.3 Criterios de Eliminación . . . . .	11
5.3 Tamaño de la Muestra . . . . .	11-12
5.4 Metodología General . . . . .	12-13
5.5 Análisis Estadístico . . . . .	14
6. RESULTADOS . . . . .	
6.1 Sujetos Incluidos . . . . .	15
6.2 Características Demográficas y Clínicas . . . . .	15-16
6.3 Hallazgos histopatológicos en biopsia de glándula salival menor	17-18
6.4 Subanálisis de acuerdo a los resultados de la biopsia de glándula salival menor. . . . .	18-22
6.5 Curva de ROC: Tiempo de evolución con síntomas SICCA y diagnóstico de SSP, Análisis univariado y multivariado en relación al tiempo de evolución de síntomas sicca . . . . .	22-28
7. DISCUSIÓN . . . . .	29-31
8. CONCLUSIONES . . . . .	32
9. REFERENCIAS . . . . .	33-37
10. APÉNDICES . . . . .	38
APÉNDICE A.- HISTORIA CLÍNICA PARA VALORACIÓN DE SICCA	

HISTORIA CLÍNICA SICCA. . . . .	.39-42
APÉNDICE B.- PRUEBA DE SCHIRMER . . . . .	.43-44
APÉNDICE C.- PRUEBA DE FLUJOMETRÍA SALIVAL. . . . .	45-46
11. RESÚMEN BIOGRÁFICO . . . . .	47

## LISTA DE TABLAS

### Tabla Página

1. Características demográficas de pacientes con SICCA. . . . .	16
2. Características demográficas de pacientes con SICCA y SSP. . . . .	16.
3. Datos clínicos y serológicos de pacientes con SICCA y SSP. . . . .	17
4. Comparación de hallazgos histopatológicos en pacientes con SSP y sicca . . . . . .	18
5. Datos demográficos en SSP con biopsia positiva, SSP con biopsia negativa y SICCA. . . . .	19
6. Datos clínicos y serológicos en pacientes con SSPB+, SSPB- y SICCA. . .	20
7. Hallazgos histopatológicos en pacientes con SSPB+, SSPB- Y SICCA. . .	21
8. Criterios de Clasificación de acuerdo al estado de la Biopsia de glándula salival . . . . .	21
9. Asociación entre hallazgos histopatológicos y flujometría salival con datos clínicos, serológicos e histopatológicos. . . . .	22

10. Datos demográficos de los pacientes con SICCA de acuerdo al tiempo de evolución de síntomas . . . . .	.24-25
11. Hallazgos histopatológicos de pacientes de la cohorte SICCA de acuerdo a la duración de los síntomas. . . . .	25
12. Análisis univariado. . . . .	.26
13. Análisis multivariado. . . . .	.27

## LISTA DE FIGURAS

**Figura**  
**Página**

1. Curva de ROC –Asociación entre tiempo de evolución de los síntomas y el diagnóstico de SSP . . . . . 23
2. Análisis univariado. . . . . 27
3. Análisis multivariado . . . . . 28

## NOMENCLATURA

%	Porcentaje
≥	Igual o mayor a
>	Mayor a
<	Menor a
ACR	American Colleague of Rheumatology
ACR-EULAR	American Colleague of Rheumatology-European League Association of Rheumatology
AECG	America-European Consensus Group
ANA	Anticuerpos antinucleares
AR	Artritis Reumatoide
AUC	Área bajo la curva
EULAR	European League Against Rheumatism
FR	Factor Reumatoide
Ig	Inmunoglobulina
IgG4	Inmunoglobulina G4
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
mm	Milímetros

OR	Razón de momios
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
SICCA	Síndrome seco
SICCA2	Sjogren´s International collaborative Clinical Alliance
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia humana
SS	Síndrome de Sjögren
SSF	Sjögren´s Syndrome Foundation
SSP	Síndrome de Sjögren primario
SSPB+	Síndrome de Sjögren primario con biopsia positiva
SSPB-	Síndrome de Sjögren primario con biopsia negativa
RIQ	Rango intercuartil

## RESUMEN

Carmen Magdalena Gamboa Alonso

Febrero 2020

Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Medicina

**Título del Estudio:** HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EXTRA  
CRITERIO EN BIOPSIAS DE GLÁNDULA SALIVAL MENOR EN PACIENTES  
CON SÍNDROME SECO

**Número de Páginas:** 47

**Candidato para el Grado de  
Sub-Especialidad en Reumatología e  
Inmunología Clínica**

**Área de Estudio:** Reumatología

**Propósito y Método del Estudio:** El síndrome seco (SICCA) se caracteriza por síntomas de sequedad oral y ocular. Algunos pacientes se clasifican como Síndrome de Sjögren (SS). Dentro del abordaje diagnóstico para SS primario se estudian criterios clínicos, serológicos e histopatológicos ( $\geq 1$  foco linfocitario/4mm<sup>2</sup>). Existen parámetros extra-criterio en la biopsia de glándula salival menor (BGSM) que podrían aportar información diagnóstica y pronóstica. Se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional en el Hospital Universitario "José Eleuterio González" durante Septiembre 2015 - 2019.

Se estudiaron pacientes con SSP con biopsia positiva, SSP con biopsia negativa y sicca. Variables de distribución normal: media y desviación estándar, T de student, ANOVA, Chi cuadrada. Variables distribución anormal: mediana y rangos, Kruskal-Wallis y U Mann Whitney. Se realizó regresión logística para hallazgos histopatológicos y su asociación con características clínicas y serológicas.

**Contribuciones y Conclusiones:** Se incluyeron 116 pacientes con sicca, 97 (83.62%) cumplieron criterios diagnóstico de SSP; 78 tenían una biopsia positiva (SSPB+) y 19 una biopsia negativa (SSPB-). Diecinueve pacientes no cumplieron con criterios de SSP (SICCA).

Los pacientes con SSPB+ tenían más síntomas orales severos y serología positiva más alta para Anti-Ro, Anti-La y ANAs. Se encontraron más lóbulos en el grupo SICCA y más sialoadenitis y focos linfocitarios en el grupo SSPB+.

La presencia de focos linfocitarios continúa siendo el mejor marcador diagnóstico y pronóstico en el SS, asociado a perfiles clínicos más severos.

La edad avanzada se asoció a infiltración adiposa y atrofia en las BGSM de los pacientes con sicca. Los pacientes con más de 15 meses con síntomas tenían mayor infiltrado linfocítico en biopsias y perfiles clínicos más severos.

## **CAPÍTULO 1**

### **INTRODUCCIÓN**

#### **1.1 Marco Teórico**

##### **1.1.1 Síndrome seco**

El síndrome seco (SICCA) se caracteriza por la presencia de síntomas de sequedad principalmente oral y ocular, los cuales puede ocurrir secundario a enfermedades, medicamentos, traumatismo, exposición ambiental, entre otros. El SICCA relacionado a enfermedades autoinmunes ocurre principalmente por el Síndrome de Sjögren (SS) el cual puede ser primario o secundario asociado a alguna otra patología autoinmune entre ellas Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis reumatoide (AR) siendo las más frecuentes.

## 1.2 Definición del problema

### 1.2.1 Síndrome de Sjögren primario

El Síndrome de Sjögren primario (SSP) es una enfermedad crónica sistémica autoinmune que se caracteriza por síntomas que resultan de hiposecreción glandular (xerostomía, xeroftalmia), la presencia de autoanticuerpos e infiltrado linfocítico en glándulas salivales, lacrimales y otras glándulas exocrinas.

Pueden presentarse otras manifestaciones extraglandulares como artralgias, artritis, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, vasculitis, nefritis intersticial, esplenomegalia, miositis, alteraciones de la vía aérea, adenopatías entre otras.

Dentro del abordaje diagnóstico se incluyen manifestaciones clínicas, autoanticuerpos e histopatología.

Existen pocos estudios en donde se documenten todos los componentes de la enfermedad (clínico, serológico, histopatológico). Por este motivo se han realizado grupos como el SICCA (Sjogren's International collaborative Clinical Alliance) con el fin de detectar pacientes con diagnóstico o sospecha de SS para la elaboración de criterios de clasificación que nos ayuden a mejorar el abordaje diagnóstico, terapéutico y pronóstico en estos pacientes.

## 1.2.2 Criterios de Clasificación de SSP

Es la enfermedad autoinmune con más criterios diagnósticos propuestos a través del tiempo debido a la complejidad para realizar un diagnóstico acertado y oportuno. Se han establecido criterios por el America-European Consensus Group (AECG) 2002 y el American Colleague of Rheumatology (ACR) 2012.

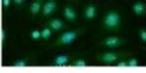
Tabla 1 y 2

**Tabla 1.** Criterios de clasificación de síndrome de Sjögren EU-USA 2002. Diagnóstico: 4 de 6 criterios, y que incluyan anti-Ro/La o biopsia labial positiva

Síntomas oculares	Signos oculares	Anticuerpos
Sequedad diaria > 3 meses Sensación de arenilla Uso de lágrimas artificiales	Test de Schirmer < 5 mm/5 min Rosa de Bengala > 4 Van Bijsterveld (fluoresceína o verde Lisamina)	Anti-Ro y/o anti-La: positivos
Síntomas orales	Función salival alterada	Biopsia salival
Sequedad diaria > 3 meses Parotidomegalia Precisa beber para deglutir alimentos secos	Flujo salival no estimulado < 1,5 ml/15 min Sialografía parotídea con sialectasias Gammagrafía salival: captación, concentración, o secreción retrasada	>1 foco (50 linfocitos/4 mm <sup>2</sup> tejido glandular)

Tabla 2. Criterios de clasificación por el ACR 2012

### Criterios de Clasificación - "ACR" [2 de 3]

Objetivo	Sialoadenitis linfocitaria focal  Focal score >1	Anti-Ro - Anti-La 
	Test de Schirmer o Tinción con verde de lisamina 	 <1,5 ml in 15 min
Subjetivo		

ACR classification criteria for SS: a data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. Arthritis Care Res 2012;64:475-87.

Posteriormente en el 2016 se modificaron y agregaron criterios, requiriendo la positividad serológica o histopatológica para clasificarse como SSP. Tabla 3

Tabla 3. Criterios ACER-EULAR 2016 para el diagnóstico de Sjögren.

**Nuevos Criterios en Clasificación del Síndrome de Sjögren**  
Propuesta Colaborativa Internacional

Criterios de inclusión	
1. Por lo menos un síntoma ocular u oral de resequeidad definido por el cuestionario de resequeidad de criterios AECG	
2. O la sospecha de Síndrome de Sjögren por el índice ESSDAI ( al menos un dominio con un punto positivo)	
Criterios	
1. Puntaje de foco $\geq 1$ .....	3
2. Anti-Ro/SSA positivo.....	3
3. Tinción ocular evaluada por OSS $\geq 5$ o van Bijsterveld $\geq 4$ .....	1
4. Prueba de Schirmer-I $\leq 5$ mm/5min.....	1
5. Flujo salival no estimulado $\leq 0.1$ ml/min.....	1
	<b>Total 9 puntos</b>
Reglas	
Síndrome Sjögren: $\geq 4$ puntos	

### 1.2.3 Biopsia de Glándula salival menor en SSP

La biopsia de glándula salival es considerada el estándar de oro para la clasificación de SSP, presentando una sensibilidad y especificidad  $>80\%$  consistiendo en la presencia de agregados densos (focos) en más de 50 células mononucleares (predominio linfocitos) en una localización periductal o perivascular.

Se han realizado modificaciones a través del tiempo, actualmente se ha establecido que se considera foco score a la presencia de  $>1$  foco en  $4\text{mm}^2$ .

## **CAPÍTULO 2**

### **ANTECEDENTES**

El uso de la biopsia como herramienta diagnóstica para SSP fue descrito por primera vez en 1970 por Waterhouse Chilsom y Mason. Más adelante se desarrollaron los criterios de clasificación AECG 2002, ACR 2012 y ACR-EULAR 2016, en ésta última se requiere una biopsia de glándula salival (foco score  $\geq 1$  en  $4\text{mm}^2$ ) y/o anticuerpos anti-Ro positivos para hacer el diagnóstico de SSP.

Otros datos relevantes que aporta la biopsia de glándula salival menor aparte del foco score son el tamaño del foco, número de lóbulos, grado de sialodinitis y la presencia o ausencia de atrofia, infiltración adiposa, dilatación ductal, centros germinales y lesiones linfoepiteliales.

La toma de muestra y la interpretación de la misma es variable y requiere de métodos de estandarización para su aplicabilidad y reproducibilidad.

Se realizó un consenso entre un grupo de expertos (reumatólogos, patólogos, odontólogos) para la revisión de criterios en la interpretación y toma de biopsias de glándulas salivales en 2016. Los puntos revisados incluían cantidad de tejido

requerido, identificación de sialoadenitis linfocítica focal, cálculo del número de focos, identificación de centros germinales, estudio del área de infiltrado leucocitario, etc.

La biopsia que se ha asociado con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de cambios estructurales por SS es la submandibular sin embargo por el alto número de complicaciones y la necesidad de anestesia general no se realiza con tanta frecuencia. Dentro las biopsias de glándula salival mayor por ser una biopsia de gran tamaño, se corre el riesgo de desarrollar fístulas, es por eso que se prefiere la toma de biopsia en glándula salival menor la cual se ha asociado con menor tasa de complicaciones y un alto rendimiento diagnóstico.

El foco score en 4mm<sup>2</sup> en las biopsias de glándula salival continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de SSP sin embargo consideramos que el resto de la información que aporta la biopsia brinda un panorama amplio del estado clínico y pronóstico del paciente.

Se realizó este estudio con la intención de documentar las manifestaciones extra criterio en las biopsias de glándula salival en pacientes con SICCA con la intención de buscar otros parámetros que aporte la biopsia diagnósticos y pronósticos de la enfermedad.

A su vez se realizó un análisis para ver la asociación del tiempo de duración de los síntomas de SICCA con los resultados clínicos, serológicos e histopatológicos.

## **CAPÍTULO 3**

### **JUSTIFICACIÓN**

El SS es una enfermedad que requiere abordaje clínico, serológico e histopatológico para realizar el diagnóstico.

Se ha observado gran variabilidad en la interpretación de las biopsias de glándula salival.

Con el fin de optimizar la información obtenida de las biopsias de glándula salival menor en pacientes con SICCA, se pretende estandarizar su interpretación y buscar de manera intencionada datos que aporten mayor información diagnóstica y del pronóstico de la enfermedad.

## **CAPÍTULO 4**

### **OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo Primario**

- Reportar las alteraciones extra-criterio en biopsias de glándula salival menor en pacientes con SICCA.

#### **4.2 Objetivos Secundarios**

- Estandarizar la interpretación de biopsias de glándula salival menor según las recomendaciones propuestas por el comité European League Against Rheumatism (EULAR) 2016 en medida de lo posible.
- Correlación de hallazgos clínicos con hallazgos histopatológicos en pacientes con SICCA.
- Correlación de hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos con el tiempo de evolución de los síntomas.

## **CAPÍTULO 5**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **5.1 Diseño**

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional utilizando la cohorte SICCA de la consulta de Reumatología /#12 del Hospital Universitario "José Eleuterio González" durante el periodo comprendido de Septiembre 2015 a Septiembre 2019.

Los pacientes incluidos fueron seleccionados de manera activa por tres vías 1. Referidos de oftalmología por ojo seco, 2. Referidos de Odontología por boca seca 3. Referidos de la consulta de Reumatología por sospecha de SS.

Se aplicó un cuestionario evaluando datos demográficos. Se realizó la prueba de Schirmer sin anestesia y la medición de flujo salival según los protocolos establecidos en otros estudios.

Se documentó la serología de Anticuerpos antinucleares (ANA), Anti-Ro (anti-SS/A), Anti-La (anti-SS/B) y Factor Reumatoide tres serotipos.

A todos los pacientes se les realizó una biopsia de glándula salival menor y se analizó e interpretó por 2 patólogos certificados incluyendo número de lóbulos y focos y la presencia/ausencia de atrofia, infiltrado adiposo, centros germinales y dilatación ductal.

Se clasificaron a los pacientes en SICCA y SSP de acuerdo a los criterios de clasificación AECG 2002. Los pacientes con la información completa para clasificarse de acuerdo a los criterios ACR 2012 y ACR-EULAR 2016 también fueron documentados.

## **5.2 Población**

### 5.2.1 Criterios de Inclusión:

- Se incluyeron pacientes >18 años de edad con síntomas de sicca con una duración mayor a 3 meses, que tuvieran una historia clínica /cuestionario completo, test de Schirmer y medición de flujometría salival en 15 minutos; serología (ANA, FR, AntiRo/AntiLa) y la interpretación de la biopsia de glándula salival menor.

### 5.2.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con Sjögren secundario

- Historia previa de radioterapia de cabeza y cuello
- Hepatitis C activa (confirmada por PCR)
- Síndrome de Inmunodeficiencia humana (SIDA)
- Sarcoidosis
- Amiloidosis
- Enfermedad de injerto contra huésped
- Enfermedad relacionada con IgG4
- Pacientes que estuvieran en tratamiento con drogas anticolinérgicas al momento de realizar las pruebas objetivas de hipofunción salival y/o sequedad ocular

### 5.2.3 Criterios de Eliminación:

- Expediente clínico incompleto.
- Calidad de biopsia de glándula salival menor inadecuada.

## 5.3 Tamaño de la Muestra

Se utilizó la fórmula de estimación de proporción para una población infinita:

$$n = \frac{Z^2 * p * q}{d^2}$$

Tamaño del universo- 60 pacientes con SS

Heterogeneidad-50%

Margen de error: 5%

Nivel de confianza 95%

Número de pacientes necesarios: 51 pacientes

#### **5.4 Metodología General**

Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron seleccionados de manera activa por tres medios: referidos de oftalmología por xeroftalmia, referidos de odontología por xerostomía y referidos de consulta de Reumatología por sospecha clínica de SS.

Se aplicó un cuestionario evaluando datos demográficos como género, edad, comorbilidades, medicamentos de uso diario así como una historia clínica evaluando síntomas sicca y manifestaciones glandulares y extraglandulares y tiempo de evolución de los síntomas en meses.

Se realizó la prueba de Schirmer sin anestesia y la medición de flujo salival.

Se documentaron los resultados de anticuerpos: ANAs, Anti-Ro (anti-SS/A), Anti-La (anti-SS/B) y FR tres serotipos.

Se realizó una biopsia de glándula salival menor por médicos de Reumatología (Residentes, Reumatólogos certificados) y se envió a patología para su interpretación solicitando la información antes descrita brindada por 2 patólogos certificados incluyendo número de lóbulos y focos y la presencia/ausencia de atrofia, infiltrado adiposo, centros germinales y dilatación ductal.

Definición de variables de biopsia de glándula salival menor:

- Focos score: 50 células (agregados de células mononucleares- linfocitos, células plasmáticas e histiocitos) en un campo de 4mm<sup>2</sup>
- Dilatación ductal: agrandamiento del lumen del ducto con revestimiento y aumento del epitelio.
- Adiposis: reemplazo de parénquima normal por adipocitos.
- Centros germinales: infiltrados de células inflamatorias mononucleares (>50 células) exhibiendo una zona oscura densa y una zona más ligera y epitelio de glándula salival normal.

El diagnóstico de SSP se realizó de acuerdo a los criterios AECG 2002 debido a que no todos los sujetos contaban con tinción ocular para la aplicación de los criterios ACR 2012 y ACR-EULAR 2016.

El proyecto fue sometido y aprobado por los comités de ética e investigación de la Subdirección de Investigación de nuestra institución, bajo el número de registro RE20-00003.

## 5.5 Análisis Estadístico

Se estratificaron las variables de acuerdo a su distribución en normal y no normal. Para las variables de distribución normal se utilizó media y desviación estándar, T de student (continuas), ANOVA y Chi cuadrada (categóricas). Para las variables no normales se utilizó mediana y rangos intercuartiles, Kruskal-Wallis y U Mann Whitney

Se realizó una Curva de ROC para definir tiempo de duración de los síntomas y el diagnóstico de SSP.

Se utilizaron modelos de regresión logística binaria para buscar asociación entre hallazgos histopatológicos con datos demográficos, clínicos y serológicos. También se analizó tiempo de evolución de los síntomas y su asociación con características clínicas, serológicas e histopatológicas.

Se consideró una p estadísticamente significativa  $<0.05$ . Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS versión 20.

## **CAPÍTULO 6**

### **RESULTADOS**

#### **6.1 Sujetos Incluidos**

Se evaluaron un total de 174 pacientes en la cohorte SICCA de Reumatología de Septiembre 2015 a Septiembre 2019. Ciento dieciséis pacientes tenían un expediente clínico completo: 97 (83.62%) cumplieron criterios y 19 (16.38%) no cumplieron criterios AECG 2002 para clasificarse como SSP.

De los 58 pacientes excluidos 37 (63.79%) no contaban con un expediente clínico completo, 15 (25.86%) no contaban con una biopsia de glándula salival adecuada y 6 (10.34%) no contaban con la serología completa.

#### **6.2 Características Demográficas y Clínicas**

Se incluyeron 116 pacientes con una edad media al diagnóstico de 53.33 (DE 12.43) y una edad media de inicio de los síntomas de sicca de 48.4 (DE 13.11) al; 112 (96.6%) eran mujeres. Tabla 1

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con SICCA

	n=116
<b>Mujer</b>	112 (96.6%)
<b>Edad al diagnóstico (DE)</b>	53.33 (12.43)
<b>Edad de inicio de los síntomas (DE)</b>	48.4 (13.11)
<b>Meses de inicio de los síntomas al diagnóstico, mediana (RIQ)</b>	36 (12-84)

Se separó al grupo de acuerdo a si cumplían o no criterios de clasificación AECG 2002 de SSP en SICCA 19 (16.38%) y SSP 97 (83.62%). No hubo una diferencia en género, edad y tiempo de evolución de los síntomas al comparar ambos grupos. Tabla 2

Tabla 2. Características demográficas de pacientes con SICCA y SSP

	SSP	Rango/%	Sicca	Rango /%	p
	n=97		n=19		
Mujer	94 (96.9%)		18 (94.7%)		0.65
Edad al diagnóstico (DE)	53.79 (11.92)	(23-83)	51 (14.93)	(20-77)	0.37
Edad de inicio de los síntomas (DE)	48.52 (12.87)	(18-76)	47.79 (DE 14.6)	(20-77)	0.83
Meses de inicio de los síntomas al diagnóstico, mediana (RIQ)	36	(12-36-84)	12	(12-12-60)	0.11

Dentro de los parámetros clínicos y serológicos hubo una diferencia significativa en la prueba de Schirmer y flujometría salival en pacientes que se clasificaron como SSP ( $p < 0.05$ ). Los pacientes con SSP tenían más positividad para Anti-Ro, Anti-La y FR serotipos IgA e IgG. A su vez los pacientes con SSP tuvieron más síntomas orales severos como de galleta salada y ahogamiento así como involucro renal. Tabla 3

Tabla 3. Datos clínicos y serológicos de pacientes con SICCA y SSP

	SSP	Rango/%	Sicca	Rango /%	p
	n=97		n=19		
<b>Objetivo</b>					
Schirmer Ojo derecho	0	(0-0-4.5)	10	(5-10-20)	<0.05
Schirmer Ojo izquierdo	4	(1-4-11.5)	14	(5-14-25)	<0.05
Schirmer Positivo	81 (83.5%)		6 (31.6%)		
Flujo salival <1.5 ml/15 minutos	0.6	(0.2-0.6-1.2)	1.8	(1-1.8-3)	<0.05
Flujo salival disminuido	86 (88.7%)		8 (42.1%)		<0.05
<b>Serología</b>					
AntiRo	29.3	(3.03-29.3-102.95)	1.41	(0-1.41-2.5)	<0.05
AntiRo positivo	55 (56.7%)		0		
AntiLa	3.44	(2.14-3.44-9.94)	0	(0-0-4.85)	<0.05
AntiLa positivo	19 (19.6%)		0		
ANAs (>1:320)	59 (60.8%)	0	9 (47.4%)	0	
FR IgG	6.8	(3.36-6.8-11.61)	0	(0-0-10.56)	<0.05
FR IgM	18.39	(7.49-18.39-93.97)	15.31	(10-15.31-51.24)	0.65
FR IgA	11.2	(4.03-11.2-33.75)	3.27	(0-3.27-10.92)	<0.05
FR Positivo	48 (49.5%)		6 (31.6%)		
<b>Sintomatología</b>					
Síntomas orales	90 (92.8%)		13 (68.4%)		<0.05
Síntomas oculares	91 (93.8%)		17 (89.5%)		0.49
Galleta salada	66 (68%)		7 (36.8%)		<0.05
Ahogamiento	55 (56.7%)		5 (26.3%)		<0.05
Parotidomegalia	23 (23.7%)		3 (15.3%)		0.45
Artralgia	65 (67%)		14 (73.7%)		0.57
Artritis	22 (22.7%)		10 (52.6%)		<0.05
Fatiga	71 (73.2%)		16 (84.2%)		0.31
Mialgia	58 (59.8%)		7 (36.8%)		0.06
Raynaud	9 (9.3%)		4 (21.1%)		0.14
Involucro cutáneo	40 (41.2%)		6 (31.6%)		0.43
Craurosis	28 (28.9%)		6 (31.6%)		0.81
Involucro pulmonar	13 (13.4%)		1 (5.3%)		0.32
Involucro neurológico	44 (45.4%)		7 (36.8%)		0.49
Involucro hematológico	4 (4.1%)		1 (5.3%)		0.82
Involucro renal	36 (37.1%)		1 (5.3%)		<0.05

### 6.3 Hallazgos histopatológicos en biopsia de glándula salival menor

Dentro de los hallazgos histopatológicos los pacientes con SICCA tenían mayor número de lóbulos y los pacientes con SSP más sialoadenitis y focos con una mediana de 2 (RIQ 1-4). No hubo diferencia en la presencia de atrofia, infiltración adiposa o dilatación ductal. Tabla 4

Tabla 4. Comparación de hallazgos histopatológicos en pacientes con SSP y sicca

	SSP	Rango/%	Sicca	Rango /%	p
<b>Biopsia de glándula salival menor</b>					
Biopsia					
Lobulos	9	(6-9-14)	16	(8-16-26)	<0.05
Focos	2	(1-2-4)	0		<0.05
Atrofia	29 (29.9%)		3 (15.8%)		0.21
Infiltración adiposa	27 (27.8%)		2 (10.5%)		0.11
Dilatación ductal	17 (17.5%)		7 (36.8%)		0.06
Sialoadenitis					
Bajo	43 (44.3%)		16 (84.2%)		<0.05
Moderado	34 (35.1%)		0		
Severo	16 (16.5%)		0		
Negativo	4 (4.1%)		3 (15.8%)		

#### 6.4 Subanálisis de acuerdo a los resultados de la biopsia de glándula salival menor

De los 116 pacientes, 78 (67.24%) pacientes que fueron clasificados como SSP con biopsia positiva ( $\geq 1$  foco/4mm) (SSPB+), 19 (16.37%) pacientes con SSP tenían una biopsia negativa (SSPB-) y 19 (16.37%) pacientes con SICCA tenían una biopsia negativa.

Se compararon los pacientes con SSPB+ vs SSPB-, SSPB+ vs SICCA y los tres grupos.

Dentro de los datos demográficos no hubo diferencia en género y edad en los tres grupos sin embargo los pacientes con SSPB- eran más jóvenes al momento del diagnóstico. El tiempo de evolución de los síntomas fue menor en pacientes con SSPB-vs SSPB+, sin embargo no fue estadísticamente significativo. Tabla 5

Tabla 5. Datos demográficos en SSP con biopsia positiva, SSP con biopsia negativa y SICCA

	SSP Biopsia + n=79	Rango/%	SSP Biopsia - n=19	Rango /%	SICCA n=19	Rango	p (b+/b-)	p (b+/sicca)	p 3 (KW)
Demográficos									
Mujer	76 (97.4%)		18 (94.7%)		18 (94.7%)		0.54	0.54	0.78
Edad al diagnóstico (DE)	54.86 (DE 11.55)	(28-83)	49.42 (DE 12.73)	(23-69)	51 (14.93)	(20-77)	0.56	0.09	0.16
Edad de inicio de los síntomas (DE)	49.21 (DE: 12.56)	(18-76)	45.68 (DE 14.08)	(22-68)	47.79 (DE 14.6)	(20-77)	0.33	0.49	0.56
Meses de inicio de los síntomas al diagnóstico, mediana (RIQ)	39	(24-39-96)	12	(12-12-60)	12	(12-12-60)	0.09	0.06	0.06

Al evaluar la prueba de Schirmer <5mm en 5 minutos encontramos que hubo mayor alteración en los pacientes clasificados con SSPB+ y SSPB- vs SICCA y una flujometría salival disminuida en el grupo de SSPB+. Tabla 6

En serología se encontraron unos títulos más altos para antiRo y la presencia de ANAS en SSPB+ vs SSPB- y sicca, y la presencia de antiRo/La en SSPB+ vs sicca. Los títulos de IgG e IgM para FR fueron más altos en el grupo de SSPB+ y los títulos de IgA en el grupo SSPB-. En general el FR se encontró más frecuentemente positivo en pacientes con SSPB-, sin significancia estadística. Tabla 6

Dentro de los síntomas la presencia de ahogamiento fue mayor en el grupo SSPB+ vs SSPB-; los síntomas orales, galleta salada, ahogamiento y mialgias fueron más frecuentes en el grupo SSPB+ en comparación al grupo SICCA y la artritis fue más frecuente en el grupo SICCA vs SSPB+ y SSPB-. Tabla 6

Tabla 6. Datos clínicos y serológicos en pacientes con SSPB+, SSPB- y SICCA.

	SSPB+	Rango/%	SSPB-	Rango /%	SICCA	Rango	(b+/b-)	(b+/sicca)	3 (KW)
<b>Objetivo</b>									
Schirmer Ojo derecho	0	(0-0-5)	0	(0-0-4)	10	(5-10-20)	0.95	<0.05	<0.05
Schirmer Ojo izquierdo	4	(1-4-12)	4	(1-4-10)	14	(5-14-25)	0.53	<0.05	<0.05
Schirmer Positivo	64 (82.1%)		17 (89.5%)		6 (31.6%)		0.44	<0.05	<0.05
Flujo salival <1.5 ml/15 minutos	0.5	(0.2-0.5-1.3)	0.75	(0.5-0.75-1)	1.8	(1-1.8-3)	0.93	<0.05	<0.05
Flujo salival disminuido	68 (87.2%)		18 (94.7%)		8 (42.1%)		0.35	<0.05	<0.05
<b>Serología</b>									
AntiRo	51.75	(3.37-51.75-112.63)	20.4	(1.38-20.4-54.23)	1.41	(0-1.41-2.5)	<0.05	<0.05	<0.05
AntiRo positivo	46 (59%)		9 (47.4%)		0		0.36	<0.05	<0.05
AntiLa	3.7	(2.2-3.7-14-8)	3	(0-3-5.6)	0	(0-0-4.85)	0.09	<0.05	<0.05
AntiLa positivo	17 (21%)		2 (10.5%)		0				
ANAs (>1:320)	52 (66.7%)		7 (36.8%)		9 (47.4%)	0	<0.05	0.43	0.06
FR IgG	6.89	(3.48-6.89-11.9)	4.3	(2.3-4.3-9.37)	0	(0-0-10.56)	0.24	<0.05	<0.005
FR IgM	18.55	(6.08-18.55-93.05)	13.18	(8.9-13.18-9.84)	15.31	(10-15.31-51.24)	0.95	0.68	0.9
FR IgA	11.05	(3.95-11.05-36.56)	12.42	(5.24-12.42-27.51)	3.27	(0-3.27-10.92)	0.96	<0.05	<0.05
FR Positivo	38 (48.7%)		10 (52.6%)		6 (31.6%)		0.76	0.18	0.35

	SSP Biopsia +	%	SSP Biopsia -	%	SICCA	%	(b+/b-)	(b+/sicca)	3 (KW)
<b>Sintomatología</b>									
Síntomas orales	72 (92.3%)		18 (94.7%)		13 (68.4%)		0.72	<0.05	<0.05
Síntomas oculares	73 (93.6 %)		18 (94.7%)		17 (89.5%)		0.85	0.54	0.78
Galleta salada	56 (71.8%)		10 (52.6%)		7 (36.8%)		0.11	<0.05	<0.05
Ahogamiento	48 (61.5%)		7 (36.8%)		5 (26.3%)		<0.05	<0.05	<0.05
Parotidomegalia	21 (26.9%)		2 (10.5%)		3 (15.3%)		0.13	0.32	0.23
Artralgia	51 (65.4%)		14 (73.7%)		14 (73.7%)		0.49	0.49	0.67
Artritis	18 (23.1%)		2 (21.1%)		10 (52.6%)		0.85	<0.05	<0.05
Fatiga	56 (71.8%)		15 (78.9%)		16 (84.2%)		0.53	0.27	0.49
Mialgia	48 (61.5%)		10 (52.5%)		7 (36-8%)		0.48	0.05	0.15
Raynaud	7 (9%)		2 (10.5%)		4 (21.1%)		0.84	0.14	0.33
Involucro cutáneo	32 (41%)		8 (42.1%)		6 (31.6%)		0.93	0.45	0.73
Craurosis	23 (29.5%)		5 (26.3%)		6 (31.6%)		0.79	0.86	0.94
Involucro pulmonar	12 (15.4%)		1 (5.3%)		1 (5.3%)		0.25	0.25	0.29
Involucro neurológico	33 (42.3%)		11 (57.9%)		7 (36.8%)		0.22	0.67	0.38
Involucro hematológico	3 (3.8%)		1 (5.3%)		1 (5.3%)		0.78	0.78	0.94
Involucro renal	33 (42.3%)		3 (15.8%)		1 (5.3%)		<0.05	<0.05	<0.05

Dentro de los hallazgos histopatológicos se encontró mayor número de lóbulos en el grupo SICCA, 16 (RIQ 8-26),  $p < 0.05$ . La mediana de focos en el grupo de SSPB + fue de 3 (IQ1-4). La presencia de sialoadenitis fue más frecuente en el grupo de SSPB+ con significancia estadística y la infiltración adiposa y atrofia en SSPB-, sin significancia estadística. La presencia de dilatación ductal fue estadísticamente más frecuente en el grupo SSPB+ vs negativa, pero menos frecuente que en el grupo sicca. La sialoadenitis moderada se reportó de manera más frecuente en el grupo SSPB+. Tabla 7

Tabla 7. Hallazgos histopatológicos en pacientes con SSPB+, SSPB- Y SICCA.

	SSPB+	Rango/%	SSPB-	Rango /%	SICCA	Rango	(b+/b-)	(b+/sicca)	3 (KW)
<b>Biopsia de glándula salival menor</b>									
Biopsia									
Lobulos	10	(7-10-14.25)	7	(5-7-14.5)	16	(8-16-26)	0.39	<0.05	<0.05
Focos	3	(1-3-4)	0	0	0		<0.05	<0.05	<0.05
Atrofia	23 (29.5%)		6 (31.6%)		3 (15.8%)		0.86	0.23	0.45
Infiltración adiposa	19 (24.4%)		8 (42.1%)		2 (10.5%)		0.12	0.19	0.08
Dilatación ductal	17 (21.8%)		0		7 (36.8%)		<0.05	0.18	<0.05
Sialoadenitis									
Bajo	28 (35.9%)		15 (78.9%)		16 (84.2%)		<0.05	<0.05	<0.05
Moderado	34 (43.6%)		0		0				
Severo	16 (20.5%)		0		0				
Negativo	0		4 (21.1%)		3 (15.8%)				

Dentro de los criterios de clasificación todos los clasificados como SSP cumplían los criterios 2002 seguidos por los criterios 2016, 93.6%. Tabla 8

Tabla 8. Criterios de Clasificación de acuerdo al estado de la Biopsia de glándula salival

	SSPB+	Rango/%	SSPB-	Rango /%	SICCA	Rango	(b+/b-)	(b+/sicca)	3 (KW)
<b>Criterios SSP</b>									
2002 Criterios	78 (100%)		19 (100%)		0		1	<0.05	<0.05
2012 Criterios	68 (87.2%)		5 (26.3%)		0		<0.05	<0.05	<0.05
2016 Criterios	73 (93.6%)		9 (47.4%)		0		<0.05	<0.05	<0.05

Al realizar asociaciones entre hallazgos histopatológicos, serológicos y clínica se encontró que a mayor edad, mayor infiltración adiposa y atrofia, una serología positiva para Anti-Ro se asoció a un flujo salival disminuido y la presencia de infiltración adiposa, atrofia y dilatación ductal se asociaron entre sí. Tabla 9

Tabla 9. Asociación entre hallazgos histopatológicos y flujometría salival con datos clínicos, serológicos e histopatológicos.

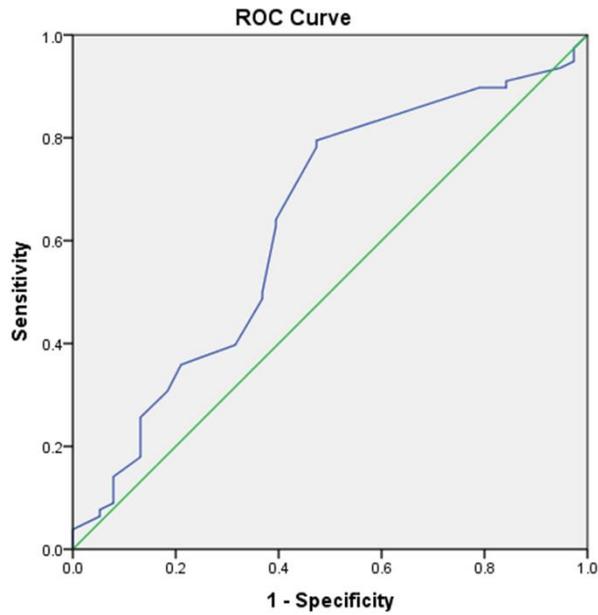
	Infiltración adiposa		Atrofia		Dilatación ductal		Flujo salival	
	OR	IC	OR	IC	OR	IC	OR	IC
Edad	1.13	(1.07-1.19)	1.1	(1.05-1.15)	1.01	(0.98-1.05)	0.99	(0.96-1.03)
Síntomas orales	4.48	(0.56-36.06)	2.26	(0.47-10.81)	1.49	(0.31-7.24)	2.1	(0.58-7.57)
Síntomas oculares	2.45	(0.29-20.8)	0.35	(0.08-1.49)	0.4	(0.09-1.82)	1.48	(0.28-7.81)
Schirmer anormal	2.52	(0.79-7.98)	2.16	(0.74-6.27)	1	(0.35-2.82)	1.53	(0.55-4.22)
Flujo salival disminuido	1.17	(0.39-3.5)	0.6	(0.22-1.61)	0.27	(0.1-0.76)	NA	NA
AntiRo positivo	0.6	(0.25-1.41)	0.97	(0.43-2.19)	0.6	(0.24-1.51)	2.9	(1.05-8.07)
Factor Reumatoide +	1.59	(0.68-3.7)	1.21	(0.54-2.74)	1.19	(0.48-2.93)	1.67	(0.64-4.37)
Lóbulos	0.91	(0.84-0.98)	0.94	(0.88-1.01)	1.04	(0.99-1.1)	1.01	(0.95-1.08)
Atrofia	13.89	(5.13-37.57)	NA	NA	3.6	(1.4-9.23)	0.6	(0.22-1.61)
Dilatación ductal	2.74	(1.05-7.14)	3.6	(1.4-9.23)	NA	NA	0.27	(0.1-0.76)
Infiltración adiposa	NA	NA	13.89	(5.13-37.57)	2.74	(1.05-7.14)	1.17	(0.39-3.5)
Focos	0.99	(0.87-1.13)	0.87	(0.31-2.44)	1.03	(0.91-1.18)	1.34	(1.01-1.78)

### 6.5 Curva de ROC: Tiempo de evolución con síntomas SICCA y diagnóstico de SSP.

Se realizó una Curva de ROC para buscar el tiempo más sensible y específico de presentar síntomas SICCA y su relación el diagnóstico de SSP.

La temporalidad más sensible y específica fue de 15 meses con 79.5% y 53% respectivamente. Área bajo la curva de 0.63. Figura 1

Figura 1. Curva de ROC –Asociación entre tiempo de evolución de los síntomas y el diagnóstico de SSP



Diagonal segments are produced by ties.

Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.633	.057	.020	.522	.745

	Sensibilidad	1- Especificidad
11.5 meses	0.897	0.789
15 meses	0.795	0.474
33 meses	0.628	0.395

Los pacientes en el grupo de más de 15 meses con SICCA presentaron mayor alteración en el estudio de Schirmer y flujometría salival, así como la presencia de anti-La, así como mayor sequedad ocular, galleta salada e involucro renal. Tabla 10

Tabla 10. Datos demográficos de los pacientes con SICCA de acuerdo al tiempo de evolución de síntomas

	SICCA <15 meses	Rango/%	SICCA >15 meses	Rango /%	p
	n= 36		n= 80		
<b>Demográficos</b>					
Mujer	34 (94.4%)		78 (97.5%)		0.4
Edad al diagnóstico (DE)	51.22 (13.72)		54.28 (11.78)	(22-83)	0.22
Edad de inicio de los síntomas (DE)	50.75 (13.74)		47.34 (12.76)	(18-71)	0.2
Meses de inicio de los síntomas al diagnóstico, mediana (RIQ)	12 (6-12)		60	(36-108)	<0.05
<b>Objetivo</b>					
Schirmer Ojo derecho	5	(0-10)	0	(0-4)	
Schirmer Ojo izquierdo	8	(3.25-14-75)	4	(1-12)	
Schirmer Positivo	22 (61.1%)		65 (81.3%)		<0.05
Flujo salival <1.5 ml/15 minutos	1	(0.5-1.75)	0.73	(0.33-1.28)	
Flujo salival disminuido	24 (66.7%)		70 (87.5%)		<0.05
<b>Serología</b>					
AntiRo	4.66	(1.39-57.39)	23.38	(2.3-87.98)	
AntiRo positivo	15 (41.7%)		40 (50%)		0.41
AntiLa	3	(1.58-5.82)	3.6	(1.99-9.72)	
AntiLa positivo	4 (11.1%)		15 (18.8%)		<0.05
ANAs (>1:320)	17 (47.2%)		51 (64.6%)	0	0.15
FR IgG	5.54	(0-10.35)	6.53	(2.99-11.74)	
FR IgM	27.31	(13.85-174.83)	13.85	(4.72-61.84)	
FR IgA	0	0	8.92	(3.27-33.5)	
FR Positivo	20 (55.6%)		34 (42.5%)		0.19

	SICCA <15 meses	Rango/%	SICCA >15 meses	Rango /%	p
<b>Sintomatología</b>					
Síntomas orales	32 (88.9%)		71 (88.8)		0.98
Síntomas oculares	30 (83.3%)		78 (97.5%)		<0.05
Galleta salada	17 (47.2%)		56 (70%)		<0.05
Ahogamiento	14 (38.9%)		46 (57.5%)		0.06
Parotidomegalia	9 (25%)		17 (21.3%)		0.65
Artralgia	22 (61.1%)		57 (71.3%)		0.28
Artritis	9 (25%)		23 (28.7%)		0.68
Fatiga	28 (77.8%)		59 (73.8%)		0.64
Mialgia	18 (50%)		47 (58.8%)		0.38
Raynaud	6 (16.7%)		7 (8.8%)		0.21
Involucro cutáneo	10 (27.8%)		36 (45%)		0.08
Craurosis	10 (27.8%)		24 (30%)		0.81
Involucro pulmonar	2 (5.6%)		12 (15%)		0.15
Involucro neurológico	12 (33.3%)		39 (48.8%)		0.12
Involucro hematológico	3 (3.8%)		2 (2.5%)		0.15
Involucro renal	5 (13.9%)		32 (40%)		<0.05

Se compararon los hallazgos histopatológicos encontrando que en los pacientes >15 meses había menos lóbulos, más focos y más sialoadenitis, sin diferencias en otros hallazgos extra-criterio. Tabla 11

Tabla 11. Hallazgos histopatológicos de pacientes de la cohorte SICCA de acuerdo a la duración de los síntomas

	SICCA <15 meses	Rango/%	SICCA >15 meses	Rango /%	p
<b>Biopsia de glándula salival menor</b>					
Biopsia					
Lobulos	14	(8.25-18.75)	9	(6-15)	0.04
Focos	0	(0-2)	1	(1-4)	<0.05
Atrofia	16 (44.4%)		62 (77.5%)		
Infiltración adiposa	20 (55.6%)		18 (22.5%)		
Dilatación ductal	8 (22.2%)		24 (30%)		0.39
Sialoadenitis	9 (25%)		20 (25%)		1
Bajo	11 (30.6%)		13 (16.3%)		0.08
Moderado	31 (86.2%)		77 (96.25%)		<0.05
Severo	19 (52.8%)		39 (48.7%)		
Negativo	10 (27.8%)		24 (30%)		
	2 (5.6%)		14 (17.5%)		
	5 (13.8%)		3 (3.8%)		

Al realizar el análisis univariado en el grupo de pacientes con más de 15 meses con síntomas de SICCA se encontró mayor riesgo de una prueba de Schirmer

alterada, flujo salival disminuido, focos linfocitarios, síntomas de sequedad ocular y galleta salada así como una relación invertida en el número de lóbulos.

Tabla 12

En el análisis multivariado el flujo salival disminuido y los síntomas oculares permanecieron con asociación positiva. Tabla 13

Tabla 12. Análisis univariado

Factores	Límite inferior	Límite superior	Razón de momios
Test de Schirmer	1.15	6.61	2.76
Flujo salival disminuido	1.34	9.13	3.5
AntiRo +	0.63	3.1	1.4
FR +	0.27	1.31	0.59
Lóbulos	0.87	0.97	0.92
Atrofia	0.6	3.76	1.5
Infiltración adiposa	0.4	2.48	1
Dilatación ductal	0.18	1.11	0.44
Focos	1	1.45	1.21
Síntomas orales	0.28	3.44	0.99
Síntomas oculares	1.49	40.81	7.8
Galleta salada	1.16	5.87	2.61
Ahogamiento	0.95	4.75	2.12
Parotidomegalia	0.32	2.04	0.81

Figura 2. Análisis univariado

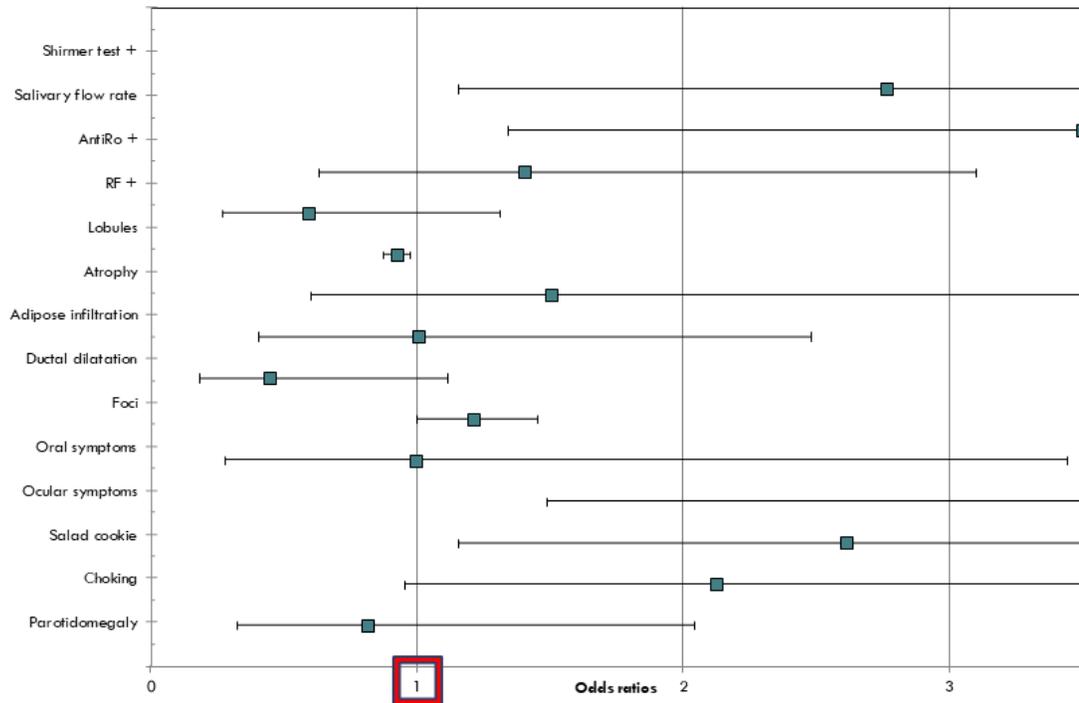
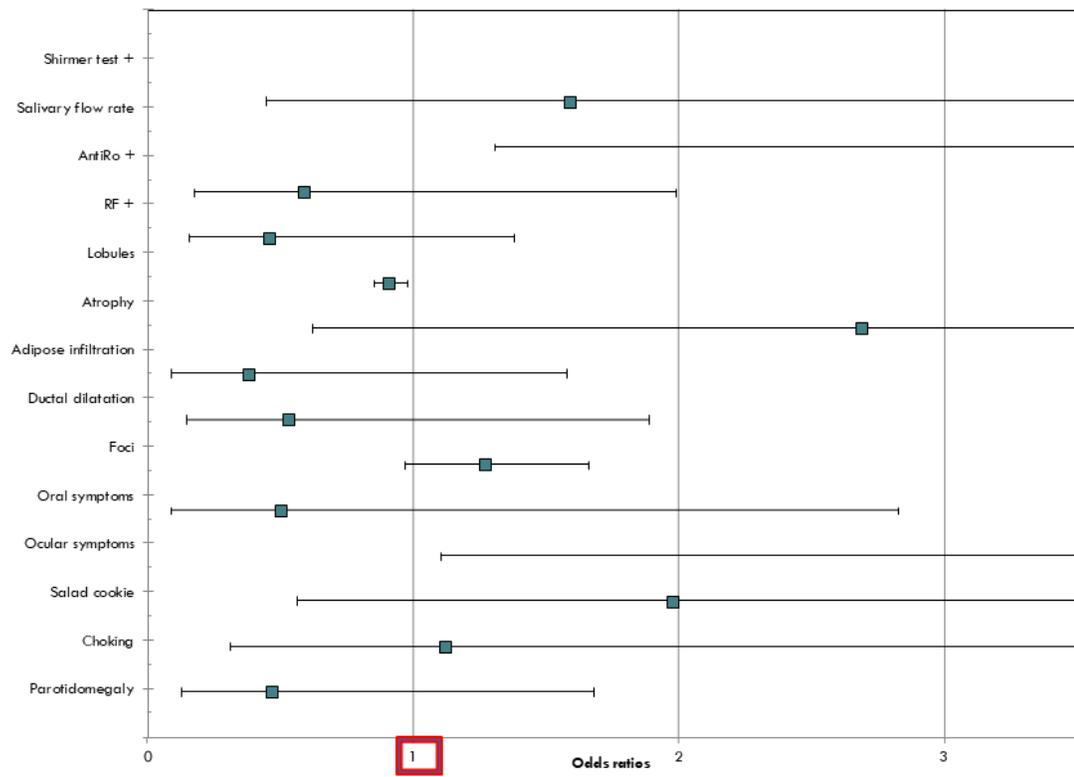


Tabla 13. Análisis multivariado

Factores	Límite inferior	Límite superior	Razón de momios
Test de Schirmer	0.45	5.57	1.59
Flujo salival disminuido	1.31	18.15	4.88
AntiRo +	0.18	1.99	0.59
FR +	0.16	1.38	0.46
Lóbulos	0.85	0.98	0.91
Atrofia	0.62	11.62	2.69
Infiltración adiposa	0.09	1.58	0.38
Dilatación ductal	0.15	1.89	0.53
Focos	0.97	1.66	1.27
Síntomas orales	0.09	2.83	0.5
Síntomas oculares	1.11	107.4	10.9
Galleta salada	0.56	7.05	1.98
Ahogamiento	0.31	4.05	1.12
Parotidomegalia	0.13	1.68	0.47

Figura 3. Análisis multivariado



## **CAPÍTULO 7**

### **DISCUSIÓN**

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad que afecta las glándulas exocrinas causando síntomas de sequedad principalmente oral y ocular. El conjunto de signos y síntomas, perfil serológico, y cambios histopatológicos en la biopsia de glándula salival en pacientes con SICCA establecen la clasificación y diagnóstico de SSP. El número de pacientes que se clasificaron como SSP de acuerdo a los criterios AECG 2002 en nuestra cohorte fueron 97 (83.62%).

La presencia de un foco linfocitario en 4 mm<sup>2</sup> se considera el marcador histopatológico más sensible y específico para clasificar a los pacientes con SSP. Al estudiar éste y otros hallazgos histopatológicos extra-criterio en nuestra cohorte confirmamos este resultado, encontrando que el resto de los hallazgos extra-criterio reportados y estudiados en la literatura (atrofia, infiltración adiposa, dilatación ductal) no son característicos ni incrementan el rendimiento diagnóstico y pronóstico de la biopsia de glándula salival menor en SSP.

Los hallazgos como atrofia e infiltración adiposa se han reportado con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada; mismos resultados que se documentaron en nuestra cohorte. La presencia de atrofia, infiltración adiposa y dilatación ductal se vieron relacionadas entre sí, disminuyendo la relevancia en su hallazgo.

Las alteraciones histopatológicas relacionadas a infiltración linfocítica se han considerado uno de los criterios con mayor relación al tiempo de evolución de los síntomas de SICCA.

En nuestro estudio éstos hallazgos se observaron con mayor frecuencia en pacientes que tenían más de 15 meses de evolución con los síntomas. Después de 15 meses de evolución con síntomas de sicca los hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos fueron mayores, más frecuentes y severos, con mayor riesgo de presentar una prueba de Schirmer anormal (OR 2.76; CI 1.15-6.61), flujometría salival disminuida (OR 3.5; 1.34-9.13), mayor número de focos linfocitarios (OR 1.21; 1-1.45), síntomas oculares (OR 7.8; 1.49-40.81) y síntomas orales severos (OR 2.61; 1.16-5.87).

Las cohortes que se utilizaron para la elaboración de los criterios de clasificación AECG 2002, ACR 2012 y ACR-EULAR 2016 incluyeron pacientes con un tiempo de evolución de síntomas de SICCA mayor a 3 meses, con una media de 5 años en la mayoría de ellos. En nuestro estudio la mediana de tiempo de evolución de síntomas SICCA fue menor, con una mediana de 36 meses (RIQ 12-84).

La meta del grupo Sjögren´s Syndrome Foundation (SSF) es precisamente intentar reducir el tiempo al diagnóstico de pacientes con SSP, sin embargo los criterios diagnósticos que se utilizan están relacionados con el tiempo de evolución de la enfermedad; consideramos que los resultados en nuestro estudio nos permiten definir de mejor manera el tiempo en el que se pueden ir

observando estos cambios y tratar de realizar un diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad.

Hasta el momento no se ha demostrado una respuesta terapéutica eficiente y curativa de la enfermedad, sin embargo inmunomoduladores e inmunosupresores han demostrado retrasar la progresión y severidad sintomática. Deducimos con nuestros resultados que esta falta de respuesta al tratamiento es debido a que el diagnóstico de SSP se realiza en etapas tardías por lo que sugerimos interpretar los hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos tomando en cuenta el tiempo de evolución de los síntomas y ser más flexibles al momento de clasificar, diagnosticar y realizar intervenciones terapéuticas con el fin de optimizar el tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad.

El uso del set de criterios de clasificación debe ser matizado y éstos deben ser interpretados en relación al tiempo de evolución de los síntomas.

## **CAPÍTULO 8**

### **CONCLUSIONES**

La presencia de un foco linfocitario  $\geq 1 /4\text{mm}^2$  continúa siendo el mejor marcador diagnóstico y pronóstico en el SSP, asociado a perfiles clínicos más severos.

Otros hallazgos histopatológicos no fueron relevantes para diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

El tiempo de evolución de los síntomas juega un rol fundamental en los hallazgos clínicos e histopatológicos de los pacientes con SICCA y deben considerarse al momento de aplicar los criterios de clasificación de la enfermedad.

Los perfiles clínicos están en directa relación con el tiempo de evolución de la enfermedad.

## CAPÍTULO 9

### REFERENCIAS

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, 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* 61:554–558. <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.554>
2. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al (2012) American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:475–487. <https://doi.org/10.1002/acr.21591>
3. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al (2017) 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 69:35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>
4. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM (2000) Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 29:296–304. <https://doi.org/10.1016/s0049->

0172(00)80016-5

5. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M (2001) Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *J oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol* 30:1–6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2001.300101.x>
6. Leehan KM, Pezant NP, Rasmussen A, et al (2017) Fatty infiltration of the minor salivary glands is a selective feature of aging but not Sjögren's syndrome. *Autoimmunity* 50:451–457. <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1385776>
7. Shiboski CH, Baer AN, Shiboski SC, et al (2018) Natural History and Predictors of Progression to Sjögren's Syndrome Among Participants of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70:284–294. <https://doi.org/10.1002/acr.23264>
8. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, et al (2012) Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:911–918. <https://doi.org/10.1002/acr.21610>
9. Senchyna M, Wax MB (2008) Quantitative assessment of tear production: A review of methods and utility in dry eye drug discovery. *J Ocul Biol Dis Infor* 1:1–6. <https://doi.org/10.1007/s12177-008-9006-2>
10. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, et al (2017) Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's

syndrome. *Ann Rheum Dis* 76:1161–1168.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210448>

11. Fox RI (2017) Standardisation of labial salivary gland biopsies in Sjogren's syndrome: Importance for the practicing rheumatologist. *Ann. Rheum. Dis.* 76:1159–1160
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X (2012) Primary Sjögren syndrome. *BMJ* 345:. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3821>
13. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM (1986) Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 61:22–25
14. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, et al (2007) Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 46:1359–1362.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem079>
15. Kontny E, Lewandowska-Poluch A, Chmielińska M, Olesińska M (2018) Subgroups of Sjögren's syndrome patients categorised by serological profiles: clinical and immunological characteristics. *Reumatologia* 56:346–353. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.80711>
16. Kuryata O, Lysunets T, Karavanska I, Semenov V (2020) Duration till diagnosis and clinical profile of Sjögren's syndrome: Data from real clinical practice in a single-center cohort. *Egypt Rheumatol* 42:41–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejr.2019.05.003>

17. Pereira D-L, Vilela V-S, Dos Santos T-C-R-B, Pires F-R (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* 19:e237-41. <https://doi.org/10.4317/medoral.19486>
18. Douglas L (2018) Facilitating timely diagnosis of Sjögren's syndrome. *BDJ Team* 5:18026. <https://doi.org/10.1038/bdjteam.2018.26>
19. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, et al (2013) Autoantibodies Present before Symptom Onset in Primary Sjögren Syndrome. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 310:1854–1855
20. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng W-F, et al (2018) How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 1:102–112
21. Santiago ML, Seisededos MR, Garcia Salinas RN, et al (2015) Usefulness of Antibodies and Minor Salivary Gland Biopsy in the Study of Sicca Syndrome in Daily Clinical Practice. *Reumatol Clínica (English Ed)* 11:156–160. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2014.06.007>
22. Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M (2018) Phenotyping Sjögren's syndrome: towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 1:198–209
23. Baer AN, DeMarco MMA, Shiboski SC, et al (2015) The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key

phenotypic features of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 74:1557–1561. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206683>

24. Monsalve DM, Anaya J-M (2020) With Minor Salivary Gland Biopsy in Sjögren Syndrome, Is a Negative Result Possible? *J. Rheumatol.* 47:310–312
25. Jonsson R, Kroneld U, Bäckman K, et al (1993) Progression of sialadenitis in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 32:578–581. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/32.7.578>
26. Masaki Y, Sugai S (2004) Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun. Rev.* 3:175–182
27. SSF Launches 5- Year Breakthrough Goal! <http://info.sjogrens.org/conquering-sjogrens/bid/90514/ssf-launches-5-year-breakthrough-goal>. Accessed 2 Jul 2020

## APÉNDICES

## APENDICE A

### HISTORIA CLÍNICA PARA VALORACIÓN DE SICCA

# APENDICE A

## INSTRUMENTO PARA VALORACIÓN DE SICCA

**FICHA DE IDENTIFICACION** FECHA: 6/08/19

NOMBRE: Martha Rosalva Montemayor Elizondo

ORIGEN: Montevideo / Montevideo OCUPACION: ama de casa

CLAVE: \_\_\_\_\_ REGISTRO (AR) \_\_\_\_\_

DX: Ansiedad de pánico

MEDICO: DR. Miriam TELEFONO: 8103381755

GENERO: F PESO: 59.5 TALLA: 1.61 IMC: \_\_\_\_\_

EDAD DX: \_\_\_\_\_ EDAD INICIO: \_\_\_\_\_ DURACION ENFERM (meses): 60 E  
octubre 2018

**ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES**

ENF. ENDOCRINAS: Madre hipertension

ENF. CARDIACAS: negada

ENF. REUMATICAS: negada

ENF. ONCOLOGICAS: negada

ENF. HEMATOLOGICAS: negada

ALERGIAS: negada

**ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS**

ENF. ENDOCRINAS: \_\_\_\_\_

ENF. CARDIACAS: \_\_\_\_\_

ENF. REUMATICAS: \_\_\_\_\_

ENF. ONCOLOGICAS: \_\_\_\_\_

ENF. HEMATOLOGICAS: \_\_\_\_\_

ALERGIAS: negada

**ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS**

TABAQUISMO

SI:  / PASIVO: \_\_\_\_\_ (Quién?) \_\_\_\_\_

NEGADO: \_\_\_\_\_

SUSPENDIDO: haber fumado 20 años (suspendido hace 10 años)

PAQUETES AÑO: 6 cigarrillos diarios

ALCOHOLISMO: negado

OTRO: negado

**EXPLORACION FISICA**

1. Sintomas oculares (por lo menos uno de los siguientes)

- Todos los días, persistentes, ojos secos molestos por más de tres meses.
- Sensación recurrente de arena o grava en los ojos.
- El uso de sustitutos de lágrimas más de tres veces por día.

2. Los síntomas orales (por lo menos uno de los siguientes síntomas)

- Sensación diaria de sequedad en la boca por más de tres meses.
- Inflamación de las Glándulas salivales recurrente o persistente en la edad adulta.
- Necesidad de beber líquidos con frecuencia a la ayuda para tragar alimentos secos.

GALLETAS SALADAS \_\_\_\_\_ CHOKING \_\_\_\_\_ PAROTIDOMEGALIA \_\_\_\_\_

ARTRALGIAS \_\_\_\_\_ ARTRITIS \_\_\_\_\_ FATIGA \_\_\_\_\_

FENOMENO DE RAYNAUD \_\_\_\_\_

INVOLUCRO DE PIEL sequedad \_\_\_\_\_ CRAUROSIS \_\_\_\_\_

MANIFESTACIONES PULMONARES \_\_\_\_\_

INVOLUCRO DE NERVIOS PERIFERICOS \_\_\_\_\_

HEMATOLOGICO: \_\_\_\_\_

ONCOLOGICO: \_\_\_\_\_

INVOLUCRO RENAL: \_\_\_\_\_

ENDOCRINO: \_\_\_\_\_

GASTROINTESTINAL: \_\_\_\_\_

SISTEMA CARDIOVASCULAR: \_\_\_\_\_

Schirmer → Schirmer OD 5 Schirmer OI 7

OSS → OSS OD 5 OSS OI 7

UWS 2002 0.6 (ml/15 min)

UWS 2015 \_\_\_\_\_ (ml/min)

**BIOPSIA GSM**

FECHA \_\_\_\_\_ Focos \_\_\_\_\_ Chisholm y Mason \_\_\_\_\_ inflamación \_\_\_\_\_

atrofia \_\_\_\_\_ aquaporine 5 \_\_\_\_\_

β2-MGB Saliva Total \_\_\_\_\_ β2-MGB Suero \_\_\_\_\_

OTRO REPORTE: \_\_\_\_\_

**ANTICUERPOS Y SEROLOGIA**

ANTI-RO/SSA \_\_\_\_\_ titulo \_\_\_\_\_ ANA y FR \_\_\_\_\_ SSA o SSB \_\_\_\_\_

ANTI-LA/SSB \_\_\_\_\_ titulo \_\_\_\_\_

ANA \_\_\_\_\_ titulo \_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_

FR IgG \_\_\_\_\_ Titulo \_\_\_\_\_

FR IgM \_\_\_\_\_ Titulo \_\_\_\_\_

FR IgA \_\_\_\_\_ Titulo \_\_\_\_\_

VSG \_\_\_\_\_ ( / / ) \_\_\_\_\_ ( / / ) \_\_\_\_\_ ( / / )

PCR \_\_\_\_\_ ( / / ) \_\_\_\_\_ ( / / ) \_\_\_\_\_ ( / / )

**TRATAMIENTO**

TX OFTALMOLOGICO

*desconoce*

TX VS XEROSTOMIA

*desconoce*

TX INMUNOMODULADOR (DMADs o BIOLÓGICO)

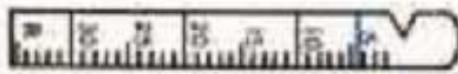
USO DE OTROS MEDICAMENTOS

APENDICE B

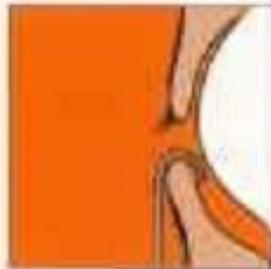
PRUEBA DE SCHIRMER

## APENDICE B

### PRUEBA DE SCHIRMER



SCHIRMER TEST



#### Results



LAGRIMAS INSUFICIENTES



BAJA PRODUCCION DE LAGRIMAS



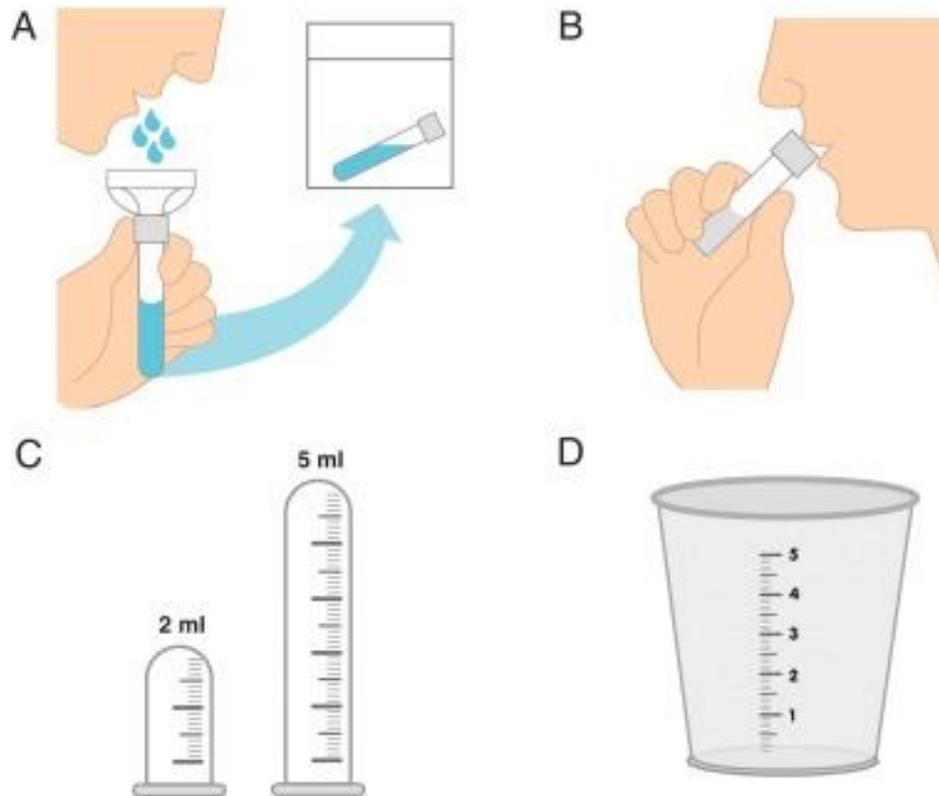
MEDICION NORMAL

APENDICE C

PRUEBA DE FLUJOMETRÍA SALIVAL

## APENDICE C

### PRUEBA DE FLUJOMETRÍA SALIVAL



## **RESUMEN BIOGRÁFICO**

Carmen Magdalena Gamboa Alonso

Candidata para el Grado de

Subespecialidad en Reumatología e Inmunología Clínica

Tesis: **HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EXTRA CRITERIO EN BIOPSIAS DE GLÁNDULA SALIVAL MENOR EN PACIENTES CON SÍNDROME SECO**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

### Biografía:

Nacida en Monterrey, Nuevo León el 30 diciembre de 1989, hija de Isidro Gamboa Cázares y Teresa Alonso Castillo

### Educación:

Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2013.

### Experiencia Profesional:

Internado rotatorio de pregrado en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de 2010-2013. Médico pasante en servicio social en investigación en el Departamento de Hematología de la Facultad de Medicina de 2013-2014. Médico residente de Medicina Interna en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Mugerza Alta Especialidad de la Universidad de Monterrey durante el periodo 2015-2019. Actualmente residente de la subespecialidad de Reumatología e Inmunología Clínica en el Hospital Universitario.