

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

*"DIFERENCIAS EN LA PRESENTACION DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN
PACIENTES CON SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO VS SECUNDARIO"*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGIA

PRESENTA:

DRA. BERENICE LÓPEZ GONZÁLEZ

TUTOR:

DRA. MAYRA EDITH MEJÍA ÁVILA

CO-TUTOR:

DRA. IVETTE BUENDIA ROLDAN



México, Distrito Federal, Agosto de 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE NEUMOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

DRA. MAYRA MEJÍA ÁVILA

JEFE DEL SERVICIO CLINICO DE ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

***Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y a la Universidad Nacional
Autónoma de México, por la riqueza de sus docentes y pacientes.***

Con admiración y respeto, gracias!

INDICE

	PAGINA
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
I. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	7
II. JUSTIFICACION	9
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
IV. OBJETIVO GENERAL	10
V. OBJETIVOS ESPECIFICOS	10
VI. HIPOTESIS	10
VII. MATERIAL Y METODOS	11
VIII. ASPECTOS ETICOS	17
IX. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	18
X. RESULTADOS	19
XI. DISCUSIÓN	22
XII. CONCLUSION	23
XIII. LIMITACIONES	24
XIV. REFERENCIAS	25

ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES USADAS EN EL TEXTO

Síndrome de Sjögren Primario	SSp
Síndrome de Sjögren Secundario	SSs
Tomografía computada de alta resolución	TCAR
Lavado bronquioloalveolar	LBA
Presión sistólica de la arteria pulmonar	PSAP
Porcentaje del valor predicho	%VP
Anticuerpos antinucleares	ANA
Pruebas de función respiratoria	PFR
Capacidad vital forzada	FVC (por sus siglas en inglés)
Volumen espiratorio forzado del 1 segundo	VEF1 (por sus siglas en inglés)
Difusión pulmonar de monóxido de carbono	DLCO (por sus siglas en inglés)
Capacidad pulmonar total	TLC (por sus siglas en inglés)
Neumonía intersticial usual	NIU
Neumonía intersticial no específica	NINE
Neumonía intersticial linfoidea	NIL
Bronquiolitis respiratoria	BR
Hipertensión pulmonar	HP

RESUMEN

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica con inflamación sistémica que afecta tejidos exocrinos y extraglandulares. Se clasifica en primaria (si ocurre sola) o secundaria en asociación con otra enfermedad autoinmune. El involucro pulmonar representa una de las alteraciones sistémicas más comunes en el síndrome de sjögren primario (pSS), esta asociación representa uno de los factores relacionados a mal pronóstico en la entidad.

Al ser el INER un centro de referencia e identificar EPI secundaria a síndrome de sjögren primario y secundario, es de nuestro interés conocer el comportamiento de la cohorte de pacientes del servicio clínico de enfermedades intersticiales, hasta el momento no se ha estudiado en ambas cohortes si existen diferencias clínicas, en mecánica respiratoria o en datos tomográficos que requieran diferentes terapéuticas, tampoco conocemos el pronóstico de estos pacientes de acuerdo a los patrones tomográficos o histológicos, ni la respuesta a los tratamientos actualmente indicados. La importancia de conocer a fondo las características generales de estas cohortes, permitirá optimizar los tratamientos y seguimiento de los pacientes en el Instituto.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal tomando los datos de expedientes clínicos al momento del diagnóstico en el INER de la cohorte de EPID secundaria a SSp y SSs, posteriormente se revisaron las TCAR del sistema Magic web para determinar los patrones tomográficos y se revisaron las biopsias que se hayan realizado en estos pacientes en su abordaje diagnóstico para determinar el patrón histológico de cada caso. Una vez completada la información, se realizó un análisis univariado y comparar ambos grupos pSS y sSS.

Resultados: se identificaron un total de 104 pacientes egresados con diagnóstico de síndrome de Sjögren del 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013, de los cuales 14 fueron excluidos por no contar con expediente completo. Se analizó la información de 90 pacientes, 55 pacientes de Síndrome de Sjögren primario y 35 pacientes de síndrome de Sjögren secundario. Únicamente hubo diferencia significativa al comparar el género, siendo más frecuentemente afectadas las mujeres, como se ha descrito antes. Parece haber tendencia a la mejoría de las pruebas de función respiratoria al comparar las pruebas de función respiratoria la año de diagnóstico.

Conclusiones: No hubo diferencia significativamente estadística en patrones tomográficos y pruebas funcionales al comparar ambos grupos. Es probable que haya mejoría en las pruebas de función respiratoria de los pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario después de instaurar el tratamiento, sin embargo se requiere de mayor tiempo de seguimiento.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren (SS), tomografía de alta resolución (TCAR), pruebas de función respiratoria (PFR).

I. ANTECEDENTES

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune caracterizada por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, principalmente lagrimales y salivales, epitelios, así como tejido conectivo y asociación con enfermedades autoinmunes; resultando en síntomas sicca (ojos y boca secos, queratoconjuntivitis y xerostomía). El SS puede presentarse como una entidad aislada – Síndrome de Sjögren Primario (SSp) - o como parte de una enfermedad autoinmune subyacente – síndrome de Sjögren Secundario (SSs). La presentación clínica puede variar considerablemente desde síntomas sicca relativamente leves, artralgias y fatiga hasta síntomas graves como vasculitis, glomerulonefritis y manifestaciones neurológicas. La heterogeneidad de los signos y síntomas contribuye al retraso en el diagnóstico. Se han descrito diferentes patrones de afectación pulmonar en pacientes con síndrome de Sjögren, sin embargo, la mayoría de los estudios no hacen distinción entre síndrome de Sjögren Primario (SSp) y secundario (SSs) ni consideran explícitamente al tabaquismo, estudian parámetros aislados con diferentes técnicas por lo que los resultados obtenidos son diferentes entre sí.^{1,2}

Para verificar la prevalencia y naturaleza del involucro pulmonar en la enfermedad de Sjögren en este estudio se evaluaron la función pulmonar, gases arteriales y hallazgos tomográficos en dos grupos de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario.

Criterios de clasificación

La variabilidad de la presentación ha propiciado el desarrollo de varios sistemas de clasificación para SS, los tres criterios más comúnmente usados para el diagnóstico de SSp son: 1) los criterios de Copenhague; 2) la clasificación Europea; 3) Cohorte de Alianza y colaboración Clínica Internacional.

1. Síntomas oculares (al menos uno):
 - a. Ojos secos durante al menos 3 meses.
 - b. Sensación de cuerpo extraño.
 - c. Uso de lágrimas tres o más veces al día.

2. Síntomas orales (al menos uno):
 - a. Boca seca durante al menos 3 meses.
 - b. Inflamación persistente o recurrente de glándulas salivales.
 - c. Necesidad de tomar líquidos para deglutir alimentos sólidos.

3. Signos oculares (al menos uno):
 - a. Prueba de Schirmer´s anormal (sin anestesia; ≤ 5 mm/5 minutos).
 - b. Tinción positiva en la superficie ocular.

4. Histopatología:
 - a. Biopsia de labio que muestre sialoadenitis linfocítica focal (puntuación ≥ 1 foco por 4mm).

5. Signos orales (al menos uno):
 - a. Prueba de saliva no estimulada (≤ 1.5 mL en 15 minutos).
 - b. Sialografía anormal de parótidas.
 - c. Cintigrafía anormal de glándulas salivales.

6. Autoanticuerpos (al menos uno):
 - a. Anti-SSA (Ro) o Anti-SSB (La) o ambos.

Para diagnóstico de **síndrome de Sjögren Primario**:

- Cuatro de los 6 criterios, que deben incluir los números 4 (Histopatología) o 5 (autoanticuerpos)
- Tres de los 4 criterios objetivos (3, 4, 5, 6).

Para diagnóstico de **síndrome de Sjögren Secundario**:

En pacientes con otra enfermedad de tejido conectivo bien definida, la presencia de uno de los síntomas (1 o 2) más 2 de 3 criterios objetivos (3, 4, 5) es indicativo de síndrome de Sjögren secundario.

De los trastornos pulmonares asociados a pSS la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)⁴, se ha asociado a patrones histológicos variables de EPI, los cuales incluyen en forma frecuente a la neumonía intersticial no específica y neumonía organizada, y no a la neumonía intersticial linfocítica como previamente se había reportado⁵⁻⁶. El uso de la tomografía computada de alta resolución (TCAR) permite identificar patrones cuando el paciente no cuenta con biopsia, además se ha visto que los puntajes de fibrosis obtenidos a través de este método se asocian a mayor mortalidad en estos pacientes al seguimiento².

Sin embargo hay pocos estudios que describen la epidemiología del pSS y más aún de la EPI asociada a pSS, recientemente se reportó por Nannini, et. al. en la población de Olmsted County Minnesota, una incidencia anual de pSS de 4.2/100,000 habitantes, con un incremento a mayor edad al diagnóstico 18-44 años 2.1/100,000 vs >75 años 12.3/100,000. La incidencia acumulada de ILD en pacientes con pSS fue de 10% (± 3) a un año después del diagnóstico e incrementó a 20% (± 4) después de 5 años del diagnóstico, en este estudio se reportó también que el desarrollo de enfermedad pulmonar en estos pacientes se asocia con menor supervivencia, HR 2.16 (IC95% 0.99 a 4.74)¹.

II. JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune que involucra múltiples órganos, sobre todo glándulas exocrinas, tiene alta prevalencia de afección del intersticio pulmonar en algún momento de su evolución.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se diagnostican formas primarias y secundarias, sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado si existen diferencias en la presentación clínica y funcional o en los patrones tomográficos. En la actualidad en México, no existe un estudio que describa las características y el comportamiento de los subgrupos del Síndrome de Sjögren con enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Es de vital importancia el conocimiento del comportamiento clínico y funcional de estos dos grupos de pacientes, puesto que la afección pulmonar conlleva a una gran morbi-mortalidad. El presente estudio será la base para un mejor entendimiento de la enfermedad pulmonar intersticial en los pacientes con Síndrome de Sjögren y a la vez pretende contribuir al desarrollo de nuevos proyectos para la evaluación de factores pronósticos y optimizar los tratamientos y seguimiento de los pacientes en el Instituto.

III. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas, funcionales y tomográficas de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) en los pacientes con Síndrome de Sjögren Primario y Secundario de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias?

IV. OBJETIVO GENERAL

- Describir las características clínicas, pruebas de función respiratoria, patrones tomográficos de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) en los pacientes con Síndrome de Sjögren Primario (SSp) y Secundario (SSs) de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

V. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar las pruebas de función respiratoria a un año, en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) y Síndrome de Sjögren Primario (SSp) y Secundario (SSs) en los pacientes de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Evaluar la correlación entre los niveles de anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-La y PCR con los índices semicuantitativos de vidrio despulido y fibrosis por TCAR.
- Evaluar la correlación entre las cifras de PSAP y DLCO.
- Comparar el predominio de las subpoblaciones celulares en Lavado bronquioloalveolar entre los grupos de pacientes con SSp y SSs.

VI. HIPÓTESIS

No aplica.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. **Diseño del estudio:** transversal y analítico.
2. **Universo de trabajo:** pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario y secundario y Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa de la Clínica de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
3. **Descripción de las variables:**

Descripción operativa

Síndrome de Sjögren: Enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica y sistémica de etiología indeterminada que afecta principalmente a las glándulas exocrinas (American-European Consensus Group [AECG], 2002).³

7. Síntomas oculares (al menos uno):
 - a. Ojos secos durante al menos 3 meses.
 - b. Sensación de cuerpo extraño.
 - c. Uso de lágrimas tres o más veces al día.
8. Síntomas orales (al menos uno):
 - a. Boca seca durante al menos 3 meses.
 - b. Inflamación persistente o recurrente de glándulas salivales.
 - c. Necesidad de tomar líquidos para deglutir alimentos sólidos.
9. Signos oculares (al menos uno):
 - a. Prueba de Schirmer's anormal (sin anestesia; ≤ 5 mm/5 minutos).
 - b. Tinción positiva en la superficie ocular.
10. Histopatología:
 - a. Biopsia de labio que muestre sialoadenitis linfocítica focal (puntuación ≥ 1 foco por 4mm).
11. Signos orales (al menos uno):
 - a. Prueba de saliva no estimulada (≤ 1.5 mL en 15 minutos).
 - b. Sialografía anormal de parótidas.
 - c. Cintigrafía anormal de glándulas salivales.
12. Autoanticuerpos (al menos uno):
 - a. Anti-SSA (Ro) o Anti-SSB (La) o ambos.

Para diagnóstico de **síndrome de Sjögren Primario:**

- Cuatro de los 6 criterios, que deben incluir los números 4 (Histopatología) o 5 (autoanticuerpos)
- Tres de los 4 criterios objetivos (3, 4, 5, 6).

Para diagnóstico de **síndrome de Sjögren Secundario:**

En pacientes con otra enfermedad de tejido conectivo bien definida, la presencia de uno de los síntomas (1 o 2) más 2 de 3 criterios objetivos (3, 4, 5) es indicativo de síndrome de Sjögren secundario.

Criterios de exclusión:

- Antecedente de radioterapia en cabeza y cuello.
- Infección por hepatitis C.
- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).
- Diagnóstico de linfoma.
- Sarcoidosis.
- Enfermedad injerto contra huésped.
- Uso de anticolinérgicos.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa: es una forma seria y común de involucro pulmonar caracterizado por varios patrones de inflamación y fibrosis en la Tomografía de Alta Resolución (TCAR) y en la muestra de biopsia pulmonar.⁴

Grado de inflamación y fibrosis:

Vidrio despulido: opacidad brumosa del parénquima pulmonar con preservación de estructuras bronco-vasculares subyacentes sin distorsión de la arquitectura.⁵

Fibrosis: engrosamiento septal interlobulillar, líneas intralobulillares, bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción.⁵

Panal de abeja (panalización): conglomerado de quistes llenos de aire con pared gruesa, bien definida.⁵

Método de Kazerooni: las imágenes de TCAR tomadas a nivel del arco aórtico, la carina y 1cm por encima del diafragma reciben un puntaje. Cada lóbulo del pulmón es puntuado en una escala de 0-5 para cada anomalía (alveolar o intersticial) dependiendo del porcentaje de involucro de cada lóbulo y el tipo de hallazgo. El resultado final se obtiene del promedio de puntaje de cada lóbulo (Tabla 1).⁶

TABLA 1. MÉTODO DE KAZEROONI		
PUNTAJE	PRESENTACION	
VIDRIO DESPULIDO	0	Sin opacidades en vidrio despulido.
	1	Opacidades en vidrio despulido que involucra $\leq 5\%$ del lóbulo.
	2	Opacidades en vidrio despulido que involucra 5-25% del lóbulo.
	3	Opacidades en vidrio despulido que involucra 25-49% del lóbulo.
	4	Opacidades en vidrio despulido que involucra 50-75% de lóbulo.
	5	Opacidades en vidrio despulido que involucra $\geq 75\%$
FIBROSIS	0	Sin fibrosis.
	1	Engrosamiento septal interlobulillar, con o sin discreto panal de abeja.
	2	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) que involucra $< 25\%$ del lóbulo.
	3	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) que involucra 25-49% del lóbulo.
	4	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) que involucra 50-75% del lóbulo.
	5	Panal de abeja (con o sin engrosamiento septal) que involucra $> 75\%$ del lóbulo.

Presión sistólica de la arteria pulmonar: determinada por ecocardiograma que utiliza la ecuación modificada de Bernoulli, técnica bien validada, para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar en base a la velocidad máxima del flujo de regurgitación tricuspídea $\geq 35\text{mmHg}$.⁷

Volúmenes pulmonares: se refiere al volumen de gas dentro de los pulmones, medido por pletismografía corporal, dilución o lavado de gases (Figura 1).⁸

Volumen residual (RV): se refiere al volumen de gas que permanece en los pulmones después de una exhalación máxima.⁸

Capacidad pulmonar total (TLC): es el volumen de gas en los pulmones después de una inspiración máxima, o la suma de todos los volúmenes pulmonares (Figura 1).⁸

Volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV1): es el volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de una espiración forzada desde una inspiración completa, expresado en litros.⁹

Capacidad vital forzada (FVC): es el volumen máximo de aire exhalado, con un esfuerzo máximo, después de una inspiración máxima, expresada en litros.⁹

Difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO): la tasa de absorción de CO de los pulmones es el producto de la presión parcial alveolar de CO en exceso de cualquier presión de retorno en la sangre (presión de conducción) y una velocidad constante. Expresada en $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}$.¹⁰

Todas las pruebas de fisiología pulmonar se realizaron de acuerdo a los estándares ATS/ERS 2005, en el laboratorio de Fisiología Pulmonar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.^{8, 9, 10}

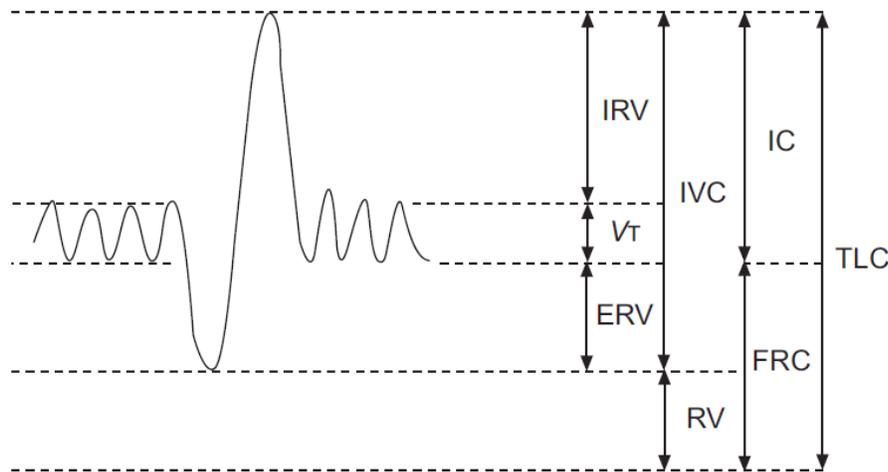


Figura 1. Volúmenes y capacidades pulmonares estáticos, basados en un espirograma volumen-tiempo. IRV: volumen de reserva inspiratorio; VT volumen corriente; ERV: volumen de reserva espiratorio; RV: volumen residual; IC: capacidad inspiratoria; FRC: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total

Anticuerpos antinucleares (ANA): son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos). La detección de ANA debe realizarse mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en líneas celulares como prueba de tamizado inicial debido a su alta sensibilidad.¹⁰

Anticuerpos (ENA): son proteínas nucleares purificadas mediante técnicas de extracción son soluciones salinas, conocidos como antígenos extraíbles del núcleo (extractable nuclear antigens), existen más de 100 antígenos conocidos, los más estudiados y mejor caracterizados son: SSA/SSB, RNP-U1/Sm, Sm, Scl70 y Jo-1.¹⁰

Proteína C reactiva: es segregada en el hígado como respuesta a inflamación aguda, infección o degradación tisular en el organismo. Ejerce una acción proinflamatoria relacionada con la de la IL-1 y TNF, facilita la fagocitosis. Su valor se expresa en mg/L y varía de un laboratorio a otro, pero suelen ser menores a 10 mg/L.

Lavado bronquioloalveolar (LBA): se realiza mediante broncoscopia flexible al instilar de 100-300ml de solución fisiológica, divididos en 3-5 alícuotas, en un segmento broncopulmonar seleccionado y posteriormente recuperar $\geq 5\%$ del volumen instilado (la muestra óptima recuperada es $\geq 30\%$).

4. Selección de la muestra

Tamaño de la muestra: consecutivo, a conveniencia.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes incluidos para el estudio eran mayores de 18 años, de ambos géneros, con diagnóstico de EPID asociada a síndrome de Sjögren primario o secundario, diagnosticado por consenso de expertos (reumatólogo, neumólogo y radiólogo), con auxiliares diagnósticos como TCAR al momento del diagnóstico, pruebas de función respiratoria y determinación de anticuerpos. En el período de 2008 a 2013 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Criterios de exclusión:

Todos los pacientes con historia de tabaquismo, quimioterapia y/o radioterapia, exposiciones de riesgo para enfermedades respiratorias (i. e. humo de leña, ocupacionales, etc.), asma, expediente clínico incompleto.

Criterios de eliminación:

Pacientes con diagnóstico incierto o no concluyente de síndrome de Sjögren.

5. Procedimientos

Se solicitó al servicio de bioestadística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias una lista de los pacientes egresados con el diagnóstico de Síndrome de Sjögren en el periodo comprendido del 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013. Se revisaron los expedientes para corroborar el diagnóstico de SS, se recopilaron los datos una hoja estructurada (Anexo 1): demográficos, fecha de diagnóstico, exámenes de laboratorio y pruebas de función respiratoria al momento del diagnóstico, tratamiento indicado y pruebas de función respiratoria al año del diagnóstico.

Se clasificó a los pacientes como síndrome de Sjögren primario y secundario de acuerdo a los criterios del consenso Americano-Europeo por un experto en Reumatología, se compararon las características clínicas, funcionales y tomográficas de ambos grupos.

Se identificaron las tomografías de alta resolución a través del sistema Magic Web de los pacientes, se realizó una revisión individual por un experto en la evaluación de este estudio, para determinar el patrón tomográfico y el índice de Kazeronni para fibrosis e inflamación.

6. Análisis estadístico

Las variables se expresan como medias y desviación estándar, o medianas con intervalo intercuartil de acuerdo a su distribución. Los grupos se compararon mediante la prueba U de Mann Whitney o Prueba T de student para grupos independientes para variables continuas, X² o prueba exacta de Fisher para variables discretas.

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier de acuerdo a descenlace a un año.

Las pruebas de hipótesis serán a 2 colas, tomando como valor de significancia estadística una $p < 0.05$.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente es un estudio descriptivo, no se aplicaron procedimientos terapéuticos ni quirúrgico alguno, únicamente se recabó la información de los estudios solicitados en el manejo habitual de estos pacientes. Se solicitó una dispensa de consentimiento informado al comité de bioética y ciencia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (Anexo 2).

La información obtenida del expediente clínico se mantendrá con estricta confidencialidad en base a la Norma Oficial Mexicana NOM-00-SSA3-2012 del expediente clínico.

IX. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

La infraestructura que tiene el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias cuenta con un equipo de tomografía axial computada de alta resolución (equipo Multicorte de 64 detectores marca Siemens modelo Somatom Volum 200m), laboratorio de fisiología respiratoria, servicio de broncoscopia, laboratorio clínico.

X. RESULTADOS

Se revisaron en total 104 expedientes de pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa asociada a síndrome de Sjögren, referidos al Servicio de Enfermedades Intersticiales del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre 2008 y 2013. De éstos, catorce fueron excluidos por no contar con información completa, de los 90 pacientes restantes, 55 fueron diagnosticados con Síndrome de Sjögren primario y 35 como síndrome de Sjögren Secundario. En ambos grupos el diagnóstico se pensó por la presencia de xerostomía, xeroftalmia y el compromiso de glándulas fue corroborado por biopsia de glándulas salivales. No hubo diferencia significativamente estadística al comparar variables como: edad, tiempo de evolución de los síntomas, presencia de hemoptisis, fiebre y acropaquias, tampoco en los exámenes de laboratorio ni en los anticuerpos antinucleares y Anti-Ro y Anti-La. (Tabla 2)

Los pacientes estudiados, sólo 5 pacientes (4.5%) tuvieron compromiso agudo grave que les condicionaron muerte, dos de ellos al momento del diagnóstico y 3 pacientes durante el primer año de seguimiento, las causas de defunción fueron: choque séptico secundario a neumonía (2 casos), tromboembolia pulmonar (1 caso), infarto agudo al miocardio), exacerbación aguda de neumopatía intersticial (1).

TABLA 2. CARACTERISTICAS GENERALES					
VARIABLE	CLASIFICACION SÍNDROME DE SJOGREN				P
	PRIMARIO		SECUNDARIO		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
EDAD	57	13	58	10	0.552
MASCULINO	10		6		0.16
FEMENINO	45		29		
IMC	26.79	5.57	26.50	4.96	
TABAQUISMO POSITIVO	12	21.8%	12	34.3%	1.7
FIEBRE	9	16.4%	13	37.1%	5.0
ACROPAQUIAS	28	50.9%	11	31.4%	3.3
HEMOPTISIS	1	1.8%	3	8.6%	2.29
GRADO DE DISNEA (mediana)					
Tiempo evolución síntomas	15	13	16	19	
HEMATOCRITO	44.27	11.75	40.45	10.24	
DHL	293.26	179.56	298.53	110.96	

LINFOCITOS		2.63	4.86	2.14	1.34	
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	NEGATIVO	13	23.6%	5	14.3%	
	1:80	9	16.4%	3	8.6%	
	1:160	7	12.7%			
	1:320	15	27.3%	7	20.0%	
	1:640	11	20.0%	20	57.1%	
ANTI-RO		19	34.5%	10	28.6%	0.35
ANTI-LA		7	12.7%	3	8.6%	0.37
LAVADO BRONQUIOLOALVEOLAR	%MACROFAGOS	60	24	69	23	
	% LINFOCITOS	38	24	30	23	

ESTUDIOS DE FUNCIÓN PULMONAR

Se midieron (a) volúmenes pulmonares estáticos: Capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (RV), la relación RV/TLC; (b) capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV1), relación FEV1/FVC; (c) Difusión de monóxido de carbono (DLCO); (d) gases arteriales en sangre.

Los parámetros de función respiratoria se expresan en porcentajes y valores predichos, con valores de referencia Pérez-Padilla o hubo diferencia significativamente estadística al comparar os resultados de ambos grupos.

TABLA 3. CARACTERISTICAS FUNCIONALES				
VARIABLE	SINDROME DE SJOGREN			
	PRIMARIO		SECUNDARIO	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
FVC	1.53	.58	1.85	.79
FVC%	62.17	20.26	69.97	26.44
FEV1	1.29	.44	1.47	.48
FEV1POR	61.54	23.08	68.85	23.28
FEV1FVC	83.27	15.28	82.57	9.21
TLC	68	19	80	33
RVTLC	119	25	119	31
RV	76	24	97	59
DLCO	43.52	23.49	51.17	29.46
PO2	51.95	9.25	51.05	9.20
PCO2	35.37	6.59	44.29	59.10
SO2REPOSO	85.69	8.05	85.23	8.32

HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS

Se realizó evaluación tomográfica por TCAR en 86 pacientes al momento del diagnóstico en el cual no se observaron diferencias significativas entre los fenotipos de pacientes en los puntajes de fibrosis e inflamación por el método semicuantitativo de Kazeroni, así mismo no se observaron diferencias entre los patrones tomográficos, sólo se observó una mayor presentación de patrón de NINE en ambos grupos, y no de neumonía intersticial linfoidea como se ha descrito en la literatura. No hubo diferencia significativamente estadística en los grados de inflamación y fibrosis. (Tablas 4 y 5, Figura 1)

TABLA 4. PATRONES TOMOGRAFICOS		
TOMOGRAFÍA	PRIMARIO	SECUNDARIO
USUAL	15	8
NINE	27	14
NEUMONIA LINFOIDEA	6	6
BRONQUIOLITIS RESPIRATORIA	3	3

P= 0.552

	SJOGRENTIPO			
	PRIMARIO		SECUNDARIO	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
INDICE FIBROSIS	1.00	0.76	1.20	0.99
INDICE INFLAMACION	2.23	0.86	2.21	0.60

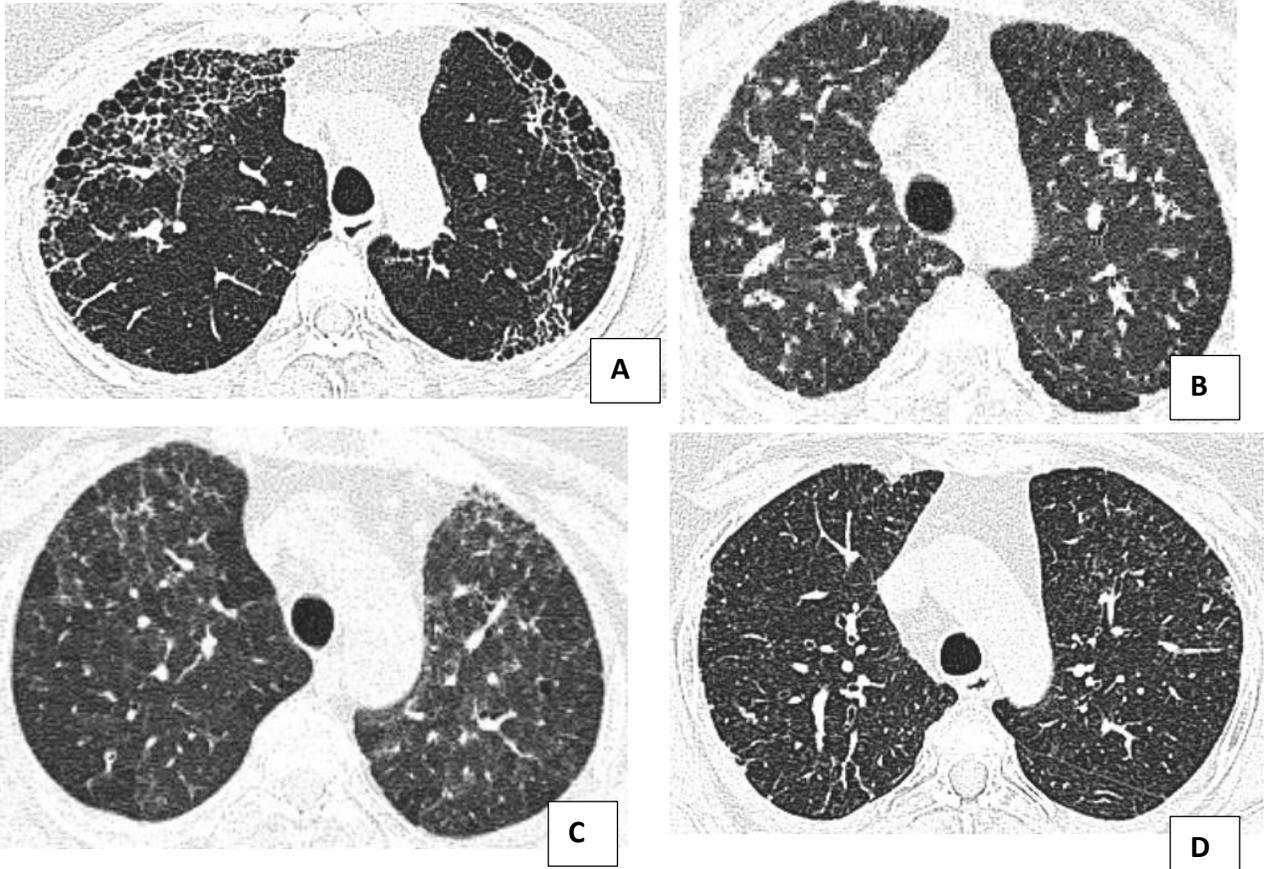


Figura 1. patrones tomográficos: A) Neumonía intersticial usual. B) Neumonía intersticial No Específica. C) Neumonía intersticial Linfoidea. D) Bronquiolitis respiratoria.

XI. DISCUSIÓN

El síndrome de Sjögren ha sido caracterizado como una epitelitis autoinmune y, de otra forma, como una exocrinopatía autoinmune ante la presencia de adenitis focal, presencia de anticuerpos autoreactivos, y su compleja inmunopatogénesis que incluye linfoproliferación e infiltración de linfocitos T y B en tejido glandular y extraglandular (pulmones, páncreas, tracto gastrointestinal, sistema hepatobiliar, riñones, piel y médula ósea)⁵⁻⁶. La historia natural del compromiso respiratorio incluye disnea, taquipnea, tos como manifestación de xerotráquea y aclaración ciliar defectuosa, disfonía, sinusitis, dolor torácico, hiperreactividad bronquial, neumonías recurrentes, sintomatología que usualmente se establece de forma temprana en el curso de la enfermedad predominantemente en pacientes con anticuerpos anti Ro.

Diversas manifestaciones pulmonares han sido descritas en pacientes con síndrome de Sjögren, formas severas progresivas de compromiso pulmonar intersticial, con una gran variedad de patrones entre los que se encuentran: neumonía intersticial no específica, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial usual, neumonía intersticial linfocítica, linfoma pulmonar primario, amiloidosis intersticial difusa⁹⁻¹¹; el compromiso de la vía aérea incluye disección traqueobronquial, Enfermedad pulmonar obstructiva, bronquitis y bronquiolitis folicular linfocítica, quistes pulmonares; el compromiso pleural también ha sido documentado (Tabla 3).

Las pruebas de función pulmonar muestran ambos patrones, restrictivo y obstructivo, con predominio del primero; hay pocos cambios en la difusión de monóxido de carbono entre ambos grupos; la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar es una herramienta diagnóstica útil en la diferenciación de alveolitis neutrofilica característica de fibrosis pulmonar y alveolitis por células T típica del síndrome de Sjögren; no se logró establecer un patrón característico, sin embargo en ambos grupos predominan LBA con linfocitos >20%.

La TCAR pulmonar genera una orientación diagnóstica profunda en la cual se puede inferir el compromiso temprano de las vías aéreas, pleura e intersticio pulmonar, orientación que será confirmada de forma definitiva por biopsia pulmonar; sin embargo, existe buena correlación entre la histopatología y radiología^{12, 19-20}. En este trabajo no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los patrones tomográficos en ambos grupos de Síndrome de Sjögren, por lo que no se logró identificar un factor determinante en la presentación de alguno de los patrones tomográficos.

XII. CONCLUSIONES

Los pacientes con fenotipo de Síndrome de Sjögren Secundario tienen una evolución rápida lo cual conlleva a que sean diagnosticados a edades menores y tengan mayores síntomas de repercusión sistémica (articular, pulmonar, cutánea), lo cual puede deberse a las enfermedades reumatológicas subyacentes.

El fenotipo de SSp tiende a tener mayor patrón NINE, y de bronquiolitis respiratoria, lo cual coincide con las pruebas de función respiratoria.

Parece haber una tendencia hacia la mejoría de las pruebas de función respiratoria en los pacientes con SSs pero que tendrá que demostrarse con una mayor muestra de pacientes y con un mayor tiempo de seguimiento.

Nuestro estudio es el primero realizado en una muestra de población mexicana que explora la caracterización clínica y funcional de los diferentes fenotipos de SS asociados a EPID, el cual pretende ser la base para describir el comportamiento de la EPID en estos fenotipos de SS y poder dar seguimiento a los casos en el tiempo para poder establecer factores pronósticos y de supervivencia.

XIII. LIMITACIONES

Quizá una de las principales limitaciones del presente estudio, sería que al haberse realizado en un centro de referencia de enfermedades respiratorias, nuestro grupo de estudio queda sesgado a tener cierto grado de afección pulmonar, lo cual condiciona que no se observen diferencias entre los grupos de estudio en relación a las variables de función pulmonar, LBA, PSAP, ya que todos presentan algún grado de afección de la función pulmonar, sin diferencia significativa entre grupos.

El número de pacientes estudiados, dado el corto periodo de estudio, quizá si se ampliara el tiempo de seguimiento y además añadir la valoración funcional de seguimiento se pudieran obtener más datos en relación al comportamiento funcional de los diferentes fenotipos.

XIV. REFERENCIAS

1. C. VITALI, A. TAVONI, G. VIEGI, E. BEGLIOMINI, A. AGNESI, AND S. BOMBARDIERI. Lung involvement in Sjogren's syndrome: a comparison between patients with primary and with secondary syndrome *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1985, 44, p. 455-461.
2. Vitali C, et al. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology* 2014;6:247–255. *Clinical Epidemiology* 2014;6:247–255.
3. Vitali C, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-558.
4. Vij R, Strek M. Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *CHEST* 2013; 143(3):814-824.
5. Mayberry JP, Primack SL, Muller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000;20: 1623-35.
6. Kazerooni EA, Martínez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL et-al. Thin section CT obtained at 10-mm increment versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR AM J Roentgenol* 1997; 169(4):977-83.
7. Robyn J. Barst, Michael McGoon, Adam Torbicki. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40-47.
8. J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates, et-al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522.
9. M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, et-al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
10. Javier Cabiedes, Carlos A. Núñez-Álvarez. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clin.*2010;6:224-30 - Vol. 6 Núm.4

11. Nannini C, Jebakumar A, Crowson C, Ryu J, Matteson E, Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open* 2013;3: e003569
12. Chen MH, Chou HP, Lai CC, Chen YD, Chen MH, Lin HY, Huang DF. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *J Chin Med Assoc.* 2013 Dec 13. pii: S1726-4901(13)00282-7.
13. Yan SM, Zhao Y, Zeng XF, Zhang FC, Dong Y. Lung involvement of primary Sjögren's syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2008 Jul;31(7):513-6.
14. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, Zhu YJ. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration.* 2009;78(4):377-86.
15. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006; 130:1489–1495. A comprehensive overview of interstitial lung diseases in SjS.
16. Markus Gutsche, Glenn D. Rosen, and Jeffrey J. Swigris. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep.* 2013; 1: 224–232.