



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

**ASOCIACIÓN DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL CON LA PRESENCIA
DE ANTICUERPOS ANTI-RO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
SJÖGREN PRIMARIO EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. GARCÍA CAÑAS IVETH EUNICE

ASESORA:

DRA. LIZBETH TERESA BECERRIL MENDOZA



CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2018



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.

FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA

Dr. Jaime Mellado Abrego

TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

Dra. Elizabeth Pérez Cruz

ASESORA DE TESIS

Dra. Lizbeth Teresa Becerril Mendoza

NÚMERO DE REGISTRO DE TESIS HJM 0311/17-R

ÍNDICE

<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	2
<u>II. JUSTIFICACIÓN</u>	16
<u>III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u>	17
<u>IV. OBJETIVOS</u>	17
OBJETIVO PRINCIPAL	17
OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
<u>V. MATERIAL Y MÉTODOS</u>	18
TIPO DE ESTUDIO	18
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
UNIVERSO O POBLACIÓN	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	18
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.	19
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.	19
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	20
VARIABLE INDEPENDIENTE (X):	20
VARIABLE DEPENDIENTE (Y):	20
<u>VI. RECOLECCIÓN DE DATOS</u>	21
<u>VII. IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</u>	23
<u>VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS</u>	24
<u>XI.- CONCLUSIONES</u>	41
<u>XII.- BIBLIOGRAFÍA</u>	42

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien es el centro de mi vida, cuyo amor y bondad me permite llegar hasta este punto para glorificar con cada acto de mi ser su nombre.

A mi padre Francisco Pedro García Vásquez, a mi madre Raquel Eunice Cañas Ruíz y a mi hermano Samuel Francisco García Cañas quienes han sido el sustento y la fuerza para caminar en esta etapa de mi vida; porque han tolerado mi ausencia y han sabido seguir adelante a pesar de la distancia.

Al resto de mi familia quienes con sus oraciones y su amor han contribuido para poder obtener este logro.

Al servicio de Medicina Interna y de Reumatología del Hospital Juárez de México, especialmente a la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos y a la Dra. Lizbeth Teresa Becerril Mendoza por permitirme trabajar con ellas para el bienestar de los pacientes.

A Daniel y a mis amigos que amo porque sin su compañía y apoyo nada de esto hubiera sido posible.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas secretoras, que conlleva a un síndrome seco con afección ocular, cavidad oral, faringe, laringe y/o vagina. El SS se presenta como una enfermedad primaria, sin otros síntomas acompañantes y se le denomina SS primario (SSp); si se encuentra presente con otra afectación autoinmune como el Lupus eritematoso sistémico (LES), Artritis reumatoide (AR) o Esclerosis sistémica (ES) se le denomina SS secundario (SSs), en este trabajo nos enfocaremos a la revisión del SSp.

La incidencia del SSp es de 4 por cada 1000 pacientes por año, con una prevalencia en Europa de 0.1 a 4.8%, sin embargo, debido a que la sintomatología no es específica, la prevalencia puede estar subestimada.¹

1.2 PATOGÉNESIS

El modelo principal en la patogenia de SSp es la pérdida de la tolerancia inmunológica a sus propios antígenos y la producción de autoanticuerpos séricos, los cuales preceden a la instalación de la enfermedad.²

La presencia con predominio de infiltrados de linfocitos T CD4+ en las glándulas salivales, han establecido su contribución en la patogénesis del SSp. Las células Th1 son el subtipo que más contribuye ya que se une al complejo mayor de histocompatibilidad clase 2 (MHC2) para iniciar la respuesta inmune; así mismo las IL-1b, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral- α e interferón- γ también están incrementadas en la saliva de los pacientes con SSp. Las células Th1 y las T helper 17 (Th17) también se incrementan en los sitios de inflamación en las biopsias de glándulas salivales de pacientes con SSp, así como en el suero en comparación con los controles sanos. La coexpresión de IL-17 e IL-18 se asocia con una mayor gravedad de SSp, probablemente debido al mantenimiento del proceso inflamatorio; las células T reguladoras (Treg) también se han identificado en las glándulas salivales y la mayor presencia de estas se relaciona con un mayor grado de inflamación en las lesiones locales.

Las células B son células inmunes adaptativas y son responsables de la secreción de anticuerpos y de la presentación de antígenos. Uno de los factores clave en este proceso es el factor de activación de células B (BAFF). El BAFF es una citoquina que promueve la proliferación de células B, la maduración y su supervivencia y es inducida principalmente por interferones tipo I y tipo II (IFN). Estos INF son

producidos por células dendríticas plasmocitoides (CDp) y, los virus Epstein-Barr y Citomegalovirus favorecen formación de complejos inmunes se unen a los receptores tipo Toll (TLR) tipo 3, 7 y 9, con activación de la inmunidad innata y producción de IFN. Hasta el 55% de los pacientes con SSP tienen una mayor actividad de IFN tipo I frente al 4,5% en controles sanos; la presencia de esta denominada “firma de IFN tipo I” en monocitos de pacientes con SSP se asoció con un índice de actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren más alto evaluado por ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index). Los niveles de BAFF en el tejido circulatorio y de la glándula salival son significativamente elevados en pacientes con SSP, lo que se asocia con una mayor actividad de la enfermedad e incrementa el riesgo de desarrollo de linfoma de células B, por lo tanto, el BAFF puede ser un blanco terapéutico. La formación de centros germinales es importante en la patogénesis debido a la estimulación crónica y la activación por las células T foliculares de las células B. ¹

Se han propuesto varios modelos para explicar la expresión alterada de autoantígenos, incluida la expresión diferencial de isoformas proteicas, la modificación postraducciona l y la presentación anormal de autoantígenos a través de ampollas apoptóticas, exosomas o reacciones cruzadas mediadas por proteínas de choque térmico. Las proteínas Ro/SSA y La /SSB muestran una sobreexpresión en la vecindad de la lesión inmunopatológica donde pueden inducir respuestas inmunitarias locales, uno más se ha incluido debido a la notoria prevalencia en mujeres, donde intenta explicar que hay una alteración en la regulación de estrógenos y andrógenos, sin embargo, no se han encontrado mayores diferencias en los niveles séricos hormonales entre los pacientes con SSP y los controles. ²

Hasta el momento existen dos modelos propuestos y aceptados para explicar la hipofunción glandular; el primero asume que el tejido glandular es destruido por un ataque inmune perpetuado por la exposición persistente a autoantígenos u otros estímulos ambientales (p. ej., infección viral), que conduce a la apoptosis de células epiteliales acinares y la pérdida irreversible de la función glandular, una debilidad de este modelo es que los estudios sugieren que las células epiteliales raramente sufren apoptosis en el tejido glandular a pesar de que aumentan la expresión de mediadores de muerte celular como Fas, ligando Fas y Bax (proteína X asociada al linfoma B); el segundo postula que la función glandular se inhibe y no se destruye por mecanismos mediados por inmunidad; implica un componente de reversibilidad para la pérdida de flujo salival y un proceso patológico que interrumpe la activación del M3R (receptor muscarínico tipo 3). Los posibles mecanismos para tales efectos inhibidores incluyen una reducción en la liberación de acetilcolina, una mayor descomposición de la acetilcolina en el espacio sináptico y bloqueo del M3R mediante anticuerpos. Hay poca evidencia directa que respalde alguno de estos

mecanismos, excepto por los experimentos que demuestran que los anticuerpos anti-M3R pueden bloquear la función del receptor.² (Figura 1 y 2)

Figura 1. Patogenia de síndrome de Sjögren en glándulas salivales

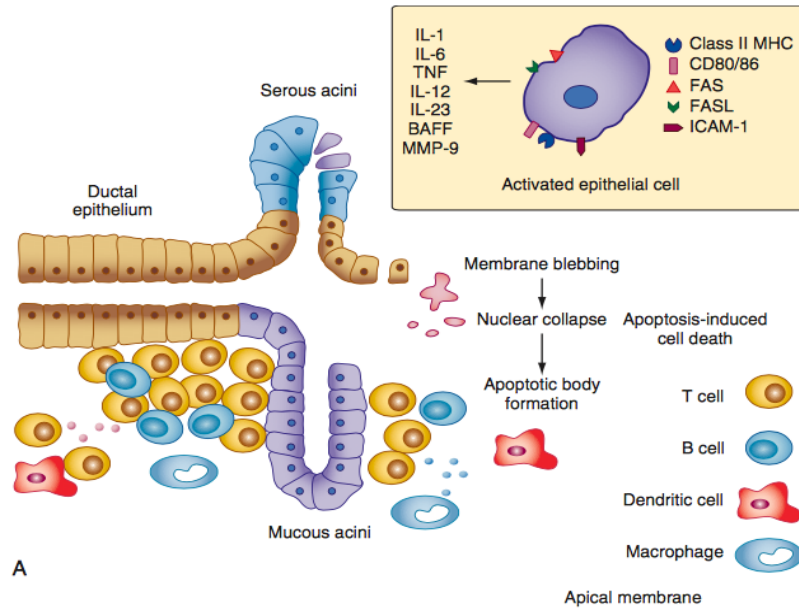


Figura obtenida de Enomoto et al., 2014

Figura 2. Cambios intracelulares en el síndrome de Sjögren primario

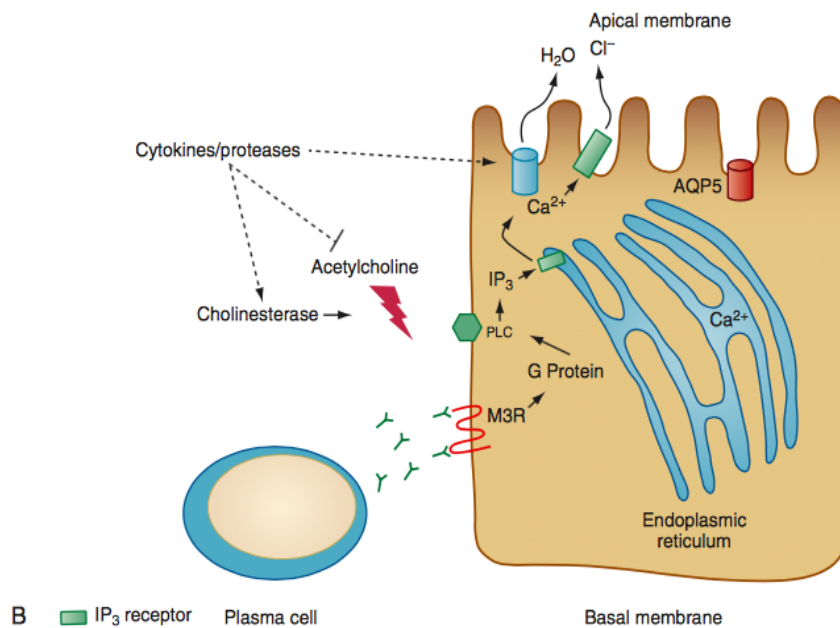


Figura obtenida de Enomoto et al., 2014

1.3 GENÉTICA

Existe asociación del Síndrome de Sjögren con la presencia del HLA en el cromosoma 6p213, específicamente en la población europea con DRB1*0301 (DR3), DRB1*1501 (DR2), DQA1*0103, DQA1*0501, DQB1*0201 y DQB*0601. El 90% de la contribución genética del HLA se encuentra en los polimorfismos del DRB1*0301 y DRB1*1501. Otros genes que confieren riesgo son los que codifican para el IFN, el factor regulador 5 (IRF5), traductor de señal y activador de la transcripción 4 (STAT 4), interleucina 12A (IL 12A), tirosina cinasa linfocitoide B, receptor tipo 5 de quimiocina C-X-C (CXCR5) y la proteína 1 de interacción con TNFAIP3.²

1.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y la liga europea de Reumatología (EULAR por sus siglas en inglés) en el año 2016 establecieron los nuevos criterios de clasificación para SSp, se requiere un puntaje ≥ 4 para establecer el diagnóstico; con dichas modificaciones la sensibilidad y especificidad aumentan por arriba del 93%.³

Tabla 1. Criterios de clasificación ACR/EULAR de Síndrome de Sjögren primario 2016

Criterio	Score
Glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica y foco score ≥ 1 foco/4 mm ²	3
Anti SSA/Ro positivo	3
Score Staining Ocular ≥ 5 (o score van Bijsterveld ≥ 4) en por lo menos 1 ojo	1
Test de Schirmer ≥ 5 mm/5 minutos en por lo menos 1 ojo	1
Tasa de estimulación de flujo salival 1 ml/minuto	1

1.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas se dividen en 3 grupos: síndrome seco, síntomas generales y manifestaciones sistémicas. El síndrome seco es la combinación de la sequedad ocular (xerofthalmia), la cavidad oral (xerostomía), la faringe y / o la laringe, y en la mujer también la sequedad vaginal es una característica común. El valor predictivo positivo de los síntomas se encuentra entre 54-77% y el valor predictivo negativo está entre el 94-98%. La xerostomía puede presentar complicaciones como

candidiasis oral (33%), caries dental (65%) y enfermedad periodontal, la xeroftalmia puede provocar fotosensibilidad, irritación crónica, destrucción del epitelio corneal e infecciones oculares, también puede cursar con ronquera, tos no productiva, sequedad de la piel y, en la mujer dispareunia.¹

En los síntomas generales, el más prevalente es la fatiga, ocurre hasta en el 70-80% de los pacientes, el dolor crónico se observa en ocasiones en SSp debido a fibromialgia asociada y/o poliartralgia que lo acompañan. La depresión y la ansiedad también son más comunes en pacientes con SSp en comparación con controles sanos.¹

Manifestaciones extraglandulares

Tres cuartas partes de los pacientes con SSp presentan manifestaciones extraglandulares las cuales se asocian más frecuentemente con la presencia de anticuerpos Anti-Ro, anti La, hipogammaglobulinemia e hipocomplementemia. Las manifestaciones extraglandulares se describen a continuación:

1.- Fenómeno de Raynaud. Se presenta en el 13 a 33% de los pacientes y frecuentemente precede al síndrome seco, en los diferentes aparatos y sistemas se presentan de la siguiente manera:

2.-Cutánea. Lo más frecuente es xerosis y prurito, con menos frecuencia presentan púrpura no palpable o lesiones urticariformes, el eritema anular del SSp ocurre principalmente en asiáticos y es caracterizado por lesiones eritematosas con bordes indurados sobre todo en tórax, además pueden presentar paniculitis, amiloidosis cutánea nodular primaria y linfoma cutáneo de células B.

3.-Musculoesquelética. Presentan poliartritis inflamatoria intermitente no erosiva simétrica hasta en el 30% de los pacientes, afectado principalmente a las falanges, muñecas y rodillas, en todos los casos hay ausencia de sinovitis.

4.-Gastrointestinal. Existe una elevada prevalencia de enfermedad celiaca, la enfermedad hepática ocurre en el 20% de los pacientes, principalmente en forma de colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune.²

5.-Renal. Ocurre en el 5% de los pacientes, la más común es la nefritis tubulointerstitial, suele ocurrir en pacientes jóvenes con una corta evolución de su enfermedad, se presenta con poliuria e hipostenuria o proteinuria tubular, su curso es indolente con disfunción renal leve o moderada y pueden llegar a presentar acidosis tubular renal. Una de las presentaciones es la nefritis tubulointerstitial causada por la acidosis tubular renal tipo I, su diagnóstico se basa en la persistencia de un pH urinario >5.3 en presencia de acidosis metabólica, clínicamente cursan con debilidad muscular secundaria a hipokalemia; la glomerulonefritis se presenta

con menor frecuencia como la primera manifestación del síndrome y puede asociarse a una vasculitis crioglobulinemia.¹⁴

6.- Genital. Afección vaginal que incluye: sequedad, prurito y dispareunia, con predilección por las mujeres postmenopáusicas, debido a la probable disfunción de las glándulas de Bartholini y de las glándulas vestibulares.

7.-Sistema nervioso central y periférico. La neuropatía periférica se puede presentar en el 20% de los pacientes, la forma más común es la neuropatía puramente sensitiva y puede presentarse aun sin síntomas del síndrome seco, se caracteriza por pérdida de los axones con dolor de tipo neuropático, pérdida de la discriminación de la temperatura e hiperestesia, puede llegar a presentarse como la primera manifestación del síndrome, sus variedades de presentación pueden ser una ganglionopatía en donde hay un daño a las neuronas sensitivas de la raíz dorsal del ganglio de Gasser; el compromiso de pares craneales principalmente el trigeminal, facial o vestibulococlear; la neuromielitis óptica que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra acuaporina-4 y la meningitis aséptica que se presenta como episodios de meningitis de repetición.¹⁴

8.-Sistema Endocrinológico. La tiroiditis autoinmune se puede presentar en el 15 a 30% de los pacientes, estos pueden cursar asintomáticos y su diagnóstico se realiza solo por hallazgo de laboratorio.

9.- Hematológico. La anemia, neutropenia y trombocitopenia ocurren hasta en el 20% de los pacientes, así mismo la hipergammaglobulinemia se puede presentar hasta el 40%.⁽²⁾ Sin embargo el linfoma es la manifestación con mortalidad más alta, el subtipo más común es el asociado a mucosas (MALT) que se observa en glándulas parótidas cuya evolución puede ser indolente y cuyos factores de riesgo incluyen el crecimiento unilateral de la glándula salival, linfadenopatía, esplenomegalia, vasculitis, crioglobulinemia y el desarrollo de glomerulonefritis¹

1.6 MANIFESTACIONES PULMONARES

Las manifestaciones pulmonares en el SSp se presentan en el 9 al 20% de los pacientes; la más forma de presentación más frecuente es la neumopatía intersticial, se asocia con alteraciones en las pruebas de función respiratoria y aumenta la mortalidad. El compromiso pulmonar se encuentra en asociación con otras manifestaciones sistémicas como la hipergammaglobulinemia y la positividad de los anticuerpos anti-Ro y anti-La, anticuerpos antinucleares (ANAs) y factor reumatoide; estos dos últimos en menor medida. Los principales factores de riesgo son el sexo masculino, el tabaquismo, la presentación tardía y una larga evolución

de la enfermedad. La principal manifestación respiratoria es la presencia de tos la cual es debida por la afectación a la tráquea, bronquios o bronquiolos debido a la infiltración celular de la submucosa de estos sitios; se observa en el 41 al 61% de los pacientes con SSp, esta sintomatología puede preceder al diagnóstico de SSp y se asocia a resequedad en tráquea.

Otra manifestación pulmonar es la bronquiolitis que puede encontrar aislada o asociada a neumonitis intersticial, su frecuencia puede ser de hasta 24%, la variante de mayor presentación es la bronquiolitis folicular, las menos frecuentes son la bronquiolitis crónica, bronquiolitis obliterativa, bronquiolitis linfocítica y la panbronquiolitis.

Las bronquiectasias se presentan en el 7 al 54% de los pacientes, se presentan en estadios más tardíos de la enfermedad, y en pacientes con positividad para anticuerpos anti musculo liso y con menor frecuencia con anti-Ro positivos.

Las infecciones pulmonares recurrentes, principalmente la neumonía, se reportan en el 10-35% de los pacientes, su mecanismo es por la alteración en el aclaramiento mucociliar.

A continuación, describiremos con mayor detalle la enfermedad pulmonar intersticial que es la neumopatía más frecuente presentada en el SSp.⁴

1.7 ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

La enfermedad intersticial se describió desde 1973. La prevalencia de los subtipos varía dependiendo de la literatura, el subtipo más frecuente en la mayoría de las publicaciones es la neumonía intersticial no especificada (NINE) en un 45%; la neumonía intersticial usual (NIU) con un 16%; la neumonía intersticial linfocítica (NIL) en un 15%, la neumonía organizada (NO) en un 7% y, otras patologías en un 17%. Los síntomas principales son la disnea y la tos, estos pacientes tienen una mortalidad prematura y un factor predisponente asociado es la presencia de los anticuerpos anti-Ro.

En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, en la radiografía de tórax se muestran infiltrados lineales y reticulares bilaterales en el 10 al 30% de los pacientes, sin embargo, estas alteraciones no se correlacionan con las alteraciones de las pruebas de función respiratorias (PFR). El estudio más sensible para determinar la afección pulmonar es la Tomografía de tórax de alta resolución (TCAR), en esta las anomalías más frecuentes son las opacidades en vidrio despulido en un 92%; opacidades lineales no septales en un 45%, engrosamiento septal interlobular en 55% y los quistes en un 30%; la reticulación y la fibrosis también pueden presentarse en esta patología. Una presentación importante son los quistes, debido a que se presentan debido a la destrucción de la pared del alveolo; el panal de abeja y la fibrosis son las manifestaciones menos frecuentes.

a) Neumonía intersticial no especificada (NINE)

Es uno de los subtipos más comunes, la arquitectura pulmonar está frecuentemente preservada, la imagen de panal de abeja se encuentra con poca frecuencia, sin embargo algunas áreas de fibrosis intersticial con engrosamiento de los espacios aéreos generan las bronquiectasias por tracción, este estadio fibrótico es el más común en los pacientes con SSp, su predominio de presentación es bibasal y simétrico, con opacidades reticulares y bronquiectasias por tracción además de extensión peri-broncovascular. La evolución de la enfermedad es poco predecible y puede ser reversible, debido a que puede comportarse como una enfermedad estable o puede progresar a una forma irreversible a pesar del tratamiento. La supervivencia a 5 años con esta variante es del 83%. Los corticoesteroides a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día con azatioprina o ciclofosfamida son los usualmente utilizados para su tratamiento, sin mucha evidencia de su eficacia, Parambil (2006) en una Cohorte de 18 pacientes con SSp y NI describió que de 5 pacientes tratados con corticoesteroides asociado a otros fármacos como hidroxicloroquina, azatioprina o ciclofosfamida, 3 de ellos presentaron mejoría en la CVF a corto plazo y 2 pacientes presentaron descenso de hasta el 15% en la CVF, motivo por el que se requieren más estudios que demuestren su eficacia.¹⁷ (Figura 3)

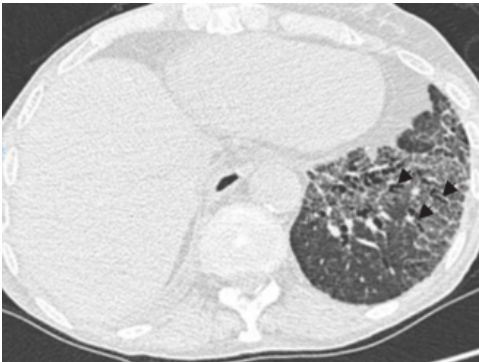


Fig. 3 NINE Áreas de vidrio despulido, con cambios en la atenuación y bronquiectasias por tracción características de la NINE. (las flechas denotan las bronquiectasias cilíndricas)

b) Neumopatía intersticial usual (NIU)

Se presenta como áreas bilaterales reticulares con aumento de la atenuación acompañadas de bronquiectasias por tracción o quistes pequeños, de predominancia basal y periférico, característicamente presentan imágenes en panal de abeja, con infiltración intersticial mínima; su presentación es más común en mujeres de mayor edad, la terapia inmunosupresora no ha presentado mejoría clínica.⁴ (Figura 4)

La Sociedad Americana Torácica estableció en el 2015 los criterios tomográficos para la neumopatía intersticial usual por imagen en donde se clasifica como confirmatorio, posible o inconsistente, de la siguiente manera:⁶

Tabla 2. Criterios tomográficos de clasificación de neumopatía intersticial usual (Sociedad Americana Torácica 2015)

Compatible (4/4 criterios)	Posible (3/3 criterios)	Inconsistente (1/7)
<ul style="list-style-type: none"> • Predominancia basal subpleural • Anormalidad reticular • Panal de abejas con o sin bronquiectasias que traccionan. • Ausencia de características presentes en inconsistente 	<ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, predominancia basal • Anormalidad reticular • Ausencia de características presentes en inconsistente 	<ul style="list-style-type: none"> • Predominancia apical o en lóbulo medio • Predominancia peribronquial • Anormalidad en vidrio esmerilado • Micronódulos difusos • Quistes discretos • Mosaico difuso de atenuación y atrapamiento de aire • Consolidación en segmentos broncopulmonares



Fig. 4 NIU Áreas reticulares bilaterales, con imágenes en panal de abeja, de predominio basal y subpleural (marcado con las flechas).

c) Neumopatía intersticial linfoidea (NIL)

Su afectación es caracterizada por una proliferación difusa de linfocitos policlonales y células plasmáticas en el intersticio, con folículos linfoides y centros germinales, representan más del 15% de todas las neumopatías intersticiales, al igual que las otras variedades presenta tos y disnea así como estertores inspiratorios de tipo “velcro”, los hallazgos tomográficos son engrosamiento broncovascular, nódulos, quistes (en el 68 a 82% de los pacientes) y vidrio despulido. Se ha considerado como una patología reversible, pero con alta probabilidad de progresión, la mayoría de los pacientes tratados con corticoesteroides presentan una enfermedad estable o pueden presentar mejoría. (Figura 5)

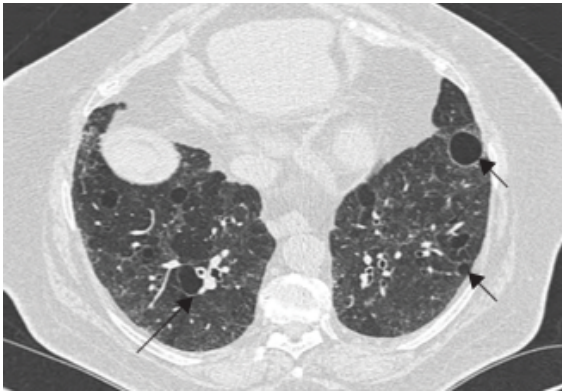


Fig. 5 NIL Presencia de quistes de pared bien definida, circulares, peribroncovasculares (flechas), acompañadas de áreas en vidrio despulido.

d) Neumonía organizada (NOC)

Se presenta hasta en el 11% de los pacientes con SSp y NI, la TACAR muestra múltiples áreas parcheadas de consolidación con una distribución subpleural o peribroncovascular, bilaterales acompañadas de áreas en vidrio despulido o nódulos finos centrolobulillares. Presentando adecuada respuesta a los corticoesteroides. ⁴ (Figura 6)

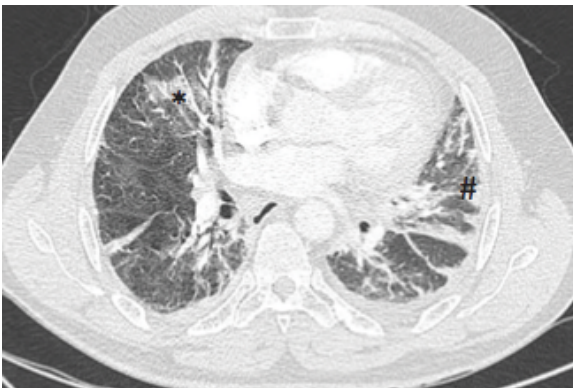


Fig. 6 Áreas de consolidación parcheadas (imágenes con *), de presencia de imágenes en vidrio despulido

e) Bronquiolitis folicular

También conocida como bronquiolitis respiratoria, es parte del espectro de enfermedades relacionadas al tabaquismo, es similar a la neumonitis descamativa sin embargo con un pronóstico diferente, los principales hallazgos tomográficos son el vidrio despulido, el cual se presenta en parches con menor extensión que la descamativa y preferentemente afecta a los lóbulos superiores, estas áreas representan acumulación de macrófagos en los espacios alveolares, una característica que la diferencia de la descamativa es la presencia de nódulos centrolobulillares, es rara la presencia de quistes pequeños y pueden presentar zonas de enfisema en los lóbulos superiores. ⁷(Figura 7)

Se ha identificado en diversos estudios que las manifestaciones pulmonares pueden preceder al diagnóstico de SSp es decir que pueden presentarse como la primera

manifestación de esta enfermedad, por lo que importante su identificación temprana ya que el tratamiento y el pronóstico del paciente se ven directamente influidos.

Otra manifestación encontrada por TACAR son los datos de hipertensión pulmonar, que se asocia con una presión de la arteria pulmonar de aproximadamente 44 mmHg, que disminuyen la tasa de supervivencia de estos pacientes a 66% a 3 años; esto genera un incremento en el riesgo de una tromboembolia pulmonar que puede llegar a ser mortal.⁴

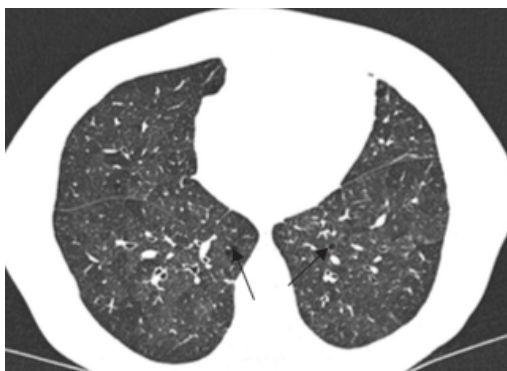


Fig. 7 Bronquiolitis folicular Aumento de la atenuación de manera heterogénea en lóbulos inferiores con presencia de quistes (señalado por las flechas).

1.5 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR (PFP):

La prueba más factible para la valoración de las pruebas de función respiratoria es la espirometría, con mayor información brindada cuando se valora antes y después del broncodilatador, se encarga de medir el aire exhalado en puntos específicos durante la exhalación forzada y completa, el volumen total exhalado corresponde a la capacidad vital forzada (CVF), el volumen exhalado en el primer segundo es conocido como el volumen espiratorio forzado en el 1er segundo (FEV1) y el ratio (FEV1/FVC) son las variables reportadas mas importantes. La realización del test se realiza en 10 a 15 minutos y requiere el mínimo riesgo. Una relación FEV1/FVC por debajo del 80% nos habla de un patrón obstructivo y una relación FEV1/FVC normal con una FVC disminuida nos habla de un patrón restrictivo.

Las PFP pueden reflejar alguna alteración a nivel del pulmón (patrón restrictivo) o de la vía aérea (patrón obstructivo), la mayoría de los pacientes con SSp tienen preservada su función pulmonar, sin embargo, en la enfermedad intersticial predomina el patrón restrictivo, la Difusión de monóxido de carbono (DLCO) es la anomalía más común que se presenta sin embargo es una prueba poco sensible para detectar la enfermedad pulmonar subclínica. La frecuencia estimada de afectación de la vía aérea distal varía entre el 22 al 46%, el síndrome ventilatorio obstructivo es raro sin embargo cuando se presenta se relaciona con mayor severidad de la enfermedad.⁴

La evolución de los cambios en las PFP es variable, en la mayoría de los casos existe una disminución notoria durante los primeros 4 años de iniciada la

enfermedad intersticial y se mantiene estable por los siguientes 6 años. Durante el seguimiento, los cambios en los parámetros de la función pulmonar son ampliamente utilizados y útiles para el monitoreo de la enfermedad intersticial, una pequeña disminución de solo 5% a 10% de la capacidad vital forzada durante un período de observación de 6 meses ya es indicativo de un aumento en la mortalidad. Menos establecidos son los cambios de DLCO y gases en la sangre como predictores de pronóstico, pero estos parámetros pueden ser utilizados para apoyar la relevancia clínica de los cambios marginales en la capacidad vital forzada.⁵

1.6 Tomografía de alta resolución computarizada (TCAR) y SSp.

Se han evaluado diversos estudios para valorar la afectación pulmonar en el SSp y se ha identificado que la radiografía de tórax tiene una baja sensibilidad para detectar compromiso pulmonar de manera temprana, en cambio la TCAR se reportan altas tasas de anormalidades pulmonares en pacientes asintomáticos.

En un estudio multicéntrico que realizaron en España en el 2015, donde analizaron 25 pacientes con NI y SSp encontraron que el principal subtipo fue la variedad NINE, posteriormente la usual, seguida de la NOC y por último la NIL, de las cuales solo el 60% tenían positivo el anti-Ro.⁸

En los hallazgos tomográficos también es posible encontrar lo siguiente:

- ❖ **Amiloidosis pulmonar**, es una complicación rara del SSp, ocurre predominantemente en mujeres y se caracteriza por presentar tos, debilidad, hemoptisis, dolor pleurítico, trombocitopenia, crioglobulinemia y Raynaud, el promedio de presentación es a los 7 años de diagnóstico, las alteraciones tomográficas más frecuentes son: nódulos grandes, calcificados, irregulares y distribuidos por todos los campos pulmonares, para realizar su diagnóstico se requiere la toma de biopsia.
- ❖ **Hipertensión pulmonar**, secundaria a una arteriopatía por enfermedad pulmonar venooclusiva o enfermedad pulmonar intersticial y su presencia disminuye la supervivencia a 3 años a 66%, suele asociarse con la presencia de anti-Ro y ANA, se pueden identificar hallazgos tomográficos sin embargo amerita la realización de ecocardiograma.
- ❖ **Enfermedad pleural**, puede presentarse como hallazgo, principalmente la pleuritis linfocítica con o sin derrame pleural, el estudio del líquido reporta un predominio linfocítico con pH normal, se debe investigar la coexistencia con otra enfermedad autoinmune.
- ❖ **Hemorragia alveolar y vasculitis pulmonar**, se han descrito con poca frecuencia, principalmente secundarios a una trombocitopenia autoinmune y

crioglobulinemia en pacientes con SSp, el progreso rápido de una NINE fibrótica es un factor de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones.

- ❖ **Linfoma y pseudolinfoma**, descritos en pacientes con más de 10 años de la evolución de su enfermedad, sus factores de riesgo son el crecimiento parotídeo, la hipocomplementemia, la crioglobulinemia y la púrpura palpable, clínicamente los pacientes presentar pérdida de peso y fatiga, por imagen se identifican nódulos multifocales o solitarios, infiltrados alveolares difusos, linfadenopatía mediastinal y derrame pleural, el linfoma de células B grandes es la variedad más común así como el linfoma asociado a mucosas (MALT); el pseudolinfoma o hiperplasia nodular linfoidea es una lesión benigna caracterizada por la infiltración de linfocitos policlonales maduros y células plasmáticas, los hallazgos tomográficos típicos son el nódulo solitario o masas, con consolidación parenquimatosa con broncograma aéreo, su diagnóstico amerita la realización de biopsia con inmunohistoquímica.⁹

La tasa de mortalidad es mayor en pacientes con mayores hallazgos tomográficos que en los que tienen menos, específicamente cuando presentan panal de abeja y se ha tratado de utilizar la TCAR como un predictor de mortalidad, sin embargo, aún faltan muchos estudios para poder establecerlo.¹⁰

1.7 Anticuerpos Anti-Ro en Síndrome de Sjögren primario

Estos anticuerpos se encuentran presentes en el 70% de los pacientes con SSp, se describieron por primera vez en 1961 como 2 anticuerpos precipitados que reaccionaban con antígenos contenidos en extractos de la saliva y glándulas lacrimales, le nombraron anti-Ro cuando se identificó por primera vez en un paciente, al mismo tiempo se describieron los anticuerpos anti SSA y posteriormente concluyeron que ambos eran antigénicamente idénticos por lo que se corroboró que correspondían a los mismo anticuerpos.

Estos están constituidos por dos proteínas diferentes el Ro 60 y el Ro 52 que existen en un complejo de ribonucleoproteína con RNAs pequeños citoplasmáticos. La presencia de anti-Ro está muy asociado al HLA DR3 y/o HLA DR2.

Los anti- Ro se asocian específicamente con fotosensibilidad, vasculitis cutánea, desordenes hematológicos y neumopatía intersticial sin embargo no se ha identificado su efecto directo en la fisiopatología, las hipótesis indican que estos anticuerpos tienen un efecto en el daño tisular y que los rayos UV favorecen la síntesis de novo de los mismos, así como la expresión de antígenos en la superficie celular. Se ha demostrado que la exposición a esta radiación ultravioleta favorece el incremento en la síntesis y expresión de los antígenos anti- Ro en la superficie de los queratinocitos epidérmicos; los anticuerpos anti-Ro de la circulación se unen a

los antígenos de la superficie celular y el dominio Fc es reconocido por los linfocitos permitiendo la muerte celular.¹¹

1.8 Neumopatía intersticial y anti-Ro

Se ha descrito que la positividad de los anticuerpos anti-Ro se encuentra asociada a la presencia de neumopatía intersticial sin predominio de alguna de sus variedades, también se ve relacionada con mayores alteraciones en las pruebas de función respiratoria, específicamente en la capacidad vital forzada y el VEF1, así mismo existe disminución considerable en las pruebas de difusión de CO₂. Los hallazgos tomográficos en orden de frecuencia son: las opacidades en vidrio despolido, seguido de las imágenes en panal de abeja y por último el patrón reticular.¹²

1.9 Factores pronósticos en la neumopatía intersticial en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

En el 2013 se realizó un estudio que evaluó el pronóstico de la enfermedad asociado a las variables de neumopatía intersticial y no se observó diferencia entre los dos patrones predominantes que eran la NINE y la NIU; se identificaron tres factores pronósticos en el análisis univariable; dentro de los que se encuentran: la PaCO₂ basal, el grado de anormalidad reticular en la TACAR y la gravedad de los focos fibroblásticos. La retención de CO₂ o la hipercapnia puede estar causada por diversas etiologías hipoventilatorias como los desórdenes de la vía aérea, trastornos del sueño o desórdenes neuromusculares y estas sí tienen impacto en el pronóstico del paciente. Cada exacerbación de la neumopatía intersticial disminuye la CVF y aumenta la mortalidad en estos pacientes.¹³

II. JUSTIFICACIÓN

Existen reportes de prevalencia muy variados sobre la afectación pulmonar en el Síndrome de Sjögren primario esto debido a las diversas poblaciones de estudio y a los criterios diagnósticos que se han modificado recientemente. En nuestra población mexicana no existe un reporte de la asociación de neumopatía intersticial con la presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con SSp, lo cual es de gran relevancia ya que al presentar esta afectación pulmonar se modifica completamente el tratamiento y el pronóstico del paciente.

Se ha estudiado que en cierto tipo de pacientes con SSp aparecen primero las manifestaciones pulmonares de tipo neumopatía intersticial antes que las manifestaciones del síndrome seco, por lo que será de gran utilidad encontrar la asociación de la presencia de los anticuerpos anti-Ro en estos pacientes para su identificación temprana y como factor pronóstico.

Así mismo al establecer el diagnóstico temprano de Neumopatía intersticial nos permitirá realizar una intervención oportuna para modificar la evolución de la enfermedad; es decir permitirá que se inicie un tratamiento dirigido en conjunto con el neumólogo y un seguimiento estrecho sobre la función pulmonar que permitirá ofrecerle una mejor calidad de vida al paciente y mejorará el pronóstico de la enfermedad.

Aun no hay un patrón de alteración de las pruebas de función respiratoria establecido en la literatura que prevalezca en esta enfermedad, solo se ha reportado el patrón que se presenta con mayor frecuencia en las diversas neumopatías intersticiales, pero sin asociarlo al SSp, por lo que es importante conocer cuál es la que se presenta con mayor frecuencia en nuestro hospital para realizar búsqueda intencionada en los pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

Si bien es cierto que el diagnóstico de neumopatía intersticial se corrobora por biopsia pulmonar, en la actualidad el diagnóstico ya puede realizarse por TCAR la cual está al alcance de nuestra población y nos permitirá realizar una mejor evaluación integral del paciente en la consulta externa.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de neumopatía intersticial con la presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con síndrome de Sjögren primario en el Hospital Juárez de México?

IV. OBJETIVOS

Objetivo Principal

- Conocer la asociación de neumopatía intersticial con la presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con síndrome de Sjögren primario en el Hospital Juárez de México.

Objetivos Secundarios

- Establecer la frecuencia de neumopatía intersticial y patrón tomográfico en los pacientes con síndrome de Sjögren primario por tomografía.
- Establecer la frecuencia de síntomas respiratorios en pacientes con síndrome de Sjögren primario.
- Establecer la frecuencia de patrón obstructivo o restrictivo en los pacientes con síndrome de Sjögren primario.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- a. Descriptivo
- b. Observacional
- c. Transversal
- d. Analítico
- e. Prospectivo

Población en estudio y tamaño de la muestra

Número de pacientes: 20

Universo o población

Pacientes adultos con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario, que acudan a la consulta de reumatología del Hospital Juárez de México.

Periodo de estudio

Agosto 2017 – Julio 2018.

Criterios de inclusión.

- Pacientes mujeres mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario de acuerdo a los criterios diagnóstico de EULAR-ACR 2016.
- Pacientes del Hospital Juárez de México que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado.

Criterios de no inclusión.

- Pacientes hombres
- Pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario.
- Pacientes con patología pulmonar no explicada por el Síndrome de Sjögren primario.
- Pacientes con índice tabáquico mayor a 10 cajetillas/año; biomasa positivo, con índice mayor a 100 horas/año

Criterios de eliminación.

- Pacientes que hayan aceptado participar en el protocolo y que durante el mismo revoquen el consentimiento informado

Variables y escalas de medición

Variable independiente (x):

	Definición	Tipo de Variable	Escala de medición
Neumopatía intersticial	Diagnóstico establecido de acuerdo a los criterios tomográficos por la Sociedad Torácica Americana para neumopatía intersticial.	Cualitativa Dicotómica	Si/No

Variable dependiente (y):

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de Medición
Anticuerpos anti-Ro	Son anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles identificados en el Síndrome de Sjögren.	Cualitativa dicotómica	Si/No
FEV1 (Volumen espiratorio forzado al primer segundo).	Volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la FVC expresado en litros o mililitros. El cociente FEV1/FVC es la relación de FEV1 dividido entre la FVC y expresada como porcentaje. Esta relación es la variable más comúnmente utilizada para definir obstrucción al flujo aéreo.	Cuantitativa continua	Mililitros/ litros
FVC (Capacidad vital forzada)	Es el máximo volumen de aire exhalado después de una inspiración máxima expresado en litros o mililitros.	Cuantitativa continua	Mililitros/ litros

VI. RECOLECCIÓN DE DATOS

I. Diseño de la investigación

- a. Se corroborará diagnóstico de síndrome de Sjögren según los criterios establecidos previamente, buscando específicamente presencia de los anticuerpos anti-Ro; así como valoración por el servicio de oftalmología que corrobore datos objetivos de ojo seco.
- b. Se tomarán datos basales de los pacientes incluyendo el cuestionario de calidad de vida en búsqueda de sintomatología respiratoria.
- c. Se solicitará realización de una espirometría, buscando específicamente el resultado de VEF1 y cociente FEV1/CVF en búsqueda de un patrón obstructivo o restrictivo sugestivo de afectación pulmonar.
- d. Se solicitará una tomografía de tórax de alta resolución, la cual posterior a su realización será interpretada por un médico especialista en imagenología en búsqueda de datos sugestivos de patología de tipo intersticial.
- e. Se enviará a valoración por el servicio de neumología para corroborar con la clínica y los resultados del estudio topográfico datos compatibles de una neumopatía intersticial. La evaluación de las tomografías para establecer el diagnóstico de neumopatía intersticial será realizada por el mismo médico especialista en neumología lo cual establece valor estadístico al estudio.
- f. Se recabarán los datos obtenidos y se evaluará la asociación de la patología pulmonar con la positividad de los anticuerpos anti Ro en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.
- g. Para describir la variable paramétrica se realizará estadística descriptiva, donde se usarán medidas de tendencia central (promedio y media) y medidas de dispersión (desviación estándar y varianza); para las variables no paramétricas se realizarán frecuencias y porcentajes y como medidas de dispersión los intervalos de confianza y rangos.

- h. Se comparará la presencia de los anticuerpos anti-Ro, sus títulos y las características espirométricas con la presencia de la neumopatía intersticial para comparar utilizaremos prueba de t student y prueba de U de Mann-Whitney.

Como significancia estadística se utilizará $\alpha = 0.05$ y la probabilidad de que el resultado obtenido se deba al azar si la hipótesis nula es cierta (valor de p), se tomará como significativo un valor de $p < 0.05$.

Se utilizará para la evaluación, el análisis y la realización de los gráficos el programa SPSS.

VII. IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio con riesgo mayor al mínimo, de acuerdo a la Ley General de Salud en el artículo no. 17 Frac III, por lo que todos los pacientes serán informados ampliamente de los objetivos del estudio y los posibles eventos durante la espirometría y la tomografía, los que estén de acuerdo firmarán un consentimiento informado el cual se encontrará dentro de los anexos.

VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se analizaron 20 pacientes con el diagnóstico de SSp en el servicio de reumatología, a los cuales intencionadamente se les estudió para detectar la presencia de neumopatía intersticial no diagnosticada, de las cuales el 100% eran mujeres, con una media de edad de 58.85 años.

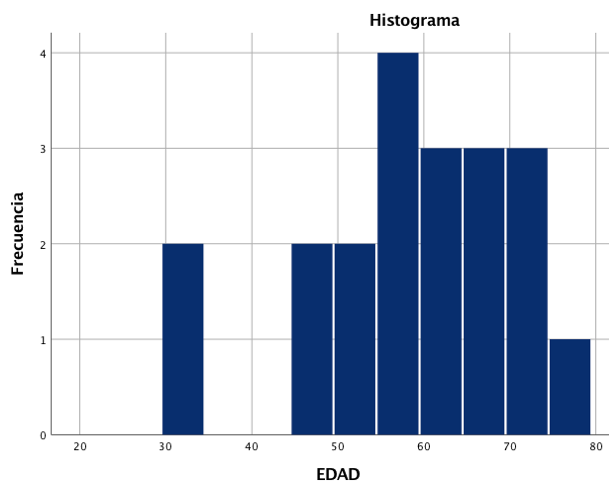
- Tabla 3. Resultados Generales

Características	Resultados
Edad	
Media de edad	58.85 años
DE	12.27
Comorbilidades	
Sin	60%
Con	40%
Tratamiento sistémico	
Sin	30%
Con	70%
Tiempo de evolución	
Media	4.7 años
Síntomas respiratorios	
Disnea al inicio	10%
Disnea en los últimos 3 meses	20%
Disneas en el transcurso	25%
IVRS al inicio	5%
IVRS en los últimos 3 meses	15%
IVRS en el transcurso	10%
Tos al inicio	5%
Tos en los últimos 3 meses	15%
Tos en el transcurso	10%
Anticuerpos Anti-Ro	
Media de títulos	127.82
<100	70%
>100	30%
TCAR	
Sin NI	70%
Con NI	30%
Hallazgos en TCAR	
Bronquiectasias	65%
Quistes pequeños	20%
Vidrio despulido	20%
Nódulos	15%
Perfusión en mosaico	10%
Datos de HAP	5%
Panal de abeja	0%
Tipos de NI	
Linfoidea	20%
NINE	5%
Bronquiolitis folicular	5%
Espirometría	
Normales	55%
Patrón obstructivo	25%
Patrón restrictivo	20%

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

- **Edad de presentación**

EDAD		
N	Válido	20
	Perdidos	0
Media		58.85
Mediana		59.50
Desv. Desviación		12.274



- **Características de la población y comorbilidades**

De los 20 pacientes, el 60% tuvieron comorbilidades como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, hipotiroidismo o dislipidemia, el 40% tenían escolaridad de secundaria, 30% bachillerato, 25% primaria y 5% ninguna, el 100% de los pacientes curso con un ESDAI menor a 5 que representa una enfermedad con mejoría mínima importante.

COMORBILIDADES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin comorbilidades	12	60.0	60.0	60.0
	Con comorbilidades	8	40.0	40.0	100.0
Total		20	100.0	100.0	

ESCOLARIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ninguna	1	5.0	5.0	5.0
	Primaria	5	25.0	25.0	30.0
	Secundaria	8	40.0	40.0	70.0
	Bachillerato	6	30.0	30.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

- **Tratamiento de la enfermedad**

El 100% de las pacientes ha recibido tratamiento tópico a nivel ocular en algún momento de la enfermedad y el 70% ha recibido tratamiento diverso a base de hidroxicloroquina, metotrexate o corticoesteroides para las diversas manifestaciones articulares de la enfermedad.

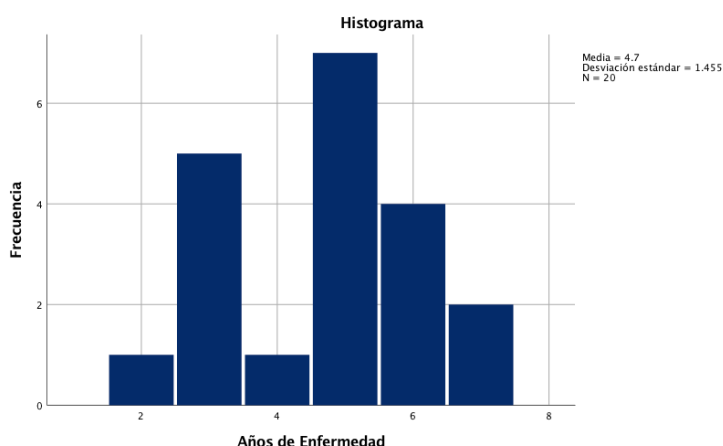
TRATAMIENTO ENFERMEDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin tratamiento	6	30.0	30.0	30.0
	Con tratamiento	14	70.0	70.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

El 50% de los pacientes en algún momento de su enfermedad ha recibido tratamiento para episodios de enfermedades diversas como antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, diuréticos, antihistamínicos, broncodilatadores, descongestionantes, estatinas o fibratos, que podrían presentar síntomas de síndrome seco transitorio.

- **Tiempo de evolución de la enfermedad**

La media de tiempo de evolución de la enfermedad es de 4.7 años, teniendo como mayor prevalencia 3 años de diagnóstico.



- **Manifestaciones extra-glandulares**

Como manifestaciones extra-glandulares, las artralgiás al inicio de la enfermedad se presentaron en el 25% de los pacientes, en los últimos 3 meses en un 5% y durante la enfermedad en un 30%; en cuanto a artritis el 15% de los pacientes la presentó al inicio de la enfermedad, el 15% en los últimos 3 meses y 25% durante el transcurso de la enfermedad

		Estadísticos					
		Artralgias inicio	Artralgias 3 meses	Artralgias durante	Artritis inicio	Artritis 3 meses	Artritis durante
N	Válido	20	20	20	20	20	20
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		.25	.25	.30	.15	.15	.25
Mediana		.00	.00	.00	.00	.00	.00
Desv. Desviación		.444	.444	.470	.366	.366	.444
Varianza		.197	.197	.221	.134	.134	.197

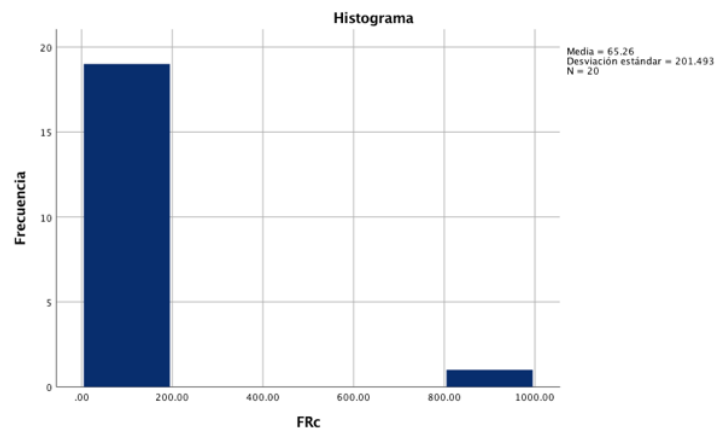
En cuanto a tos, el 5% de los pacientes la presentó al inicio de la enfermedad, 15% en los últimos 3 meses y 10% en el transcurso de la enfermedad; expectoración 5% al inicio de la enfermedad, 5% en los últimos 3 meses y 15% en el transcurso de la enfermedad.

		Estadísticos					
		Tos inicio	Tos 3 meses	Tos durante	Expect inicio	Expect 3 meses	Expect durante
N	Válido	20	20	20	20	20	20
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		.05	.150	.10	.05	.05	.15
Mediana		.00	.000	.00	.00	.00	.00
Desv. Desviación		.224	.3663	.308	.224	.224	.366
Varianza		.050	.134	.095	.050	.050	.134

El 10% presentó disnea al inicio de la enfermedad, el 20% en los últimos 3 meses y 25% durante el transcurso de la enfermedad; las infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes se presentaron en un 5% al inicio de la enfermedad, en un 15% en los últimos 3 meses y en un 10% en algún momento de la enfermedad.

		Estadísticos					
		Disnea inicio	Disnea 3 meses	Disnea durante	IVRS al inicio	IVRS ultimos 3 meses	IVRS durante
N	Válido	20	20	20	20	20	20
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		.10	.20	.25	.05	.15	.10
Mediana		.00	.00	.00	.00	.00	.00
Desv. Desviación		.308	.410	.444	.224	.366	.308
Varianza		.095	.168	.197	.050	.134	.095

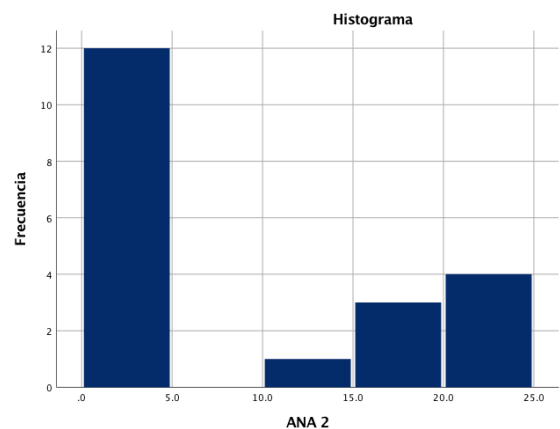
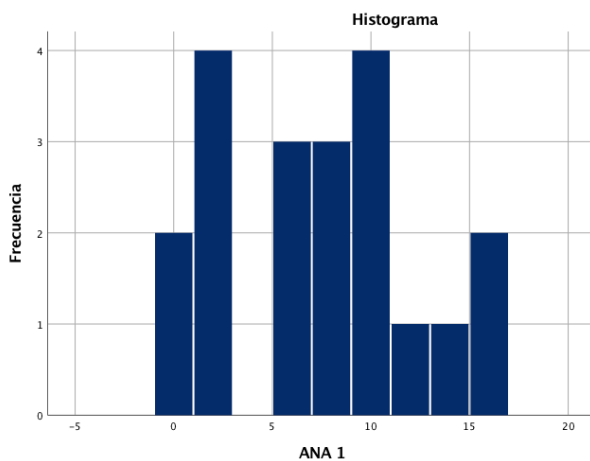
- **Factor reumatoide y SSp**



La media de títulos de Factor Reumatoide (FR) fue de 65.25, presentándose en e 95% de los pacientes en títulos menores a 200 UI/l y en el 5% mayores a 900 UI/l.

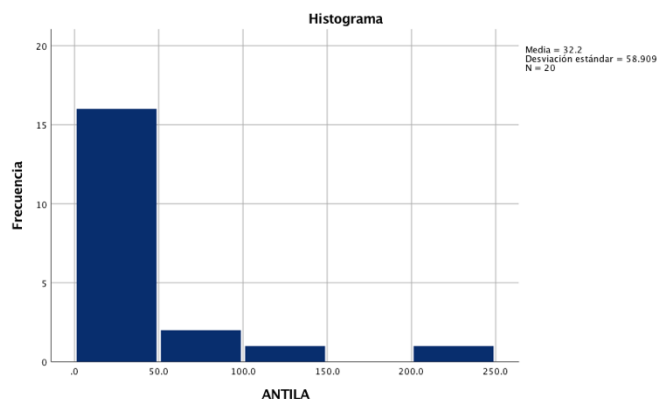
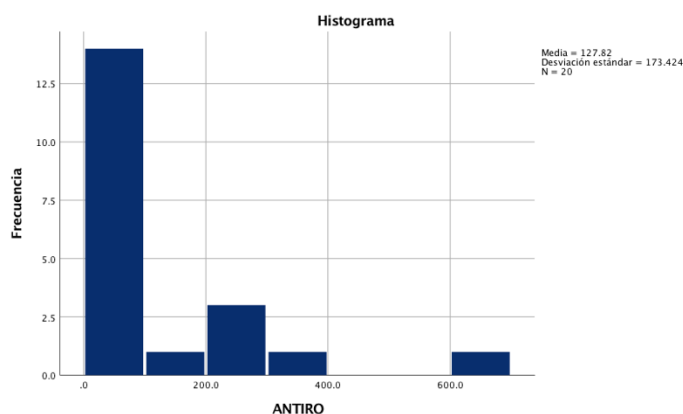
- **Anticuerpos antinucleares (ANA) y SSp**

En los títulos de los Anticuerpos antinucleares (ANA) los patrones con mayor prevalencia del primer patrón fueron el patrón homogéneo 1:80 y el patrón moteado fino 1:160 con un 15% respectivamente y del segundo patrón la mayor frecuencia se encontró con un resultado negativo, seguido de un patrón citoplásmico 1:320 en el 10% de los casos.



- **Anticuerpos anti-Ro, VSG, IgG, IgM y SSp**

La media de los títulos de los anticuerpos anti-Ro fue de 127.82, el 70% con títulos por debajo de 100 y 30% por arriba de 100 hasta 695.8; la media de los anticuerpos Anti-La fue de 32.19, el 90% con títulos por debajo de 100 y 10% por arriba de 100 hasta 231.



El 70% de los pacientes (14) tuvo valores de VSG menores a 34 mm/hr, 95% (19) valores de IgG menores a 1700 mg/dl, 75% (15) tuvieron IgM menor a 300 mg/dl.

- **Hallazgos en TCAR y variedades de NI**

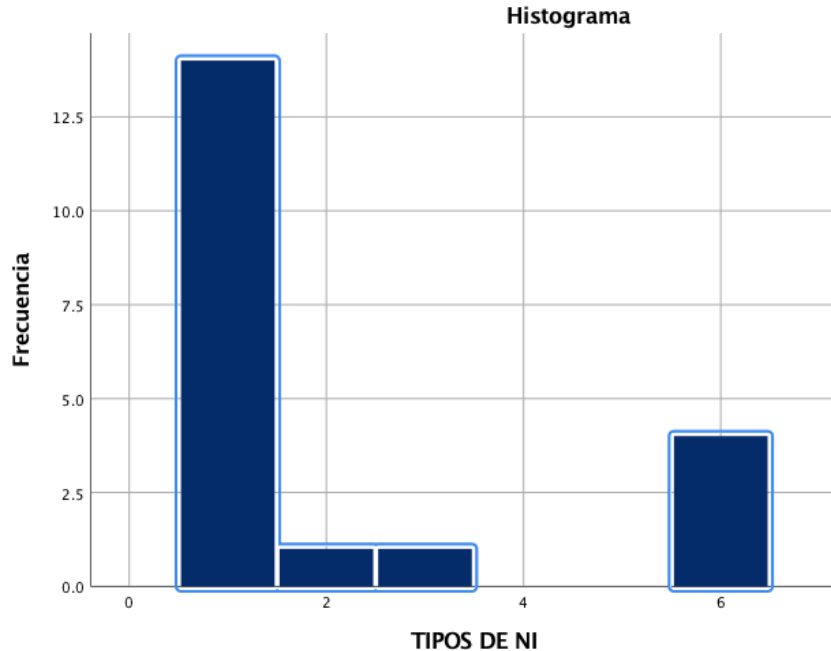
Del 100% de tomografías estudiadas, 70% (14) no se encontró neumopatía intersticial y el 30% (6) si cumplieron criterios diagnósticos para NI. Dentro de los hallazgos tomográficos encontrados, el 65% presentó bronquiectasias, el 20% quistes pequeños, el 20% vidrio despulido, el 15% nódulos, 10% perfusión en mosaico, 5% datos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y 0% panal de abeja; de las pacientes diagnosticadas con NI, el 20% (4) fueron de la variedad Linfoidea, 5% (1) variedad NINE y 5% (1) variedad bronquiolitis folicular.

Estadísticos

	QUISTES	NÓDULOS	PANAL	VIDRIO DESPULIDO	BRONQUIECT ASIAS	DATOS DE HAP	PERFUSIÓN MOSAICO	ENGROSAMIE NTO
N	Válido 20	20	20	20	20	20	20	20
	Perdidos 0	0	0	0	0	0	0	0
Media	.20	.15	.00	.20	.65	.05	.10	.05
Mediana	.00	.00	.00	.00	1.00	.00	.00	.00
Desv. Desviación	.410	.366	.000	.410	.489	.224	.308	.224
Varianza	.168	.134	.000	.168	.239	.050	.095	.050

NEUMOPATÍA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SANO	14	70.0	70.0	70.0
	NEUMOPATIA	6	30.0	30.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	



- **Patrón espirométrico**

Del 100% de las espirometrías, 11 (55%) fueron normales, 5 (25%) tuvieron un patrón obstructivo y 4 (20%) un patrón restrictivo; 17(65%) presentaron una FEV1 mayor a 2 litros y 3 (35%) una FEV1 menor a 2 litros.

ESPIROMETRÍA PATRÓN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NORMAL	11	55.0	55.0	55.0
	OBSTRUCTIVO	5	25.0	25.0	80.0
	RESTRICTIVO	4	20.0	20.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

ANÁLISIS COMPARATIVO

- **Diferencia de presentación entre mayores y menores de 60 años**

En el análisis comparativo sobre la edad de presentación entre mayores de 60 años y menores de 60 años para la NI, no se encontró una P significativamente estadística, ya que por Chi cuadrada se encontró una P de 0.628 ya que el 33% de los pacientes con NI tenía menos de 60 años y 66% mayores de 60 años.

Tabla cruzada EDADCOD*NEUMOPATIA

EDADCOD		NEUMOPATIA		Total	
		SANO	NEUMOPATIA		
Menor de 60	Recuento	8	2	10	
	Recuento esperado	7.0	3.0	10.0	
	% dentro de EDADCOD	80.0%	20.0%	100.0%	
	% dentro de NEUMOPATIA	57.1%	33.3%	50.0%	
	Mayor de 60	Recuento	6	4	10
		Recuento esperado	7.0	3.0	10.0
		% dentro de EDADCOD	60.0%	40.0%	100.0%
		% dentro de NEUMOPATIA	42.9%	66.7%	50.0%
Total	Recuento	14	6	20	
	Recuento esperado	14.0	6.0	20.0	
	% dentro de EDADCOD	70.0%	30.0%	100.0%	
	% dentro de NEUMOPATIA	100.0%	100.0%	100.0%	

- Comorbilidades y NI**

No se encontró asociación entre la presencia de NI y las comorbilidades que presentaron los pacientes, ya que el 25% de los pacientes con NI presentaban comorbilidades, en comparación con el 75% de los pacientes sin NI que presentaban comorbilidades, por prueba exacta de Fisher por la muestra pequeña se obtiene una significancia exacta bilateral no significativa de 1.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.159 ^a	1	.690		
Corrección de continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitud	.161	1	.688		
Prueba exacta de Fisher				1.000	.545
Asociación lineal por lineal	.151	1	.698		
N de casos válidos	20				

- Tiempo de enfermedad y NI**

En la asociación del tiempo de la enfermedad con el diagnóstico de NI se encontró que a mayor tiempo de evolución mayor prevalencia de la enfermedad, de tal modo que a los 3 años, de los 5 pacientes ninguno presentó NI (0%), a los 5 años 1 de los 7 pacientes presentó NI esto es el 14.3%, y a los 7 años 2 pacientes de un total de 2 (100%) presentó NI. Con una p estadísticamente significativa de 0.014.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.347 ^a	5	.030
Razón de verosimilitud	14.194	5	.014
Asociación lineal por lineal	8.715	1	.003
N de casos válidos	20		

- **Asociación de los síntomas respiratorios y la NI**

Se valoró la asociación entre la tos al inicio de la enfermedad, durante la enfermedad o en los últimos 3 meses como signo de NI, encontrando que al utilizar tablas cruzadas el 26%(5) de los pacientes sin tos al inicio de la enfermedad presentaron NI y el 100% (1) con tos al inicio de la enfermedad presentaron NI, con una p por prueba exacta de Fisher estadísticamente significativa de 0.30; aquellos pacientes que no cursaron con tos en los últimos 3 meses el 35% presentaron NI y el 0% de los pacientes con tos en los últimos 3 meses presentó NI, con una P de 0.51 por prueba exacta de Fisher.

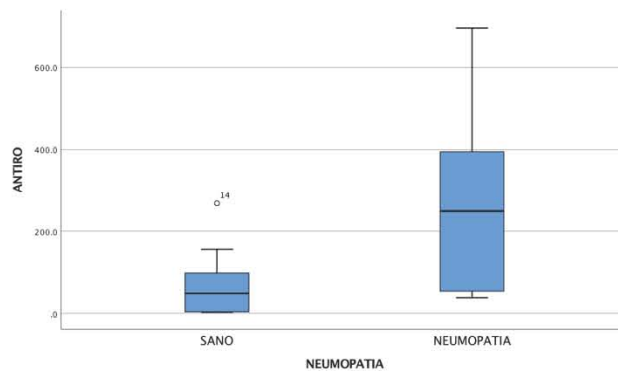
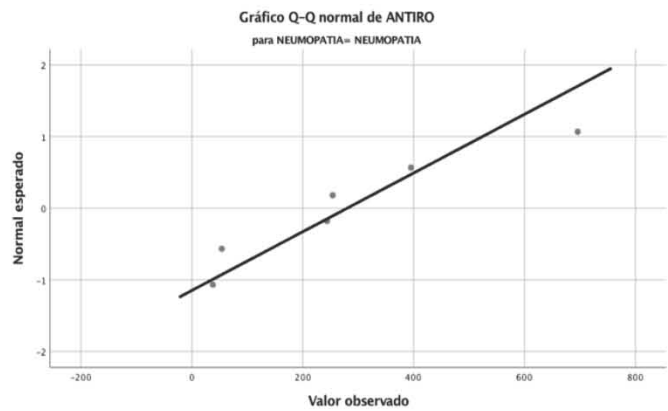
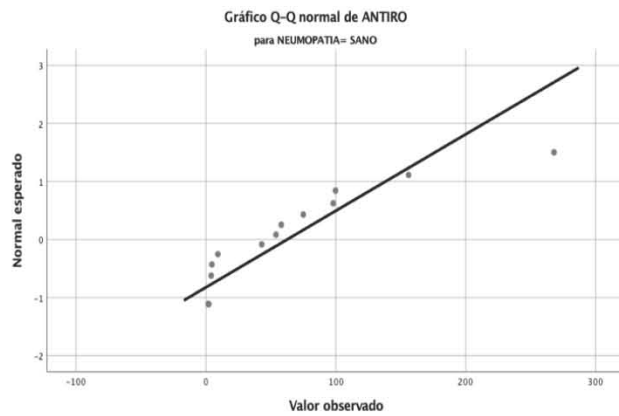
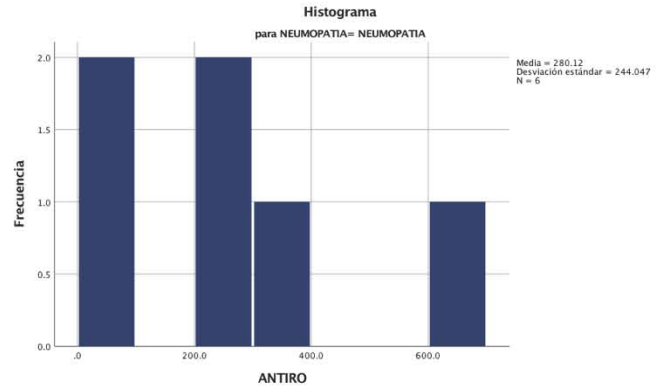
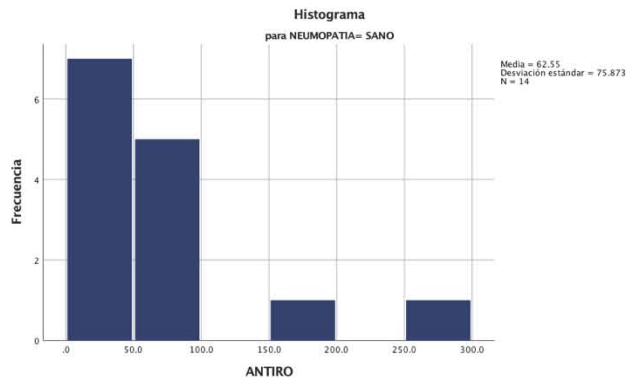
En expectoración al inicio, durante, o en últimos 3 meses de evolución de la enfermedad no se encontró asociación con la presencia de NI, Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher de 1; para la asociación de la disnea e infección de vías respiratorias superiores (IVRS) de repetición en los 3 periodos de la enfermedad, solo se encontró una p de 0.30 en las IVRS al inicio de la enfermedad por Chi Cuadrada.

- **Asociación de los anticuerpos Anti-Ro y la NI**

Se realizó la asociación de los Anticuerpos anti Ro en pacientes sin neumopatía intersticial encontrándose una media de 62.5, una mediana de 48.5, con una desviación estándar (DE) de 75.8 y para los pacientes con NI una media de Anti Ro de 280, una mediana de 248 y una DE de 244, obteniendo por Shapiro-Wilk por ser una muestra pequeña una significancia de 0.41 por lo que se realiza la comparación de pruebas no paramétricas (medianas) por ser de distribución libre con la prueba de U de Mann-Whitney obteniendo una significancia de 0.033 que rechaza la hipótesis nula.

Pruebas de normalidad

	NEUMOPATIA	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
ANTIRO	SANO	.212	14	.087	.797	14	.005
	NEUMOPATIA	.209	6	.200 [*]	.907	6	.415



Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de ANTIRO es la misma entre las categorías de NEUMOPATIA.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independiente	.033 ¹	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de .05.

- **Asociación de los anticuerpos Anti-Ro ajustados a la media (127 UI/l) NI**

Al comparar los títulos de Anti Ro tomando como punto de corte 127 UI/l que fue la media encontrada en toda la muestra con la presencia de NI por medio de Chi cuadrada y prueba de Fisher, encontramos una significancia exacta bilateral de 0.037 y al realizar una tabla de 2x2 con el programa de openepi obtuvimos una p de 0.00031 la cual es estadísticamente significativa.

Tabla cruzada ANTIRO127*NEUMOPATIA

		NEUMOPATIA		Total	
		SANO	NEUMOPATIA		
ANTIRO127	.00	Recuento	12	2	14
		Recuento esperado	9.8	4.2	14.0
		% dentro de ANTIRO127	85.7%	14.3%	100.0%
		% dentro de NEUMOPATIA	85.7%	33.3%	70.0%
	1.00	Recuento	2	4	6
		Recuento esperado	4.2	1.8	6.0
		% dentro de ANTIRO127	33.3%	66.7%	100.0%
		% dentro de NEUMOPATIA	14.3%	66.7%	30.0%
Total	Recuento	14	6	20	
	Recuento esperado	14.0	6.0	20.0	
	% dentro de ANTIRO127	70.0%	30.0%	100.0%	
	% dentro de NEUMOPATIA	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

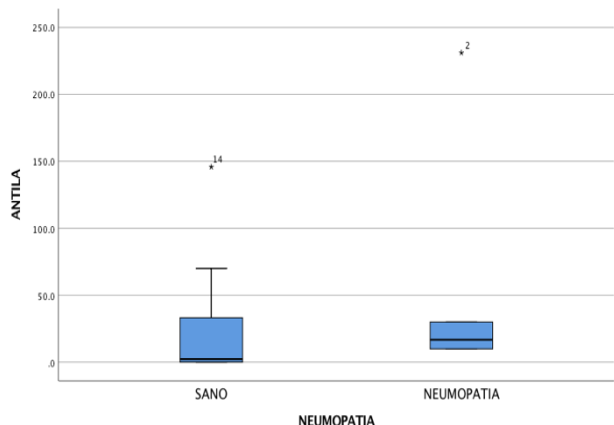
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.488 ^a	1	.019		
Corrección de continuidad ^b	3.277	1	.070		
Razón de verosimilitud	5.313	1	.021		
Prueba exacta de Fisher				.037	.037
Asociación lineal por lineal	5.213	1	.022		
N de casos válidos	20				

Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	11.67	0.0003181	0.0006363
Chi cuadrado corregida de Yates	7.872	0.002510	0.005021
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	11.08	0.0004355	0.0008711
Exacto de Fisher		0.003096(P)	0.006192
Mid-p exacto		0.001548(P)	0.003096

- **Asociación de los anticuerpos Anti-La y la NI**

En la comparación de los Anti La con la presencia de NI por libre distribución con la prueba U de Mann-Whitney se encontró una p de 0.076, que retiene la hipótesis nula.



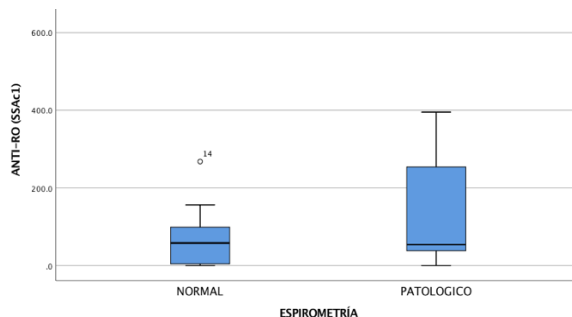
Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de ANTI-La es la misma entre las categorías de NEUMOPATIA.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independiente s	.076 ¹	Retener la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de .05.

- **Asociación entre espirometría anormal y Anti-Ro**

Se realizó la asociación entre espirometría normal o anormal y los títulos de Anti-Ro, obteniendo por Shapiro-Wilk por ser una muestra pequeña una significancia de 0.33 por lo que se realiza la comparación de pruebas no paramétricas (medianas) por ser de distribución libre con la prueba de U de Mann-Whitney obteniendo una significancia de 0.412 que retiene la hipótesis nula.



Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de SSAc1 es la misma entre las categorías de ESPIROMETRIA COD.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.412 ¹	Retener la hipótesis nula.

- **Patrón espirométrico y variedades de NI**

Para el análisis comparativo de la espirometría se encontró que el 33% (2) de los pacientes con NI presentaron un patrón obstructivo y un 66.7% (4) presentaron un patrón restrictivo, el 78% (11) de los pacientes sin NI presentó una espirometría normal, 21% (3) un patrón obstructivo y 0% un patrón restrictivo, con una Chi cuadrada con p de 0.001.

El 78% (11) de los pacientes sin NI presentó una espirometría normal, el 33% (3) de los pacientes presentó una espirometría anormal y el 100% de las NINE (1), bronquiolitis folicular (1) y linfoidea (4) presentaron una espirometría anormal con una p de 0.05, de las espirometrías anormales en la NI, el 100% (1) de la NINE y el 100% (1) de la bronquiolitis folicular presentaron un patrón obstructivo por espirometría y el 100% (4) de la Neumopatía intersticial linfoidea presentó un patrón restrictivo, con una p de 0.0.

Tabla cruzada ESPIROMETRIA PATRON*TIPOS DE NI

		TIPOS DE NI					
		Sin neumopatía intersticial	NINE	Bronquiolitis folicular	Lindoidea	Total	
ESPIROMETRIA PATRON	NORMAL	Recuento	11	0	0	0	11
		Recuento esperado	7.7	.6	.6	2.2	11.0
		% dentro de ESPIROMETRIA PATRON	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de TIPOS DE NI	78.6%	0.0%	0.0%	0.0%	55.0%
	OBSTRUCTIVO	Recuento	3	1	1	0	5
		Recuento esperado	3.5	.3	.3	1.0	5.0
		% dentro de ESPIROMETRIA PATRON	60.0%	20.0%	20.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de TIPOS DE NI	21.4%	100.0%	100.0%	0.0%	25.0%
	RESTRICTIVO	Recuento	0	0	0	4	4
		Recuento esperado	2.8	.2	.2	.8	4.0
		% dentro de ESPIROMETRIA PATRON	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de TIPOS DE NI	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	20.0%
Total		Recuento	14	1	1	4	20
		Recuento esperado	14.0	1.0	1.0	4.0	20.0
		% dentro de ESPIROMETRIA PATRON	70.0%	5.0%	5.0%	20.0%	100.0%
		% dentro de TIPOS DE NI	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10.476 ^a	3	.015
Razón de verosimilitud	12.977	3	.005
Asociación lineal por lineal	7.820	1	.005
N de casos válidos	20		

- **Asociación de NI y FEV1**

La asociación de NI y FEV1 con punto de corte en 2000 ml, se demostró tras presentar el 100% de los pacientes con NINE y NL un FEV1 menor a 2 litros y el

84.6% de los pacientes sin NI presentaron un VEF1 mayor a 2 litros al igual que el 100% de las bronquiolitis foliculares con una p de 0.008 por Chi cuadrada y una razón de verosimilitud de 0.003.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.727 ^a	3	.008
Razón de verosimilitud	13.846	3	.003
Asociación lineal por lineal	8.280	1	.004
N de casos válidos	19		

- **Asociación de hallazgos tomográficos y NI**

Se asociaron las características tomográficos con los patrones de NI y se encontró que el 75% de las NL no presentaron quistes así como el 100% de las NINE y bronquiolitis folicular y el 25% de la NL si presentaron, sin embargo con una p de 0.90; el 100% de las NI no presentaron nódulos y el 21.4% (3) de los pacientes sin NI si los presentó con una p de 0.67 y una razón de verosimilitud de 0.501; en vidrio despulido el 25%(1) de las NL lo presentó, el 78.6% (11) y el 100% de NINE y bronquiolitis folicular no presentaron vidrio despulido.

Las bronquiectasias fueron el hallazgo más común por tomografía ya que el 78.6% (11) de los pacientes sin NI, el 25% (1) de la NL y el 100% (1) de la bronquiolitis folicular si los presentaron, sin embargo por Chi Cuadrada demostraron una p de 0.096 y una razón de verosimilitud de 0.077. Los datos de HAP solo se presentaron en una paciente con diagnóstico de NL y la perfusión en mosaico en el 14.3% (2) de los pacientes sin NI, con una p de 0.24 y 0.81 respectivamente; así mismo el engrosamiento septal solo se presentó en 1 paciente sin NI.

X.- DISCUSIÓN

En el presente estudio se describió la presencia de NI en los pacientes con Síndrome de Sjögren primario, con una búsqueda intencionada para su diagnóstico por tomografía de alta resolución, el 100% de los pacientes estudiados se encontraban con un ESDAI menor a 5 puntos que representa una mejoría mínima importante de la enfermedad.

Se describió que la media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 4.7 años y se comprobó que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayor probabilidad de presentar una NI, sin embargo no hubo diferencia en la edad de presentación, ya que entre menores de 60 años y mayores de 60 años hubo una p de 0.628. E. William St. Clair, 2017 refirió que “la edad de presentación es entre la 5ª y 6ª década de la vida” lo cual coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio, tampoco se encontró asociación entre las comorbilidades de los pacientes y la presencia de NI.¹⁵

La sintomatología presentada al inicio, en los últimos 3 meses o durante la enfermedad no debe tomarse como un indicador de realización de tomografía de alta resolución en el seguimiento del paciente con SSp, debido a que, la presencia de tos, disnea o expectoración no se encuentran relacionadas con el inicio de la NI; en nuestro estudio con base en Shapiro-Wilk no se encontró ninguna p estadísticamente significativa para esta asociación; Flament et al., 2016 describió los principales síntomas pulmonares en estos pacientes, los cuales coinciden con los encontrados en nuestro estudio; sin embargo no refiere una asociación entre la presencia de estos y la NI, esto es de gran relevancia debido a que la identificación temprana de una NI mejorará el pronóstico del paciente al iniciar una terapéutica adecuada, sin embargo el clínico según estos hallazgos no debe esperar a que el paciente inicie con la sintomatología sino considerar la realización de una TACAR como búsqueda intencionada de la enfermedad, por lo que se deberán realizar más estudios para establecer su asociación.⁴

En cuanto al objetivo principal del estudio se corroboró que la presencia de los anticuerpos Anti-Ro se asocia con la presencia de NI, esto tomando en cuenta la media de los títulos obtenidos en nuestra muestra, descrito previamente por Jean Franc et al., 2014 donde estableció la asociación en su estudio descriptivo con una muestra de 45 pacientes, sin embargo no establece la asociación entre los títulos y su presentación; por lo que en nuestro estudio se describe la relación directa entre los títulos de Anti-Ro al momento del diagnóstico y la presentación de la NI en el transcurso de la enfermedad, se tomó como punto de corte 127 u/l observando que por arriba de estos niveles la probabilidad de su presentación es más alta, con una p estadísticamente significativa de 0.0003.¹²

Una de las limitantes de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, por ello consideramos ampliar el número de pacientes estudiados para obtener resultados con mayores fuentes de validez.

Las variedades de presentación de NI halladas en nuestros pacientes, en orden de frecuencia fueron: la variedad linfoidea NIL en un 20% seguidos de la NINE y la bronquiolitis folicular con un 5% respectivamente. Los hallazgos en este estudio difieren con los resultados obtenidos en el estudio publicado por Reina et al., 2016 en donde la variedad de presentación más frecuente fue la NINE y coinciden con los hallazgos encontrados por biopsias pulmonares en la revisión realizada por Jawad et al., 2012 donde la principal variedad de presentación encontrada fue la Linfoidea.⁷

El hallazgo tomográfico más frecuente encontrado fueron las bronquiectasias cilíndricas, hasta en el 78.6% de los pacientes incluyendo tomografías de pacientes que no cumplían criterios diagnósticos de NI, este hallazgo no se encuentra reportado en ninguna bibliografía y amerita la realización de más estudios para establecer una asociación directa de esta manifestación tomográfica con la enfermedad de base, así como su traducción en las alteraciones de las pruebas de función respiratoria.

Un hallazgo que debe tomarse en consideración particularmente es la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) ya que se deben realizar estudios de extensión cardiacos como un ecocardiograma y/o cateterismo para su confirmación diagnóstica, y realizar las intervenciones terapéuticas necesarias, como el uso de oxigenoterapia persistente para disminuir la mortalidad según lo reporta Guerreso & Conner, 2016 en su revisión de la asociación de los Anti-Ro con la HAP.¹⁶

En la evaluación de la espirometría, de los 6 pacientes diagnosticados con NI, 4 presentaron un patrón restrictivo y 2 un patrón obstructivo, Flament et al., 2016 encontró que el patrón predominante en la NI del SSp es el patrón restrictivo, sin embargo refiere que la prueba más importante para el seguimiento de las pruebas de función pulmonar es la difusión de CO₂ por lo que ameritará la realización de un estudio de seguimiento en estos pacientes con dicha prueba para vigilar su evolución clínica; sin embargo se observó que hasta en el 21% de los pacientes sin NI presentaron una espirometría anormal con un patrón obstructivo por lo que ameritará el seguimiento de estos pacientes con espirometrías de control y estudio tomográfico para valorar la presentación posterior de una NI: la variedad linfoidea tuvo un predominio de presentación de un patrón restrictivo, mientras que la NINE

y la bronquiolitis folicular tuvieron un patrón obstructivo lo cual no se encuentra descrito en ninguna bibliografía.

En nuestro estudio todos los pacientes que se diagnosticaron con una NI de variedad linfoidea y NINE presentaron un VEF1 menor a 2 litros, contrariamente con el paciente que presentó una bronquiolitis folicular que presentó un VEF1 mayor a 2 litros, lo cual toma relevancia clínica debido a que Behr et al., 2012 describió los cambios en el VEF1 en la evolución de la enfermedad demostrando que un descenso del 20% del VEF1 en 6 meses condiciona un deterioro importante de la función pulmonar y que amerita un manejo más agresivo de la enfermedad para frenar la progresión de la misma.⁵

La asociación de la positividad de los anticuerpos anti-Ro con la presencia de una espirometría anormal también se vio corroborada en nuestro estudio demostrando que a mayores títulos de los anticuerpos la probabilidad de presentar una alteración en los resultados de espirometría aumenta, sin especificar patrón de presentación.

Del mismo modo las exacerbaciones deben ser estrechamente vigiladas ya que la presencia de una de estas en el transcurso de la enfermedad condiciona un descenso importante de los volúmenes pulmonares y un peor pronóstico para el paciente.

Con respecto al tratamiento inmunosupresor de otras manifestaciones extraglandulares como en el caso de los pacientes con actividad articular tratados con metotrexate, hidroxicloroquina o corticoesteroides, no se encontró asociación de éstos con la presentación de alguna de las variedades de la NI, en este estudio. A pesar de ello se debe realizar una vigilancia estrecha debido a la asociación reportada de NI y el uso de metotrexate.

En la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas IgG e IgM, así como en los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) ajustada a la edad, el factor reumatoide y la presencia de anticuerpos Anti-La no se evidenció una asociación directa con la presencia de la NI. Es relevante monitorear las cifras de inmunoglobulinas ya que los niveles altos, se asocian a la presencia de linfomas en los pacientes con SSp, como lo reporta Both, Dalm, Martin van Hagen, & Van Daele, 2017.¹

Dentro de las fortalezas del estudio es importante destacar que todas las tomografías fueron analizadas por el mismo médico neumólogo especialista en enfermedades intersticiales con los criterios tomográficos establecidos por ALAT (Asociación Latinoamericana de Tórax) para el diagnóstico de NI lo que le otorga un valor significativo al análisis de los resultados obtenidos.

XI.- CONCLUSIONES

- 1.- La positividad de los anticuerpos Anti-Ro se asocia con la presencia de la neumopatía intersticial en el transcurso de la enfermedad.
- 2.- Existe una la relación directa descrita en este estudio entre los títulos de Anti-Ro al momento del diagnóstico y la presentación de la neumopatía intersticial en el transcurso de la enfermedad, se tomó como punto de corte 100 u/l observando que por arriba de estos niveles la probabilidad de su presentación es más alta.
- 3.- Los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad tienen mayor probabilidad de presentar neumopatía intersticial.
- 4.- No se encontró asociación entre el inicio de los síntomas respiratorios y la expresión de neumopatía intersticial por lo que acorde a estos hallazgos, se debe considerar la realización de una TACAR como búsqueda intencionada de la enfermedad aún en pacientes asintomáticos.
- 5.- Los hallazgos de las variedades de presentación de la NI (en nuestro caso la variedad Linfoidea) difieren con los resultados reportados en la bibliografía en donde la variedad de presentación más frecuente es la NINE.
- 6.- El patrón espirométrico más frecuente hallado en los pacientes diagnosticados con NI fue el restrictivo y se observó que los pacientes sin NI y sin síntomas pueden presentar una espirometría anormal con un patrón obstructivo que amerita una vigilancia estrecha de la afectación pulmonar de su enfermedad.

XII.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Both, T., Dalm, V. A. S. H., Martin van Hagen, P., & Van Daele, P. L. A. (2017). Reviewing primary Sjögren's syndrome: Beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International Journal of Medical Sciences*, 14(3), 191–200. <https://doi.org/10.7150/ijms.17718>
- 2.- Alan N. Baer, John C. Hall (2016). Sjögren Syndrome. *Rheumatology Elsevier*. Sexta Edición, Cap 138, Sección 10, págs. 1131 -1143. <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/>
- 3.- Hiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M., Wu, A. (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 and Rheumatology*, 69(1), 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>
- 4.- Flament, T., Bigot, A., Chaigne, B., Henique, H., Diot, E., & Marchand-Adam, S. (2016). Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review*, 25(140), 110–123. <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2016>
- 5.- Behr Jürgen, MD. (2012). Approach to the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. *Clin Chest Med* 33. Elsevier Inc. pag 1–10. <https://10.1016/j.ccm.2011.12.002>
- 6.- Selman, Moisés; Undurraga, Álvaro. (2015). Publicación Oficial de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Pag.11-12 <https://alatorax.org/es/recomendaciones/recomendaciones-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-fibrosis-pulmonar-idiopatica-2015>
- 7.- Hamza Jawad, MDa, Jonathan H. Chung, MDa, David A. Lynch, MDa, John D. Newell Jr, MD (2012). Radiological Approach to Interstitial Lung Disease: A Guide for the Nonradiologist. *Clin Chest Med* 33, 11–26. <https://10.1016/j.ccm.2012.01.002>. Epub 2012 Feb 1.
- 8.- Reina, D., Roig Vilaseca, D., Torrente-Segarra, V., Cerdà, D., Castellví, I., Díaz Torné, C., ... Corominas, H. (2016). Enfermedad pulmonar intersticial asociada a síndrome de Sjögren: estudio multicéntrico. *Reumatología Clínica*, 12(4), 201–205. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.09.003>
- 9.- Maryl Kreider, MD, MSCE Kristin Highland, MD, MSCR (2014). Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*;35:255–264. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1371529>. ISSN 1069-3424.

- 10.- Chen, M. H., Chou, H. P., Lai, C. C., Chen, Y. D., Chen, M. H., Lin, H. Y., & Huang, D. F. (2014). Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *Journal of the Chinese Medical Association*, 77(2), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.11.001>
- 11.- Ryusuke Yoshimi, Atsuhisa Ueda, Keiko Ozato, Yoshiaki Ishigatsubo (2012). Clinical and Pathological Roles of Ro/SSA Autoantibody System. *Clinical and Developmental Immunology Volume. 2*. Pag 1-10. <http://10.1155/2012/606195>. Epub 2012 Dec 6.
- 12.- Jean-Francois Boitiaux, Marie-Pierre Debray, Pascale Nicaise-Roland (2014). Original article. Idiopathic interstitial lung disease with anti-SSA antibody. *Rheumatology* 2011;50:2245-2250 pag 1-11. doi:10.1093/rheumatology/ker267
- 13.- Enomoto, Y., Takemura, T., Hagiwara, E., Iwasawa, T., Okudela, K., Yanagawa, N., Ogura, T. (2014). Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjögren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation*, 52(4), 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2014.02.003>
- 14.- Brito-Zerón, P., Theander, E., Baldini, C., Seror, R., Retamozo, S., Quartuccio, L., Ramos-Casals, M. (2016). Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(2), 137–156. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1109449>
- 15.- E. William St. Clair (2017). Tratado de reumatología. Síndrome de Sjögren primario. *ClinicalKey*. Capítulo 73, págs. 1221-1244. <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/>
- 16.- Guerreso, K., & Conner, E. A. (2016). Possible role of anti-SSA/Ro antibodies in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine Case Reports*, 17, 47–49. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2016.01.001>
- 17.- Parambil, J. G., Myers, J. L., Lindell, R. M., Matteson, E. L., & Ryu, J. H. (2006). Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*, 130(5), 1489–1495. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1489>
- 18.- Seror, R., Bowman, S. J., Brito-Zeron, P., Theander, E., Bootsma, H., Tzioufas, A., Mariette, X. (2015). EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*, 1(1), 1–9. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000022>