



**REVISIÓN SISTEMÁTICA:  
FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL  
FIBROSANTE PROGRESIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN**

**Investigadores Principales:  
FRANCY MILENA CUERVO GUTIÉRREZ  
EMILY RINCÓN ÁLVAREZ**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

**BOGOTÁ, NOVIEMBRE 2024**



**REVISIÓN SISTEMÁTICA:  
FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL  
FIBROSANTE PROGRESIVA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por**

Francy Milena Cuervo Gutiérrez  
[francy.cuervo@urosario.edu.co](mailto:francy.cuervo@urosario.edu.co)

Emily Rincón Álvarez

[emily.rincon@urosario.edu.co](mailto:emily.rincon@urosario.edu.co)

**Asesor Científico**

Danny Alexis Gómez

[drgomezmora@gmail.com](mailto:drgomezmora@gmail.com)

**Tutor metodológico**

María Cristina Ospina Medina

[mcoospina@ces.edu.co](mailto:mcoospina@ces.edu.co)

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA  
BOGOTÁ, NOVIEMBRE 2024**

**La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia**

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>7</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>8</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>9</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>5. MARCO TEÓRICO</b>	<b>11</b>
5.1. SÍNDROME DE SJÖGREN	11
5.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN	11
5.3. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	12
5.4. INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES	13
5.6. FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA	13
5.7. PATRONES TOMOGRÁFICOS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL	14
5.8. SÍNDROME DE SJÖGREN Y COMPROMISO PULMONAR	16
5.9. ESTRATIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y PROGRESIÓN	17
5.10. FACTORES RELACIONADOS CON PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL Y SÍNDROME DE SJÖGREN	18
<b>6. OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
6.1. GENERAL	19
6.2. ESPECÍFICOS	19
<b>7. METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA</b>	<b>20</b>
7.1. DISEÑO	20
7.2. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	28
<b>8. PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	<b>32</b>
<b>9. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>33</b>
<b>10. RESULTADOS</b>	<b>34</b>
<b>11. DISCUSIÓN</b>	<b>44</b>
<b>12. CONCLUSIÓN</b>	<b>48</b>
<b>13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>50</b>

## LISTADO DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Términos de búsqueda .....	23
<b>Tabla 2.</b> Caracterización artículos incluidos.....	27
<b>Tabla 3.</b> Criterios de calificación para cada dominio de sesgo .....	29

## RESUMEN

**Título:** Revisión sistemática: Factores asociados a la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva en pacientes con Síndrome de Sjögren

**Introducción:** La enfermedad pulmonar es una manifestación común en las enfermedades autoinmunes. El curso clínico es heterogéneo, oscilando entre estados de estabilidad o poca progresión, y otros con comportamiento más grave y con mayor progresión. Se han identificado diferentes factores asociados a fibrosis.

**Métodos:** Revisión sistemática de literatura, búsqueda de estudios observacionales analíticos en las bases de datos PubMed, Scopus, Science Direct, BVS. Utilizando la herramienta metodológica de la Colaboración Cochrane.

**Resultados:** Se seleccionaron 8 estudios de alta calidad, diseño de casos y controles. Entre el 20,4 – 52,9% de la población con EPI en SS cumplía criterios de fibrosis pulmonar progresiva (EPI-FP). Los factores de riesgo estadísticamente significativos observados son la edad mayor a 60 años, en un 81% de los casos la EPI-FP inicia antes o al momento del diagnóstico de la EPI en SS. Manifestaciones clínicas como el fenómeno de Raynaud y manifestaciones gastrointestinales (57,1%) y la hipoalbuminemia también se identificaron como factores de riesgo. El patrón NIU fue indicador de progresión de la fibrosis.

**Conclusiones:** Se identificó que la edad avanzada, la presencia de EPI antes o al momento del diagnóstico del SS, manifestaciones gastrointestinales, hipoalbuminemia, niveles elevados de LDH, VSG y el patrón tomográfico NIU se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con EPI-FP en SS.

**Palabras clave:** Síndrome de Sjögren, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, factores de riesgo, revisión sistemática.

## ABSTRACT

**Title:** Systematic Review: Factors Associated with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease in Patients with Sjögren's Syndrome (SS).

**Introduction:** Interstitial lung disease (ILD) is a common manifestation in autoimmune diseases. The clinical course is heterogeneous, ranging from states of stability or slow progression to more severe and rapidly progressing conditions. Various factors associated with fibrosis have been identified.

**Methods:** Systematic literature review, searching for observational analytical studies in the databases PubMed, Scopus, Science Direct, BVS. Based on the methodological tool of the Cochrane Collaboration.

**Results:** Eight high-quality case-control studies were selected. Between 20.4 - 52.9% of the population with SS-ILD meets criteria for progressive pulmonary fibrosis (FP-ILD). Statistically significant risk factors observed include age over 60 years, also, in 81% of cases FP-ILD begins before or at the time of diagnosis of SS-ILD. Clinical manifestations such as Raynaud's phenomenon, gastrointestinal symptoms (57.1%) and hypoalbuminemia were indicators of progression. The UIP pattern at CT was an indicator of FP-ILD.

**Conclusions:** The reviewed studies highlight advanced age, debut of ILD before or at the time of diagnosis of SS, gastrointestinal manifestations, hypoalbuminemia, elevated levels of LDH, ESR, and the UIP tomographic pattern were found more frequently in patients with FP-ILD-SS.

**Keywords:** Sjögren's Syndrome, interstitial lung disease, pulmonary fibrosis, risk factors, systematic review.

## 1. INTRODUCCION

El síndrome de Sjögren primario (SS) se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones de las glándulas exocrinas asociado a afectación multiorgánica (1). El compromiso pulmonar es quizás la afección extra glandular más frecuente, con una incidencia variable que va del 9 al 24 % en los estudios clínicos relevantes (2). Las manifestaciones pulmonares más comunes incluyen xerotraquea, enfermedad de vías respiratorias pequeñas y enfermedades pulmonares intersticiales (EPI)(3–5).

Los trastornos pulmonares intersticiales, se consideran una causa de morbilidad elevada. Se ha observado que la EPI en los pacientes con SS puede provocar complicaciones potencialmente mortales, incluyendo insuficiencia ventilatoria e hipertensión pulmonar secundaria. Siendo responsable del 42,9% al 90% de las muertes en SS. La detección temprana de la EPI es crucial en pacientes con SS (4).

Buscando determinar factores que predicen aparición de EPI y Deterioro de la función pulmonar. Las características de los pacientes con EPI asociada al SS (EPI-SS) varían entre cohortes de pacientes, y las características relevantes para la progresión de la enfermedad no se han esclarecido completamente (6).

En la actualidad existen varios interrogantes acerca de la relación, manejo y prevención de enfermedad pulmonar intersticial y su relación con el SS.

Con esta investigación se espera de forma robusta describir las posibles variables demográficas, clínicas e imagenológicas que se asocian a la progresión de la EPI, así como la identificación de los factores que impactan en el reconocimiento temprano de esta manifestación clínica. El objetivo es propender un diagnóstico temprano y soportar la actualización de protocolos de atención, mejorando la eficacia en el abordaje médico, mitigar sus complicaciones, así como dirigir y optimizar los recursos, en favor de disminuir las alteraciones de la calidad de vida de los pacientes y su entorno.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) comprende un grupo de enfermedades infiltrantes del parénquima pulmonar (7); que distorsiona la arquitectura pulmonar (8). Se describe el fenotipo fibrosante progresivo (FPP) que se caracteriza por una progresión acelerada de fibrosis en la tomografía computarizada de alta resolución, deterioro de la función pulmonar en menos de 24 meses y una mortalidad temprana (3)

La EPI y la FPP se ha descrito en varias enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) (9), incluyendo el Síndrome de Sjögren (SS) (7).

El compromiso pulmonar en el SS se documenta en un 11% de los pacientes (6). Principalmente, la presencia de síntomas extra-glandulares del SS se relaciona con: sexo masculino, tener mayores puntajes de índice de actividad de la enfermedad ESSDAI (EULAR-SS Disease Activity Index), crioglobulinemia e hipocomplementemia, linfopenia, anticuerpos SSB (anti-La) positivos y gammapatía monoclonal. La tasa de mortalidad es de 4.66 (95% CI 3.85 – 5.6) por 100.000 personas (3,10)

Específicamente, se describe una menor tasa de supervivencia (HR 2.16; 95% CI 0.99 - 4.74) en los pacientes con EPI y SS (4), con deterioro en la calidad de vida (11).

Conocer los factores que se relacionan con la progresión de la EPI, influye directamente en el tratamiento y pronóstico de los pacientes. Así que, poder detectar tempranamente estos casos permitirá mitigar las complicaciones, de discapacidad y muerte, así como, para optimizar los protocolos de tratamiento.

### 3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El concepto de fibrosis pulmonar progresiva está condicionado por factores ambientales, ocupacionales, genéticos, infecciones y comorbilidades (12). Se describe una mortalidad entre ~0.5 a ~12 por 100000 personas-año en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (13).

En el caso de la EPI en EAS, los factores de riesgo de progresión son múltiples y dependen de cada enfermedad (14). De hecho, la mortalidad es cuatro veces mayor (HR: 3,29; IC 95%: 2,76-3,82) en estos pacientes, en comparación con los que no tengan esta condición (15).

En el SS se han descrito como factores pronósticos la presencia de fiebre, xerostomía, xeroftalmia, parotidomegalia y elevación de la proteína C reactiva e IgG (16). Los pacientes hombres de más de 65 años (17), y el patrón tomográfico de neumonía intersticial usual (NIU) (18), se asocia a una mayor severidad de la EPI.

Investigar los factores de riesgo de progresión del compromiso pulmonar en las EAS impactará en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento y seguimiento para un diagnóstico precoz y mejorar los desenlaces clínicos, incluyendo mortalidad.

Además, es importante caracterizar la población para poder establecer posibles factores de riesgo clínicos, factores conductuales, ambientales o socio demográficos que pudieran tener impacto en los desenlaces.

Se realizará una revisión sistemática en búsqueda de evidencia sólida, respecto a los factores que se asocian a pronóstico y la progresión a fibrosis de los pacientes con EPI y SS, información útil para la oportuna identificación de pacientes en riesgo. Una vez concluida esta revisión, se espera entender la práctica clínica actual y establecer protocolos de atención, disminuir reingresos y así mismo evitar recurrencias y/o complicaciones.

#### 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Se utiliza la herramienta de realización de preguntas de investigación (PICO), definido a continuación:

P: Población

I: Intervención

C: Comparador

O: Desenlace

T: Tiempo

*Población:* Personas mayores de 18 años con diagnóstico de Síndrome de Sjögren

*Intervención:* criterios de enfermedad pulmonar intersticial

*Comparador:* pacientes con criterios de progresión de enfermedad pulmonar intersticial vs paciente con enfermedad estable.

*Desenlaces:* factores relacionados con progresión de enfermedad pulmonar intersticial

*Tiempo:* Historia natural de la enfermedad

Identificación de la pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores que influyen en el pronóstico y progresión de la enfermedad pulmonar Intersticial en pacientes con Síndrome de Sjögren?

## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1. Síndrome de Sjögren

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica, mediada por autoanticuerpos (19), que se caracteriza por la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, que conlleva a disfunción glandular (20) y considerada como una epitelitis autoinmune (21). Las manifestaciones clínicas son amplias, por compromiso agresivo sistémico o linfoma (22).

### 5.2. Epidemiología del Síndrome de Sjögren

Afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres (proporción 9:1), generalmente en la cuarta y quinta décadas de vida. La mayoría de los casos de SS son primarios, pero una tercera parte de los casos son secundarios; es decir, asociado con otras enfermedades autoinmunes (EAS) (1).

El SS tiene una prevalencia global de 60,82 casos por 100.000 habitantes (23). En Colombia, se estima una prevalencia en mayores de 18 años de 0.08% (95% CI 0.02 - 0.27) (2). La diversidad del espectro clínico de SS está influenciada por factores genéticos y medioambientales, al comparar la geo epidemiología, se encontró que en Colombia la edad de inicio de síntomas del SS es temprana 44.8 años (39.48 - 50.11) en comparación con otros países latinoamericanos, con mayor xerostomía, ANA y Factor reumatoide positivo. En Latinoamérica en general, hay mayor compromiso en mujeres (96,93%), y en comparación con Europa hay menor frecuencia de parotidomegalia persistente, hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia. En Asia, se describe un compromiso pulmonar y renal (24).

### 5.3. Criterios de clasificación

#### Criterios de clasificación del síndrome de Sjögren ACR/EULAR 2016 (25)

<b>Criterios de inclusión</b> (respuesta positiva en al menos una pregunta)	
Síntomas oculares específicos	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. presencia de resequeidad ocular por más de 3 meses</li> <li>2. ha presentado sensación de arenilla en los ojos</li> </ol> Ha utilizado sustituto lacrimal por más de 3 veces al día	
Síntomas orales	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ha tenido la boca seca diariamente por más de 3 meses</li> <li>2. Ha sentido tumefacción persistente o recurrente de las glándulas salivales mayores</li> <li>3. ¿Requiere ingerir líquido para tragar alimentos secos?</li> </ol>	
Sospecha de síndrome de Sjögren de acuerdo a European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index questionnaire. (ESSDAI) al menos un dominio con un ítem positivo	
<b>Criterios de exclusión</b> (en caso de presentar alguna de estas condiciones)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de radiación de cabeza y cuello</li> <li>• Infección por hepatitis C activa (confirmado por PCR)</li> <li>• SIDA</li> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Enfermedad de injerto contra huésped</li> <li>• Enfermedad por IgG4</li> </ul>	
<b>Criterios Síndrome de Sjögren</b>	<b>Puntaje</b>
Glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal y puntaje focal de >1 foco/4mm <sup>2</sup> *	3
Anti Ro/SSA positivo	3
Puntuación de tinción ocular > 5 mm (o puntuación de van Bijsterveld ≥4)** en al menos un ojo	1
Prueba de Schirmer ≤5 mm / 5 minutos en al menos un ojo	1
Velocidad de flujo de saliva entera no estimulada ≤0.1 mL / minuto	1
Clasifica para síndrome de Sjögren si cumple ≥ 4 puntos	

\* Focus score: infiltrado de al menos 50 linfocitos por 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular adyacentes a tejido glandular de apariencia normal

Si focus score de ≥1: sensibilidad: 83,5 % y especificidad 81,8 % para SS (26)

\*\*Puntaje de tinción ocular: sistema de valoración cuantitativa de la queratoconjuntivitis seca que valora las lesiones corneales y conjuntivales, donde cada apartado se cuantifica de 0 a 3 en cada ojo, para una puntuación máxima de 12.

#### **5.4. Introducción a las enfermedades pulmonares intersticiales**

La EPI comprende un grupo de enfermedades infiltrantes del parénquima pulmonar que se clasifican de acuerdo con su etiología, presentación clínica, radiológica e histopatológica (27); se caracteriza por la distorsión de la arquitectura pulmonar, en presencia de infiltrado intersticial y alveolar (8). La incidencia de la EPI se reporta entre 1 a 31.5 por 100.000 personas-año y la prevalencia entre 6.3 a 71 por 100.000 personas. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es el paradigma de la EPI que irremediablemente desarrolla fibrosis pulmonar (28).

La FPI es de origen desconocido; algunas tienen causas identificables, incluyendo las ambientales, exposiciones, secundarias al uso de medicamentos, humo de tabaco, trastornos genéticos y EAS (29).

Desde el 2015 se ha caracterizado la EPI relacionada a procesos inmunológicos subyacente, determinando el termino IPAF, por sus siglas en inglés (*interstitial pneumonia with autoimmune features*) a aquellos pacientes con EPI que no clasifican a una ETC específica (14). Alrededor del 30% de los pacientes con EPI idiopática tienen una EAS (30).

Entre el 18 al 32% de los pacientes con EPI no-FPI tienen un comportamiento de fibrosis pulmonar progresiva (15). La progresión acelerada de fibrosis en la tomografía computarizada de alta resolución, deterioro de la función pulmonar en menos de 24 meses y una mortalidad temprana (3). La fibrosis pulmonar progresiva (FPP) se ha descrito en varias EAS (9).

#### **5.6. Fibrosis pulmonar progresiva**

La fibrosis pulmonar progresiva (FPP) es un concepto que hace parte del espectro de FPI (31). La FPI es el prototipo de la EPI, se asocia con el envejecimiento e

inexorablemente termina en fibrosis pulmonar y falla ventilatoria (28). La epidemiología es variable según cada país, se reporta una prevalencia entre 0,7 por 100.000 en Taiwán y 63,0 por 100.000 en los Estados Unidos, y la incidencia oscila entre 0,6 por 100.000 personas-año y 17,4 por 100.000 personas-año (12).

La FPP se define por la presencia de al menos 2 de 3 criterios (empeoramiento de síntomas, progresión radiológica y deterioro de pruebas de función pulmonar) (31); la FPP se presenta en un 59% de los casos de FPI. Y esta en similares proporciones en otras EPI (32).

En otras condiciones relacionadas con EPI no-FPI, entre el 18 al 32% de los pacientes tienen un comportamiento de fibrosis pulmonar progresiva (15). Tal es el caso de las EAS, principalmente entidades como; artritis reumatoide, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren (SS), vasculitis sistémicas, miopatías y lupus eritematoso sistémico (31).

Considerando las potenciales repercusiones de discapacidad y muerte, es necesario identificar los pacientes con EAS con riesgo de progresión del compromiso pulmonar para optimizar los protocolos de tratamiento.

## **5.7. Patrones tomográficos de la enfermedad pulmonar intersticial**

- **Neumonía intersticial no específica (NINE)**

Es el patrón más común de la EPI y EAS. De hecho, en su gran mayoría, el patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) idiopática con el tiempo, desarrollan una EAS. El patrón NINE puede estar presente en cualquiera de las EAS, pero se presenta con más frecuencia en la esclerosis sistémica, miopatía inflamatoria y enfermedad mixta del tejido conectivo (33).

Las opacidades en vidrio esmerilado es lo que predomina, compromiso reticular, bronquiectasias o bronquiolectasias. Dependiendo del grado de inflamación la NINE se divide en dos categorías celular y fibrótico. Dentro de los hallazgos patológicos encontramos la homogeneidad temporal y espacial (14).

- **Neumonía intersticial usual (NIU)**

La neumonía intersticial usual (NIU) es el segundo patrón más encontrado en las EAS y es el más común en la artritis reumatoide (AR) (33). Los hallazgos tomográficos de la NIU incluyen compromiso periférico, subpleural y de lóbulos inferiores (34). Hay presencia de reticulación, bronquiectasias de tracción, bronquiolectasias y panal de abeja (14).

- **Neumonía de organización (OP)**

Puede ocurrir en cualquier enfermedad autoinmune sistémica, pero se asocia comúnmente a las miopatías inflamatorias. En su histología se asocia con tejido de granulación, compromiso alveolar, ductos alveolares y pequeñas vías aéreas (34). En la tomografía se encuentra compromiso por consolidación bilateral, periférica o de distribución peribronquial. Hay mayor compromiso de los lóbulos inferiores (33). Otros hallazgos incluyen vidrio esmerilado parcheado, consolidación masiva y vidrio esmerilado rodeado por consolidación en forma de anillo o en forma de medialuna (halo inverso o signo de atolón). La dilatación bronquial se puede ver dentro de la consolidación (33).

- **Neumonía intersticial linfoide (LIP)**

La neumonía intersticial linfoide es poco común. Está asociado con EAS, pero también con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida y otras inmunodeficiencias. Entre las EAS, LIP está más estrechamente asociado con SS, pero también con LES y AR (33).

En histología se caracteriza por infiltración y expansión intersticial por linfocitos policlonales y células plasmáticas. En la tomografía hay compromiso por vidrio esmerilado de predominio basal y quistes de distribución peribroncovascular con paredes delgadas (34).

### **5.8. Síndrome de Sjögren y compromiso pulmonar**

Respecto al compromiso pulmonar, se ha documentado hasta en un 11% de los pacientes (6). A su vez, la afección pulmonar se asocia a una menor tasa de supervivencia (HR 2.16; 95% CI 0.99 - 4.74) (4). En Colombia, no se cuentan con estudios con relación a la prevalencia del compromiso pulmonar (24).

Todas las formas de la EPI y SS, incluyen NINE, NIU y LIP (33), siendo los hombres fumadores los que tiene mayor riesgo de presentarla. Usualmente los síntomas son tos seca secundaria a las xerostraquea o compromiso de la pequeña vía aérea. La bronquiolitis se explica por los infiltrados de plasmocitos pueden involucrar la vía respiratoria y resulta en obstrucción.

En el caso de presentar nódulos, existe el riesgo de desarrollo de linfoma de células B, folicular, asociado a la mucosa bronquial (BALT) y de amiloidosis (35). El síndrome de Sjögren condiciona una mayor tasa de mortalidad de 4.66 (95% CI 3.85 - 5.60)(5), y un deterioro en la calidad de vida (11). Poder detectar tempranamente estos casos, bajo un enfoque multidisciplinario, permitirá mitigar las complicaciones.

Encontrar directrices de seguimiento en este grupo de pacientes, permitirá diseñar algoritmos de diagnóstico y terapéuticos, el tratamiento temprano podría prevenir desenlaces críticos que requieran terapias de alto costo para su tratamiento.

En la actualidad, solo contamos con dos guías de abordaje terapéutico y seguimiento para esta entidad con compromiso pulmonar, sin embargo, es con base a la experiencia de expertos (35,36).

A su vez, la afección pulmonar se asocia a una menor tasa de supervivencia (HR 2.16; 95% CI 0.99 - 4.74) (4). Conocer los factores que se relacionan con su desarrollo, progresión y severidad, influye directamente en el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Factores clínicos, serológicos y el índice de actividad de la enfermedad ESSDAI (EULAR-SS Disease Activity Index) se han asociado a mayor mortalidad en el SS. Es así, como en pacientes hombres, con crioglobulinemia e hipocomplementemia, linfopenia, anti-La, gammapatía monoclonal; el compromiso en el dominio biológico, constitucional y pulmonar, o tener un valor basal en ESSDAI mayor o igual a 14 se describe una tasa de mortalidad de 4.66 (95% CI 3.85 – 5.6) (5).

## 5.9. Estratificación de la severidad de la enfermedad y progresión

### Clasificación de fibrosis pulmonar progresiva (31)

<b>Si en el último año o en el seguimiento se cumplieron <math>\geq 2</math> de los siguientes criterios y no hay otra explicación de la progresión.</b>
1. Exacerbación de los síntomas pulmonares
2. Empeoramiento de los parámetros de función pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Disminución absoluta de la CVF en <math>\geq 5\%</math> del predicho</li> <li>b. Disminución absoluta de DLCO (corregida por Hemoglobina) en <math>\geq 10\%</math> del predicho</li> </ul>
3. Signos de progresión de la enfermedad en la tomografía computada de alta resolución (TACAR): <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Aumento de la extensión o gravedad de bronquiectasias y bronquielectasias por tracción</li> <li>b. Nuevas áreas de lesiones en vidrio deslustrado con bronquiectasias y bronquielectasias por tracción</li> <li>c. Aparición de zonas de reticulación, previamente ausentes</li> <li>d. Aumento de la extensión o densidad de zonas de reticulación</li> <li>e. Aumento de la extensión de las lesiones en panal de abejas o aparición de nuevas lesiones de este tipo</li> <li>f. Disminución de volumen de los lóbulos pulmonares</li> </ul>

### **5.10. Factores relacionados con progresión de la enfermedad pulmonar intersticial y Síndrome de Sjögren**

En el SS se ha descrito que la presencia de fiebre, xerostomía, xeroftalmia, aumento del tamaño de las glándulas parótidas, elevación de la proteína C reactiva y de los niveles de IgG se presentan más en el grupo de pacientes con fibrosis pulmonar ( $P < 0,01$ ) (16). Además, en pacientes hombres de mayor edad, con menor presencia de anticuerpos Anti Ro52 se presentó mayor compromiso por neumonía intersticial usual (NIU)(16). Siendo este patrón tomográfico el de mayor progresión en este grupo de pacientes.

Otras revisiones también han demostrado que los hombres (OR = 1.92, 95% CI: 1.26-2.95), edad mayor y mayor nivel de PCR se asocian con más progresión de la EPI (17). Asimismo, como factor independiente de progresión, se ha estudiado la extensión del compromiso por TACAR (18).

Todos estos factores de riesgo podrían conllevar al desarrollo de fibrosis progresiva, el cual se caracteriza por aumento de la fibrosis en la TACAR, incremento de disnea, deterioro de la calidad de vida, empeoramiento de la función pulmonar, desarrollo de exacerbaciones y aumento de la mortalidad temprana (37).

## 6. OBJETIVOS

### 6.1. General

Identificar los factores que influyen en la progresión de la enfermedad pulmonar Intersticial en pacientes con Síndrome de Sjögren, mediante una revisión sistemática de la literatura.

### 6.2. Específicos

1. Caracterizar los aspectos metodológicos de los estudios publicados de pacientes con progresión de la enfermedad pulmonar intersticial y Síndrome de Sjögren
2. Describir las variables sociodemográficas de los pacientes con Síndrome de Sjögren, con compromiso pulmonar y que tengan un patrón de fibrosis pulmonar.
3. Identificar los factores clínicos y características imagenológicas relacionadas con la progresión a fibrosis de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con Síndrome de Sjögren

## 7. METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

### 7.1. Diseño

Revisión Sistemática de la Literatura

- **Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura**

Siguiendo las indicaciones del manual metodológico de evaluación de tecnologías en salud (IETS) (38) la metodología de la Colaboración Cochrane (39), además de la última actualización de la herramienta PRISMA (40) para investigación y publicación de revisiones sistemáticas de literatura, se partió de una pregunta de evaluación y criterios de inclusión y de exclusión para la revisión sistemática de la literatura que permitieron evaluar la relación entre la enfermedad pulmonar intersticial y el síndrome de Sjögren.

- **Criterios de elegibilidad**

Al tratarse de un estudio de revisión sistemática, los estudios incluidos cumplen con las siguientes características de la pregunta PICO.

Se utiliza la herramienta de realización de preguntas de investigación (PICO), definido a continuación:

**Población.** Personas mayores de 18 años con diagnóstico de Síndrome de Sjögren

**Intervención.** criterios de enfermedad pulmonar intersticial

**Comparador.** pacientes con criterios de progresión de enfermedad pulmonar intersticial vs paciente con enfermedad estable.

**Desenlace.** factores relacionados con progresión de enfermedad pulmonar intersticial

**Tiempo.** Historia natural de la enfermedad

- **Identificación de la pregunta de investigación**

¿Cuáles son los factores que influyen en el pronóstico y progresión de la enfermedad pulmonar Intersticial en pacientes con Síndrome de Sjögren?

- **Tipos de estudio**

### **Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA)**

Estos estudios tienen un bajo riesgo de sesgos, bajo porcentaje de pérdidas en el seguimiento, priorizando estudios cabeza a cabeza entre las intervenciones evaluadas y sus comparadores. Se incluirán cuando no se identifiquen publicadas revisiones sistemáticas que cumplan los criterios de calidad.

### **Estudios de seguimiento de cohorte**

En caso de que no existan ECA se seleccionarán aquellos estudios de cohorte que demuestren bajo riesgo de sesgos, menos del 20 % de pérdidas en el seguimiento y un adecuado control de variables de confusión, al igual se incluirán los estudios de casos y controles dado que existe una relación causal de una enfermedad.

Siempre y cuando se encuentren registradas en los portales de información científica.

- Fecha de la publicación: Últimos 20 años
- Calidad: se incluirán los estudios que tras la aplicación de las herramientas de evaluación de calidad tengan los mejores resultados, incluyendo los artículos originales y completos que sean realizados en humanos.

- **Criterios de exclusión**

- Publicaciones duplicadas.

- Reporte de caso y series de casos
- Revisiones de la literatura
- Revisiones de ciencias básicas y moleculares
- Revisiones de enfoque terapéutico
- Revisiones sistemáticas
- Revisiones sin una metodología sistemática explícita
- Publicaciones de resultados parciales, resúmenes de congresos, paneles de expertos no validados

- **Búsqueda de la información**

Se realizó búsqueda sistemática de la literatura, de acuerdo con los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane, la herramienta PRISMA y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS.

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (vía pubmed)
- Cochrane library
- Google scholar
- Biblioteca Virtual en Salud
- Web of science
- Ebsco

Se diseñó una estrategia de búsqueda con base en términos clave, vocabulario controlado con términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud), Emtree (Embase Subject Headings) y lenguaje libre, teniendo en cuenta sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales.

- **Estrategia de búsqueda**

Se diseñó una estrategia de búsqueda sistemática en las bases de datos relacionadas en el anterior capítulo, de acuerdo con la estrategia definida, se identificaron los términos de lenguaje controlado y texto libre que condujeron a responder la pregunta de investigación planteada. Esta búsqueda se adaptó a cada base de datos.

Inicialmente se realizó búsqueda por bloques de información así:

- Población
- Intervención
- Desenlaces

**Tabla 1.** Términos de búsqueda

POBLACIÓN	INTERVENCION	DESENLACES
Personas mayores de 18 años con diagnóstico de Síndrome de Sjögren	Criterios de enfermedad pulmonar intersticial	Factores relacionados con progresión de enfermedad pulmonar intersticial
Sjogren's Syndrome	Lung Diseases, Interstitial Restrict to Major topic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse Parenchymal Lung Diseases</li> <li>• Interstitial Lung Diseases</li> <li>• Interstitial Lung Disease</li> <li>• Lung Disease, Interstitial</li> <li>• Diffuse Parenchymal Lung Disease</li> <li>• Pneumonia, Interstitial</li> <li>• Interstitial Pneumonia</li> <li>• Interstitial Pneumonias</li> <li>• Pneumonias, Interstitial</li> <li>• Pneumonitis, Interstitial</li> <li>• Interstitial Pneumonitides</li> <li>• Interstitial Pneumonitis</li> <li>• Pneumonitides, Interstitial</li> </ul>

- **Estrategia de búsqueda de literatura**
  - ("Lung Diseases, Interstitial"[Mesh]) AND ("Sjogren's Syndrome")[Mesh])
  - ("Lung Diseases, Interstitial") AND ("Sjogren's Syndrome")

- **Tamización, selección y extracción**

El proceso de tamización se realizó varias fases, inicialmente se obtuvo los resultados de la búsqueda de las bases de datos, los cuales fueron cargados en el software Rayyan. A través de esta herramienta se identificaron inicialmente los artículos duplicados, que fueron eliminados. Posteriormente, se realizó revisión de títulos y abstract a fin de clasificar en incluidos los que cumplían con criterios del estudio, los rechazados como aquellos que no estaban relacionados con el tema y los clasificados como “Maybe” que fueron aquellos en los que el “abstract” no aclaraba el alcance del artículo frente a pacientes o tratamiento y que requerían un proceso de tamización adicional.

Los artículos seleccionados como incluidos y “maybe” procedieron a ser descargados en texto completo. Aquellos que no fue posible conseguir el texto completo después de explorar diferentes vías, fueron clasificados como excluidos.

Finalmente, los artículos incluidos fueron revisados en texto completo por los investigadores, en donde se realizó la última fase de tamización para seleccionar aquellos que cumplieron con los objetivos del estudio y de esta forma se procedió a la extracción de resultados.

- **Extracción de datos**

Para la presentación de los datos, la información contenida se consolidó en un formato de recolección de datos prediseñado (Anexo 1), en Microsoft Excel que incluye datos como: nombre del primer autor, título, año de publicación, objetivo, tipo de estudio, características de la población de estudio, características de función pulmonar, aspectos revisados, y evidencias frente a progresión de enfermedad pulmonar intersticial.

- **Presentación de resultados**

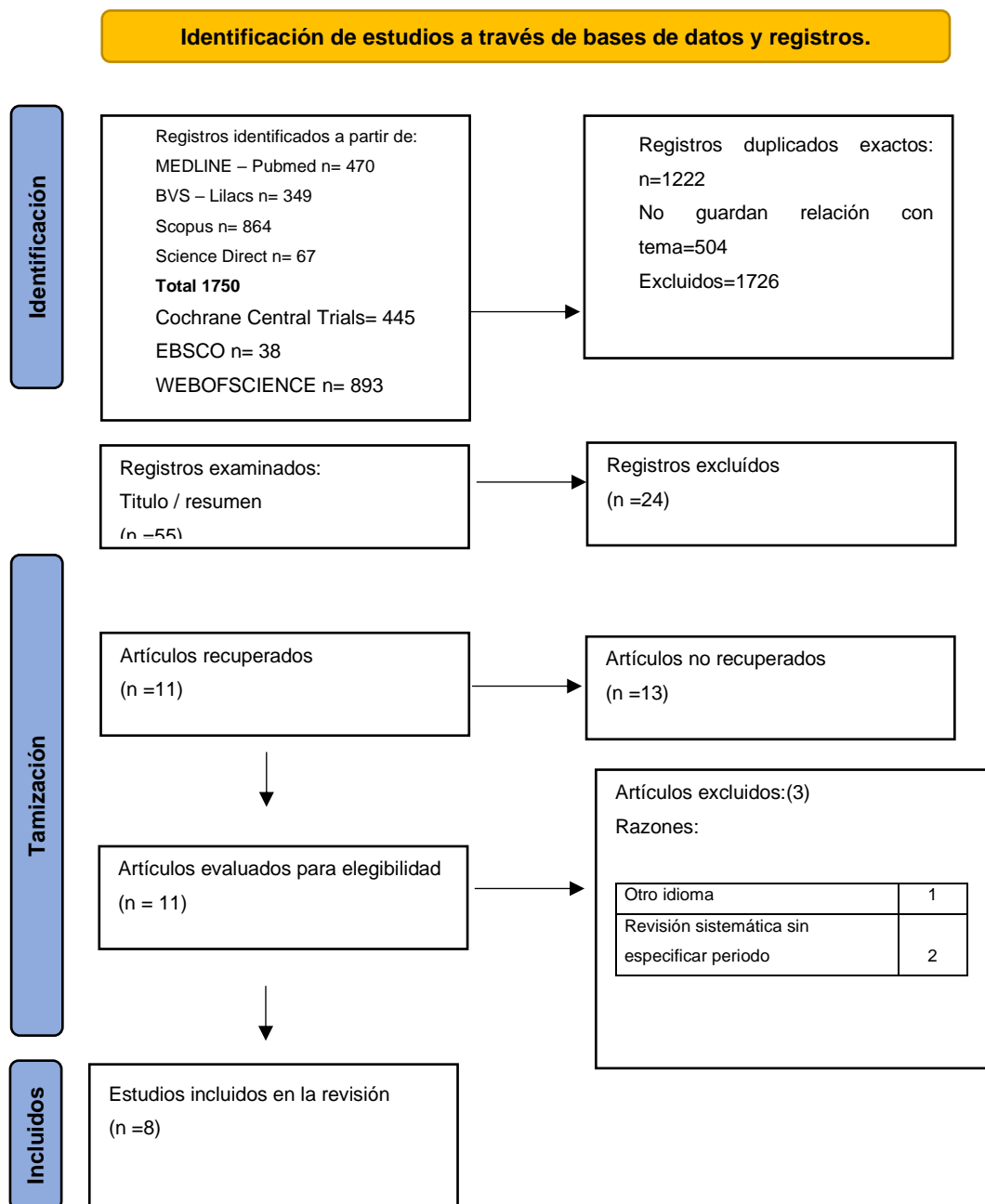
Los resultados se presentan a través de una descripción narrativa de las referencias bibliográficas identificadas y del contenido de los artículos. Los resultados de la búsqueda serán sintetizados en un flujograma de acuerdo con lo establecido en la metodología PRISMA (40). Los resultados serán estructurados de acuerdo con los objetivos específicos de la investigación.

- **Resultados de la búsqueda y tamización**

A través de las bases de datos, se identificaron 1750 artículos, de los cuales, 1222 correspondieron a publicaciones repetidas, por lo cual, fueron excluidos. En el gráfico 1 se resume el proceso desarrollado para cada uno y los resultados obtenidos. Los artículos que superaron esta fase (revisión de duplicados), fueron tamizados a través de revisión de título y resumen para excluir 504, quedando así 24 artículos que fueron revisados y de los que se encontró que en su mayoría no tenían relación con aspectos clínicos específicos de interés en la investigación (criterios de progresión de enfermedad) y adicionalmente que no estaban enfocados en el seguimiento de la enfermedad en línea con las directrices internacionales, de esta forma se excluyeron 13 artículos. De los 11 artículos evaluados para elegibilidad se excluyeron 1 dado otro idioma en el texto completo y 2 por falta de claridad metodológica en cuanto al tiempo de búsqueda de información.

En total fueron incluidos 8 publicaciones para la extracción de datos.

**Gráfico 1.** Diagrama de flujo de búsquedas en bases de datos, registros y otras fuentes



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

- **Artículos incluidos**

En la revisión se incluyeron 8 artículos en total, de los cuales seis son estudios de cohorte, un estudio de corte transversales y un estudio observacional.

En cuanto al año de publicación, se encontró que estos fueron publicados desde 2017 y el más reciente en 2023.

Los países de referencia de los artículos, se encontró que estos fueron de autores con relación en Holanda, Francia, Inglaterra, Alemania y Polonia.

**Tabla 2.** Caracterización artículos incluidos

<b>Variable</b>	<b>No</b>	<b>Referencia</b>
<b>Tipo de estudio</b>		
Cohorte	6	(41–46)
Observacional	1	(47)
Corte Transversal	1	(48)
<b>Año de publicación</b>	<b>N</b>	<b>Referencia</b>
2017	1	(41)
2020	2	(44,45)
2021	1	(48)
2022	1	(43)
2023	3	(42,46,47)
<b>País</b>	<b>N</b>	<b>Referencia</b>
Holanda	1	(41)
Francia	1	(48)
Inglaterra	3	(42,47)
Alemania	2	(43,44)
Polonia	1	(46)
<b>Total general</b>	8	

## 7.2. Control de errores y sesgos

- **Evaluación de calidad**

Para evaluar la calidad de los estudios seleccionados, se utilizaron las siguientes herramientas según el diseño del estudio:

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados: Riesgo de sesgos de Cochrane, versión 2
- Revisiones sistemáticas que incluyan estudios no controlados: AMSTAR-2 (AMeasurement Tool to Assess Systematic Reviews)
- Estudios de cohortes, casos y controles: Herramienta de evaluación del Joanna Briggs Institute (JBI).

- **Control de sesgo**

En esta revisión sistemática de literatura se llevó a cabo un control riguroso de los sesgos mediante la aplicación de una metodología específica. Para minimizar el sesgo de selección, se realizó una búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos para garantizar inclusión de todos los estudios relevantes. Además, se realizó una evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante el uso de herramientas de evaluación de calidad estandarizadas, para esto se utilizó la herramienta ROB 2 de la herramienta de la Colaboración Cochrane.

Esta herramienta se considera completa y alineada a la metodología de la investigación, al incluir siete dominios de evaluación de sesgo:

- Dominio 1: Riesgo de sesgo debido a factores de confusión
- Dominio 2: Riesgo de sesgo derivado de la medición de la exposición
- Dominio 3: Riesgo de sesgo en la selección de participantes en el estudio (o en el análisis)
- Dominio 4: Riesgo de sesgo debido a intervenciones posteriores a la exposición
- Dominio 5: Riesgo de sesgo debido a datos faltantes
- Dominio 6: Riesgo de sesgo que surge de la medición del resultado

- Dominio 7: Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado

Los criterios de calificación para cada dominio de sesgo se encuentran a continuación:

**Tabla 3.** Criterios de calificación para cada dominio de sesgo

<b>Criterio</b>	<b>Interpretación</b>
<b>Bajo riesgo de sesgo</b>	Hay poca o ninguna preocupación sobre el sesgo con respecto a este dominio
<b>Algunas preocupaciones</b>	Existe cierta preocupación por el sesgo con respecto a este dominio, aunque no está claro que exista un riesgo importante de sesgo
<b>Alto riesgo de sesgo</b>	El estudio tiene algunos problemas importantes en este dominio: características del estudio dan lugar a un alto riesgo de sesgo
<b>Riesgo de sesgo muy alto</b>	El estudio es muy problemático en este dominio: características del estudio dar lugar a un riesgo muy alto de sesgo

Por otro lado, para minimizar el sesgo de desempeño, se establecieron protocolos para la extracción de datos, basados en el diseño de una matriz que permitiera extracción concreta de los resultados relacionados y en el que se definieron los criterios a recolectar frente a la metodología y resultados, así como conclusiones generales, lo cual permitió controlar la variabilidad en la medición de los resultados.

Para minimizar el sesgo de detección, se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura y una evaluación crítica de los estudios incluidos para garantizar que los resultados se interpreten de manera adecuada.

Finalmente, para minimizar el sesgo de informe, se incluyeron tanto resultados positivos como negativos, y se garantizó la transparencia en la presentación de los resultados y conclusiones.

Se siguió fielmente la metodología para revisiones sistemáticas de acuerdo con la literatura y guías técnicas, además de especificar los resultados de interés, lo que enfocó la extracción precisa de resultados a los desenlaces de interés, lo que dará validez interna y fiabilidad a los resultados. Todas estas medidas están incluidas en el instrumento de control de sesgos del proyecto, que puede ser revisado como Anexo 1.

- **Recopilación de la información**

La recopilación de información se realizó de forma sistemática, siguiendo los procedimientos establecidos en la metodología de revisiones sistemáticas Cochrane. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva y sistemática de la literatura relevante en las bases de datos electrónicas, incluyendo PubMed, Embase, Cochrane Library y Lilacs.

Se utilizaron términos de búsqueda estandarizados y una estrategia de búsqueda estructurada para garantizar que se identificaran todos los estudios relevantes. Los estudios recuperados se pueden observar en el Anexo 1.

- **Plan de análisis**

El plan de análisis de esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo los lineamientos establecidos por la metodología Cochrane. La revisión de la literatura se realizó en dos etapas: la primera consistió en la revisión de los títulos y resúmenes de los estudios identificados mediante la estrategia de búsqueda, y la segunda etapa la revisión detallada de los textos completos de los estudios seleccionados en la primera etapa.

Para la extracción de datos de los estudios seleccionados, se utilizó una hoja de extracción de datos diseñada específicamente para esta revisión sistemática. Esta hoja permite extraer información sobre los siguientes aspectos de los estudios incluidos: características de los participantes, diseño del estudio, intervenciones y

comparaciones, medidas de resultado y resultados principales, así como información sobre la calidad metodológica de los estudios (Anexo 1).

## 8. PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

Para asegurar una adecuada difusión de los resultados de esta revisión sistemática sobre los factores asociados a la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva en pacientes con síndrome de Sjögren, se implementará un plan de divulgación dirigido específicamente a la comunidad científica en Colombia. En primer lugar, se preparará un artículo científico detallado, el cuál que será enviado a revistas nacionales de alto impacto en las áreas de reumatología y neumología, como la “Revista Colombiana de Reumatología” y la “Revista Colombiana de Neumología”. Además, se presentarán los hallazgos en congresos y simposios nacionales, tales como el Congreso Colombiano de Reumatología y el Congreso Colombiano de Neumología, para fomentar el intercambio de conocimientos y la discusión entre profesionales de la salud y se evaluará el alcance de la investigación en un congreso internacional de interés en las disciplinas.

Adicionalmente, se organizarán seminarios y talleres en colaboración con universidades y centros de investigación en Colombia, como la Universidad del Rosario y la Universidad de La Sabana, para compartir los resultados y metodologías empleadas en esta revisión.

Estos eventos permitirán no solo la difusión de los hallazgos, sino también la formación de redes de colaboración entre investigadores y clínicos interesados en esta área.

Asimismo, se utilizarán plataformas digitales y redes sociales académicas, como ResearchGate y LinkedIn, para compartir resúmenes y enlaces a las publicaciones, asegurando que los resultados sean accesibles a una audiencia más amplia dentro de la comunidad científica colombiana.

## 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 esta investigación se considera sin riesgo. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- No se afectará el principio de no maleficencia, dado que es un estudio epidemiológico, en donde no se producirá daño ni se realizarán cambios en los esquemas terapéuticos.
- No se afectará el principio de Autonomía, ya que en este estudio los eventos a evaluar posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones.
- No se afectará el principio de Justicia, ya que no se expondrá a ningún individuo solo se revisará literatura previamente publicada.
- Este tipo de estudio ya ha sido realizado previamente, sin que generen un daño potencial o real al grupo evaluado.
- Los investigadores participantes en este estudio tienen idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de interés económico, legal o personal asociados a este problema de investigación.

Con base a la guía de análisis ético por parte del comité de ética de investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR), nuestra investigación ha quedado exenta, considerando que se trata de una revisión sistemática, estudio sin riesgo, por lo que no paso a un Comité de Ética.

## 10. RESULTADOS

La revisión sistemática incluyó ocho estudios que investigaron los factores asociados a la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (EPI-FP) en pacientes con síndrome de Sjögren. A continuación, se presentan los resultados específicos de cada estudio, detallando las características demográficas, perfil de paciente, imágenes diagnósticas y función pulmonar, así como los datos estadísticos relevantes.

**Roca F, y colaboradores** documentan en su estudio de 263 pacientes consecutivos con SS, 21 pacientes (8%) tenían EPI. Tres de ellos hombres (14.3%) y 18 mujeres (85.7%) con una edad media de 63 años [rango: 42–81 años] al momento del diagnóstico de SS (41).

Al diagnóstico de EPI, la mediana de los parámetros de la Capacidad vital forzada (CVF) fue de 94% [rango: 46–165%] y 72.5% [rango: 42–84%] para difusión de monóxido de carbono (DLCO). De acuerdo con los patrones tomográficos la mayoría de los pacientes tenían patrón NINE (n=7), seguido por el patrón NIU (n= 5). La duración media del seguimiento de EPI fue de 24 meses [rango: 5–135 meses]. Dos de los 21 pacientes (9.5%) se perdieron durante el seguimiento; uno de estos dos pacientes murió por una enfermedad no relacionada con SS (41).

Se documentó estabilización de EPI en 9 pacientes con SS (42.9%) experimentaron estabilización del EPI. Los pacientes presentaron inicio agudo (n=1), subagudo (n=3) y progresivo (n=1) de EPI; cuatro pacientes asintomáticos exhibieron anomalías consistentes en la TACAR. Las pruebas de función pulmonar (PFP) de CVF fue de 104% [rango: 85–150%] y de DLCO de 72.5% [rango: 54–88%]. Los principales patrones tomográficos fueron: OP (n=2), NINE (n=2), NIU (n=2) y LIP (n=1). Los pacientes recibieron solo esteroides en 3 pacientes, esteroides y metotrexato en un paciente, esteroides y azatioprina en un paciente, esteroides y metotrexato más azatioprina subsecuente en un paciente y esteroides y rituximab en un paciente. Un paciente murió por una enfermedad no relacionada con SS (41).

Se identificaron 7 pacientes (36.8%) con EPI-FP, los síntomas pulmonares empeoraron a pesar de la terapia. Los pacientes tenían inicio agudo (n=2), subagudo (n=1), progresivo (n=3) y asintomático (n=1) de ILD. Al final del seguimiento, la CVF 78% [rango: 45–135%] y DLCO 47% [rango: 14–65%]. Los patrones predominantes en TACAR fueron: NINE (n=3) y NIU (n=3). Los tratamientos empleados fueron: solo esteroides en 6 pacientes, esteroides y azatioprina en un paciente. En el último seguimiento, uno de estos 7 pacientes había muerto por complicación de EPI. Finalmente, 3 pacientes murieron (14.3%); la muerte se debió a complicaciones pulmonares en uno de estos pacientes (41).

Los pacientes con EPI-FP eran mayores (al diagnóstico de EPI) que aquellos sin deterioro (71 años vs. 57.5 años). Además, los pacientes con deterioro de EPI presentaron más comúnmente afectación digestiva (57.1% vs. 8.3%;  $p = 0.038$ ). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin deterioro de EPI en cuanto al sexo y otras manifestaciones extrapulmonares de SS (41).

En el último seguimiento, los pacientes que empeoraron presentaron valores medianos más bajos de DLCO (47% vs. 64%;  $p = 0.048$ ).

Con respecto a los hallazgos de TACAR, el patrón de NIU estuvo más presente en el grupo de pacientes con deterioro de EPI (42.9% vs. 16.7%).

No se encontró correlación entre el deterioro de EPI y la presencia de anticuerpos anti-SSA ( $p = 1$ ), anticuerpos anti-SSB ( $p = 1$ ) y crioglobulina ( $p = 1$ ). La terapia no difirió entre los dos grupos para: esteroides ( $p = 0.6$ ), azatioprina ( $p = 1$ ), ciclofosfamida ( $p = 1$ ), metotrexato ( $p = 1$ ) o rituximab ( $p = 1$ ) (41).

Por otro lado, **Manfredi A y col**, lideró un estudio de treinta y cuatro pacientes con SS-EPI que fueron inscritos en el estudio (hombres/mujeres 3/31, edad media 69.5 años

[IQR 24], duración media de SS 47.5 meses [IQR 77]). Se registró hipertensión pulmonar en 2/34 pacientes. Los diagnósticos de EPI y SS fueron concurrentes ( $\pm$  6 meses) en 16 pacientes, mientras que la EPI precedió al diagnóstico de SS en 9 pacientes y lo siguió en los otros 9 (48).

Se realizó la comparación entre pacientes con patrón fibrótico (EPI-FP) o no fibrótico. Los 18 (52.9%) pacientes con EPI-FP (grupo 1) presentaron patrón NIU (13 pacientes, 38.2%), NINE fibrótica (4, 11.8%), neumonía organizada (OP) (1, 2.9%). Mientras que los pacientes no EPI-FP (grupo 2) (16 pacientes, 47.1%) tenían NINE (6, 17.6%), OP (4, 11.8%), LIP (2, 5.9%) y patrón no clasificable (4, 11.8%)(48).

Los pacientes con EPI-FP eran más jóvenes y con una duración de SS más corta al diagnóstico de EPI, en particular el diagnóstico de EPI fue previo o concurrente con SS en el 83.3% de los casos en comparación con el 62.5% en el grupo no EPI-FP ( $P < 0.05$ ).

No se registraron diferencias entre los dos grupos con respecto a los síntomas de disnea o tos, manifestaciones clínicas de SS o puntajes ESSDAI/ESSPRI. Tampoco se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a comorbilidades, como hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De manera similar, no se registraron diferencias con respecto a las terapias prescritas para la afectación pulmonar. El mofetil micofenolato y la azatioprina se prescribieron para el tratamiento de la afectación pulmonar en 8 y 4 pacientes, respectivamente, sin diferencia entre los patrones de TACAR fibróticos o no fibróticos. Además, 7 y 8 pacientes, en los grupos fibróticos y no fibróticos, respectivamente, tomaron dosis bajas de esteroides, principalmente  $< 7.5$  mg diarios de prednisolona.

La CVF al momento de la inscripción fue normal en ambos grupos, mientras que la DLCO se redujo de manera similar en ambos grupos (44% [IQR 22] y 55% [IQR 38] en los grupos 1 y 2, respectivamente) (48).

En el estudio de **Chen, 2023**. Se inscribieron un total de 283 pacientes adultos con confirmación de diagnóstico de SS, disponibilidad de TACAR para su interpretación y PFP (42).

El diagnóstico de EPI se definió como la fecha del primer TACAR, que también sirvió como línea de base para el período total de observación que fue de 3 años después del diagnóstico de EPI.

La prevalencia de EPI-FP en pacientes con SS fue del 50% (34/68), y el 50% restante (34/68) se consideraron estables o con mejoría, es decir, grupo no PF-EPI. No hubo diferencias significativas en las características demográficas, pruebas de función pulmonar, hemogramas, perfiles autoinmunes, marcadores inflamatorios y patrones de tomograficos entre los grupos EPI-FP y no EPI-FP en las características basales. El diagnóstico de EPI-FP se estableció más comúnmente basado en la presencia de una disminución relativa de CVF  $< 5\%$  con empeoramiento de los síntomas e imágenes de tórax (27 pacientes con PF-EPI, 79%). Hubo 5 pacientes (14%) clasificados como EPI-FP utilizando el criterio de una disminución relativa de CVF  $\geq 10\%$  del valor predicho (42).

Serológicamente, en comparación con el grupo no PF-EPI, se encontró un nivel más bajo de albúmina (no EPI-FP vs. EPI-FP: 4.2 vs. 3.85 g/dL,  $p = 0.025$ ) y una menor disminución en el nivel de IgG al tercer mes de seguimiento (no EPI-FP vs. EPI-FP: -14% vs. 0%,  $p = 0.026$ ) en el grupo EPI-FP con significancia estadística.

Las proporciones de pacientes tratados con DMARDs y corticosteroides en la línea de base y dentro de los 3 meses del diagnóstico de EPI fueron similares entre los grupos. La regresión logística multivariante mostró que un nivel de albúmina persistentemente más bajo al tercer mes de seguimiento después del diagnóstico de EPI se asoció con progresión (O.R. = 0.02, 95% C.I. 0.00-0.97,  $p = 0.048$ ).

En la prueba de función pulmonar, los pacientes no EPI-FP tuvieron mejoras en los cambios absolutos y relativos de CVF y DLCO, mientras que los pacientes EPI-FP

tuvieron una disminución en ambos, CVF y DLCO, al 24<sup>o</sup> mes de seguimiento. El grupo EPI-FP experimentó un menor aumento en CVF (no EPI-FP vs. EPI-FP: 11.24% vs. 2.54%,  $p = 0.013$ ) y una mayor disminución en el porcentaje predicho de la DLCO (no EPI-FP vs. EPI-FP: 9.68% vs. -13.63%,  $p < 0.001$ ) significativamente al 12<sup>o</sup> mes de seguimiento (42).

En cuanto a la presentación radiológica, una mayor proporción de pacientes con EPI-FP exhibieron panalización – NIU en la TACAR en comparación con aquellos con no EPI-FP (no EPI-FP vs. EPI-FP: 33% vs. 81%,  $p = 0.030$ ). Además, el puntaje total de fibrosis disminuyó en el grupo no EPI-FP durante el seguimiento.

En total de 68 pacientes con SS-EPI, la supervivencia general a los 3 años fue del 91.2%. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló que el grupo EPI-FP tuvo una supervivencia general significativamente peor a los 3 años que el grupo no EPI-FP (no EPI-FP vs. EPI-FP: 100% vs. 82.4%,  $p = 0.011$ ). Entre las pacientes femeninas, también se observó un mal resultado de supervivencia en el grupo EPI-FP. En esta cohorte, hubo 6 muertes en el grupo EPI-FP y todas ellas murieron por causas respiratorias. La mortalidad por todas las causas a los 3 años fue del 17.6% en los pacientes EPI-FP ( $p = 0.025$ ) (42).

El estudio uni-céntrico de **Lee, en 2023** investigó el curso y los factores pronósticos de los pacientes con EPI-SS. Se incluyeron 120 pacientes con SS que se sometieron al menos a dos TACAR entre 2013 y 2021(47).

Se recopilaron síntomas clínicos, datos de laboratorio, hallazgos de TACAR y resultados de PFP. En pacientes con EPI-SS ( $n = 39$ ), la extensión total, de la reticulación gruesa y las bronquiectasias de tracción aumentaron en el TACAR, mientras que la extensión de la opacidad en vidrio esmerilado disminuyó en el seguimiento (mediana, 3.2 años) (cada  $p < 0.001$ ) (47).

Del grupo de EPI-FP (48.7%, n=19), la extensión de la reticulación gruesa y el puntaje de grosor de la fibrosis aumentaron en el seguimiento ( $p < 0.05$ ). El patrón de NIU (OR, 15.237) y la duración del seguimiento (OR, 1.403) fueron factores de riesgo independientes para la progresión de la enfermedad en pacientes con SS-EPI. En ambos grupos, EPI-FP y no EPI-FP, la opacidad en vidrio esmerilado disminuyó, mientras que la extensión de la fibrosis aumentó incluso después del tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores (47).

La prevalencia de EPI-SS en el estudio **He SH** fue del 18.89%. Entre los 83 pacientes finalmente inscritos, 72 (86.7%) eran mujeres, 8 (9.6%) tenían antecedentes de tabaquismo y 32 (38.6%) tenían EPI-FP. La edad media al inicio del estudio fue de  $54.13 \pm 9.35$  años. Todos los pacientes fueron seguidos durante 2–67 meses (mediana del período de seguimiento: 23 meses). La positividad para diferentes autoanticuerpos fue la siguiente: 72 (86.7%) para ANA, 2 (2.4%) para anti-centrómero, 15 (18.1%) para SSB, 65 (78.3%) para Ro52, 34 (41.0%) para Ro60 y 4 (4.8%) para RNP/Sm (43).

En comparación con el grupo de no EPI-FP, los niveles de LDH y la proporción de pacientes masculinos fueron significativamente más altos en pacientes con EPI-FP. Para las anomalías basales de TACAR, se identificó patrón NINE en 42 (50.6%) pacientes, NIU en 22 (26.5%) pacientes y LIP en 3 (3.6%) pacientes. La proporción de pacientes con patrón reticular fue significativamente mayor en EPI-FP que en EPI estable. Además, los pacientes con EPI-FP mostraron una CVF basal significativamente más baja que aquellos con no EPI-FP (43).

Con relación a características clínicas y perfil del paciente, los síntomas iniciales fueron altamente heterogéneos en estos pacientes y los porcentajes fueron los siguientes: 23 con xerostomía (27.7%), 17 con xeroftalmia (20.5%), 7 con caries dental (8.4%), 5 con parotiditis (6.0%), 6 con artralgia (7.2%), 46 con tos o dificultad para respirar (55.4%), 5 con fenómeno de Raynaud (6.0%), 1 con entumecimiento de manos y pies (1.2%) y 1 con edema de miembros inferiores (1.2%) (43).

La proporción de pacientes con síntomas secos fue significativamente menor en el grupo de EPI-FP que en el grupo de EPI estable.

Se encontraron afectaciones sistémicas en 33 pacientes (39.8%), incluyendo 16 con artritis (19.3%), 5 con afectación complicada del sistema nervioso periférico (6.0%) y 9 con afectación del sistema digestivo (10.8%). Entre los pacientes con afectaciones del sistema digestivo, 1 con colangitis biliar primaria y 8 con gastritis crónica. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en estas afectaciones sistémicas (43).

En los 83 pacientes con SS-EPI casi todos los pacientes (95.18%) fueron tratados con diferentes dosis de glucocorticoides (GC). Ninguno de estos pacientes recibió terapia de GC en pulsos. Solo 6 (7.23%) pacientes fueron tratados solo con GC, mientras que otros en combinación con inmunosupresores u otros agentes (por ejemplo, hidroxicloroquina, glucósidos totales de peonía, acetilcisteína). El agente antifibrótico pirfenidona se utilizó en 7 (8.43%) pacientes y 1 paciente recibió terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) debido a una exacerbación aguda.

En el análisis de regresión logística univariante, el sexo, el inicio de síntomas secos, LDH, CVF y el patrón reticular en TACAR fueron variables estadísticamente significativas para la progresión de EPI. Antes de realizar la regresión logística multivariante, se llevaron a cabo pruebas de diagnóstico de multicolinealidad mediante el factor de inflación de la varianza (VIF) utilizando SPSS y no se encontró multicolinealidad ( $VIF < 10$ ). Finalmente, los resultados del análisis de regresión logística multivariante mostraron que el inicio de síntomas sicca, LDH y CVF estaban independientemente asociados con la progresión de EPI en pacientes con SS (43).

Se trazó un nomograma para construir el modelo predictivo. Se construyó una curva de calibración para evaluar la precisión del modelo. La suficiente concordancia entre la tasa de progresión de EPI predicha por este modelo y la tasa de progresión de EPI real en pacientes con SS indicó una precisión favorable del modelo. Además, se utilizó la curva ROC para comparar este modelo con cada factor de riesgo individual (inicio

de sicca, LDH y CVF) obtenido de la regresión logística multivariante. El AUC de nuestro modelo de nomograma fue de 0.798, y 0.612 para el inicio de sicca, 0.668 para LDH y 0.726 para CVF (43).

La cohorte de pacientes del estudio de **Zhang**, identificó características de los pacientes con SS-EPI, donde se identificaron ochenta y cinco pacientes con SS-EPI.

Las manifestaciones de TACAR de EPI-SS incluyeron patrón de NIU en 10 pacientes (11.8%), NINE en 56 pacientes (65.9%), LIP en 18 pacientes (21.1%) y OP en un paciente (1.2%) (44).

Los pacientes con EPI-SS se categorizaron además en el grupo NIU y el grupo no-NIU según los patrones de TACAR. Había más pacientes masculinos en el grupo NIU, y la edad promedio al inicio de la enfermedad era significativamente mayor en estos pacientes. Ni los síntomas iniciales ni los síntomas durante todo el curso de la enfermedad difirieron significativamente entre los grupos de pacientes. Notablemente, hubo significativamente más pacientes positivos para el anticuerpo anti-Ro52 en los pacientes con no-NIU en comparación con los pacientes con NIU. El anticuerpo anti-Ro60 o anti-SSB no difirió entre los dos grupos. La regresión logística múltiple indicó que el género masculino y la edad avanzada al inicio de la enfermedad eran predictores potenciales para el patrón NIU.

En los 85 pacientes en el grupo SS-EPI la CVF fue en promedio de  $78.35 \pm 19.28\%$  y de DLCO de  $54.06 \pm 19.22\%$ . A finales de julio de 2018, 49 pacientes habían sido seguidos durante más de 6 meses desde el inicio y se les repitieron las PFP. Se categorizaron como EPI-FP o no EPI-FP según los cambios en las PFP. Diez pacientes con una disminución en el CVF absoluto del 10% (con o sin un cambio concomitante en DLCO) o una disminución en el DLCO absoluto del 15% (con o sin un cambio concomitante en CVF) se clasificaron como progresivos, y los 39 pacientes restantes se consideraron estables. La edad al inicio de la enfermedad y los niveles de VSG (velocidad de eritrosedimentación) séricos al inicio fueron significativamente más altos

en pacientes EPI-FP en comparación con pacientes no EPI-FP ( $p = 0.015$  y  $0.030$ , respectivamente). En pacientes con enfermedad EPI-FP, los patrones de TACAR consistieron NIU en cinco (50.0%) pacientes, NINR en cuatro (40.0%) y LIP en uno (10.0%). Sin embargo, el patrón NIU predominó en los pacientes con EPI-FP, solo se observó en tres (7.7%) pacientes del grupo estable ( $p = 0.006$ ) (44).

Luego se realizó una regresión logística múltiple para identificar las características relevantes de la progresión de EPI. Se evaluaron la edad al inicio de la enfermedad, VSG, niveles séricos de IgG y patrones NIU, y los resultados demostraron que VSG y NIU estaban asociados con la progresión de EPI a los 6 meses (44).

Un paciente con EPI-SS murió de una infección pulmonar. Dos pacientes con EPI-SS desarrollaron malignidad, con un paciente diagnosticado con linfoma no Hodgkin 13 años después del diagnóstico de SS y el otro con cáncer gástrico 9 años después del diagnóstico de SS. Ningún paciente en el grupo SS sin EPI progresó a SS-EPI durante los seguimientos, y ningún paciente en el grupo SS sin EPI murió o desarrolló malignidad hasta la fecha (44).

En el estudio **Xu Y**, la tasa de supervivencia a 3 años de los pacientes con EPI-SS fue del 91,15%, y la tasa de supervivencia a 5 años fue del 84,07%. El análisis univariado mostró que el síndrome de Raynaud, la hipoproteinemia, la afectación pulmonar extensa y el patrón posible NIU eran factores de riesgo para la progresión de la EPI en pacientes con EPI-SS, y la ciclofosfamida era un factor protector para la EPI-FP en pacientes con EPI-SS.

El análisis de regresión logística múltiple mostró que la afectación pulmonar extensa, es decir, un área de lesión de  $>30\%$ , (razón de probabilidades 4.143, IC 95%: 1.203-14.267,  $P < .05$ ) era un factor de riesgo independiente para la progresión de EPI-SS.

El análisis de riesgos de Cox mostró que el EPI-SS con hipoproteinemia (razón de riesgo [HR] 17.758, IC 95%: 4.753-66.340,  $P < .05$ ) y la afectación pulmonar extensa

(HR 3.450, IC 95%: 1.419-8.390,  $P < .05$ ) se asociaron con una peor supervivencia de los pacientes (45).

Considerando el número de valores faltantes, los resultados de las pruebas de función pulmonar no se incluyeron en el análisis. Tampoco se incluyó, en el análisis de supervivencia, la presencia de fenómeno de Raynaud, dado que el seguimiento fue telefónico.

En el análisis de Kaplan-Meier en pacientes con EPI-SS, la hipoproteinemia y la afectación pulmonar extensa se asociaron con una menor supervivencia ( $P < .05$ ) (45).

**Defu Li**, en su cohorte retrospectiva, identificó que los grupos de no EPI-FP y EPI-FP comprendieron 103 y 48 pacientes, respectivamente. En comparación con el grupo de EPI no fibrótica, el grupo de EPI-FP tuvo una duración de enfermedad más corta, mayor frecuencia de tos seca y dificultad para respirar, más pacientes con opacidad en vidrio esmerilado, adenopatías mediastínicas y lesiones pleurales en la TACAR. Así como, una menor frecuencia de sequedad de boca y ojos. La tos seca y la dificultad para respirar fueron predictores independientes de fibrosis pulmonar en los pacientes con SS ( $P = 0.01$  y  $P = 0.02$ , respectivamente) (46).

## 11. DISCUSIÓN

La revisión sistemática incluyó ocho estudios que investigaron los factores asociados a la enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (EPI-FP) en pacientes con síndrome de Sjögren (SS). A continuación, se presenta una discusión de los resultados obtenidos en estos estudios, destacando las características demográficas, el perfil de los pacientes, patrón tomográfico (TACAR) y pruebas de función pulmonar (PFP), así como los datos estadísticos relevantes.

En el estudio de Roca F y colaboradores, se documentó entre 263 pacientes con SS, 21 pacientes (8%) tenían enfermedad pulmonar intersticial (EPI). La evolución a EPI-FP se determinó en 36,8% de los pacientes (n= 7) de acuerdo con los cambios en PFP y de la TACAR. Los patrones tomográficos predominantes fueron NINE (n=3) y NIU (n=3). En cuanto a los factores asociados con el deterioro de EPI, se observó que los pacientes eran de mayor edad (71 años vs. 57.5 años) al momento del diagnóstico de EPI y presentaban más comúnmente afectación digestiva. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo y otras manifestaciones extrapulmonares de SS. Los pacientes con deterioro presentaron valores más bajos de DLCO y un patrón de NIU más frecuente en la TACAR (42.9% vs. 16.7%).

Por otro lado, el estudio liderado por Manfredi A incluyó a 34 pacientes con EPI-SS, de los cuales la mayoría eran mujeres (91.2%) con una edad media de 69.5 años. El 52.9% (n=18) de los pacientes tenían un patrón fibrótico en la TACAR (principalmente, patrón NIU en el 38,2% de los casos) y el 47.1% (n=16) un patrón no fibrótico. Los pacientes del grupo 1 eran más jóvenes y con una duración de SS más corta al diagnóstico de EPI. No se registraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los síntomas respiratorios, manifestaciones clínicas de SS, otras enfermedades pulmonares o terapias prescritas. Fue significativamente más frecuente (83.3%) el diagnóstico de EPI previo o concurrente con SS en los casos de EPI-FP.

En el estudio de Chen et al. (2023), fueron 283 pacientes adultos con EPI-SS. La prevalencia de EPI-FP fue del 50% (n=34). No hubo diferencias significativas en las características basales entre los grupos EPI-FP y no EPI-FP. Sin embargo, se encontró que los pacientes con EPI-FP tenían niveles más bajos de albúmina y una menor disminución en el nivel de IgG al tercer mes de seguimiento. La regresión logística multivariante mostró que un nivel de albúmina persistentemente bajo se asoció con la progresión de la fibrosis.

En cuanto a la función pulmonar, los pacientes con EPI-FP mostraron una disminución significativa en CVF y DLCO al 24<sup>o</sup> mes de seguimiento, mientras que los pacientes no EPI-FP tuvieron mejoras en estos parámetros. Radiológicamente, una mayor proporción de pacientes con PF-EPI exhibieron panalización en TACAR (81% de los casos). Finalmente, la supervivencia general a los 3 años fue del 91.2%, pero los pacientes con EPI-FP tuvieron una supervivencia significativamente peor en comparación con los pacientes no PF-EPI.

El estudio uni-céntrico de Lee (2023) investigó el curso y los factores pronósticos de los pacientes con EPI-SS. A diferencia del grupo con EPI-SS no progresiva, en los pacientes con EPI-FP (48.7%, n=19) la reticulación gruesa y el grosor de la fibrosis aumentaron en el seguimiento. El patrón de NIU (OR, 15.237) y la duración del seguimiento (OR, 1.403) fueron factores de riesgo independientes para la progresión de la enfermedad.

El estudio de He SH (2022) encontró una prevalencia de EPI-SS del 18.89%. Entre los 83 pacientes inscritos, la mayoría eran mujeres. El 38,6% (n=32) de los pacientes tenían un fenotipo de EPI-FP y mostraron niveles más altos de LDH y una mayor proporción de hombres en comparación con los no EPI-FP. Las anomalías basales del TACAR incluyeron opacidades en vidrio esmerilado, patrón reticular y panalización. Los pacientes con EPI progresiva mostraron una CVF basal significativamente más baja. Los factores de riesgo para la progresión de EPI incluyeron el sexo, el inicio de

síntomas sicca, LDH, CVF y el patrón reticular en TACAR. Un modelo predictivo basado en estos factores mostró una precisión favorable.

El estudio de Zhang et al. identificó características de los pacientes con EPI-SS. Los 10 (20.4%) pacientes con enfermedad progresiva, tenían una edad al inicio de la enfermedad y niveles de VSG más altos en comparación a los pacientes no EPI-FP. Los patrones de TACAR predominantes en pacientes con enfermedad progresiva fueron NINE (65.9%), NIU (11.8%) y LIP (21.1%). La regresión logística múltiple mostró que VSG elevada y el patrón NIU estaban asociados con EPI-FP.

La cohorte retrospectiva reportada por Xu Y, evaluó la tasa de supervivencia de los pacientes con EPI-SS. El 45.1% (n= 51) de los casos fueron clasificados como EPI-FP. En un periodo de 48.9 meses, la tasa de supervivencia a 5 años fue del 84.07%, identificando que la hipoproteinemia y la afectación pulmonar extensa (área de lesión de >30%) se asociaron a mayor progresión de EPI-FP y con una menor supervivencia de manera estadísticamente significativa. Por otro lado, el uso de ciclofosfamida se considera como un factor protector.

El estudio de Defu Li identificó que los grupos de no EPI-FP y EPI-FP comprendieron 103 (68,2%) y 48 (31,8%) pacientes, respectivamente. En comparación con el grupo de no EPI-FP, el grupo de EPI-FP tuvo una duración de enfermedad más corta, mayor frecuencia de tos seca y dificultad para respirar, por lo que fueron establecidos como factores predictores independientes de fibrosis pulmonar en los pacientes con SS (P = 0.01 y P = 0.02, respectivamente).

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con el diseño propio de la revisión sistemática, dado que los hallazgos reportados dependen de lo registrado por los autores originales, se encontraron estudios de cohorte en donde por conveniencia de seguimiento se realizó la inclusión de pacientes lo cual genera sesgos de selección en las investigaciones iniciales. Adicionalmente, hay posibles sesgos de informe selectivo

de resultados los cuales no pueden ser controlados ni son del alcance de la presente investigación.

En nuestra investigación se incluyeron metodologías para analizar la calidad de las publicaciones seleccionadas lo cual garantiza la fiabilidad de los resultados presentados con base en la literatura disponible.

La descripción de enfermedad pulmonar intersticial y su relación con enfermedades autoinmunes es un tema de reciente investigación, más aún en el SS, de la cual algunos apartes de la fisiopatología, predicción de complicaciones y presentación clínica aún se desconoce por la práctica médica. Esto conlleva a que gran parte de las publicaciones sean cohortes descriptivas de la información.

Este panorama requiere un fuerte compromiso por parte de la comunidad médica y educativa en la que se brinden elementos que permitan estudiar, reconocer y documentar este tipo de condiciones, progresión y potenciales complicaciones, para así poder brindar elementos que permitan el abordaje integral de los pacientes que las padecen.

## 12. CONCLUSIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) asociadas al síndrome de Sjögren (SS) representan un desafío clínico significativo debido a su variabilidad en la presentación y progresión. La revisión sistemática de los estudios incluidos proporciona una visión integral de los factores asociados con la progresión de la EPI (EPI-FP) en pacientes con SS, así como las características clínicas y radiológicas que pueden influir en la progresión de estos pacientes.

En primer lugar, la temporalidad del diagnóstico de EPI o SS se destacó como una variable relevante en varios estudios. En general, la edad avanzada se considera un factor de progresión de la EPI. Sin embargo, es llamativo que hasta en el 81% de los casos el diagnóstico de EPI se realiza antes o de manera simultánea al SS. Identificando que la EPI-FP puede ser peor en casos de una duración corta al diagnóstico y en edad temprana.

La supervivencia general a 3 años fue del 91.2%, pero los pacientes con EPI-FP tuvieron una supervivencia significativamente peor en comparación con aquellos sin FPP.

Estos hallazgos destacan la importancia de la detección temprana y el manejo agresivo de la fibrosis pulmonar para mejorar los resultados a largo plazo en estos pacientes. De las características clínicas, las manifestaciones digestivas, los niveles de albumina baja, VSG, LDH elevada y el no descenso de niveles de inmunoglobulina durante el seguimiento, son elementos que condicionan un mayor riesgo de progresión pulmonar.

Los estudios revisados subrayan la importancia de los patrones de tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) en la evaluación y seguimiento de los pacientes con EPI-SS. Factores como la extensión de la lesión y las características fibróticas en los patrones tomográficos, particularmente el patrón NIU, son indicativos de un peor pronóstico.

La función pulmonar, es una herramienta crucial no solo para el diagnóstico sino para la definición de EPI-FP, principalmente por la disminución significativa en la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en comparación con aquellos no EPI-FP.

En términos de tratamiento, se encontró que la ciclofosfamida era un factor protector para la progresión de la EPI en pacientes con SS. Lo que sugiere que las pautas de inmunomodulación son relevantes para el control de la enfermedad. La respuesta al tratamiento puede variar considerablemente entre los pacientes, lo que subraya la necesidad de un enfoque personalizado en el manejo de la EPI en el contexto del SS. En conclusión, los estudios revisados proporcionan una visión integral de los factores asociados con la progresión de la EPI en pacientes con SS. La identificación temprana de estos factores de riesgo y la implementación de estrategias de tratamiento personalizadas son cruciales para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes con EPI-FP.

Además, la variabilidad en los factores de riesgo y los patrones de progresión observados en los estudios subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el manejo de la EPI en el contexto del SS. La colaboración entre reumatólogos, neumólogos, radiólogos y otros especialistas es esencial para proporcionar una atención integral y optimizar los resultados en estos pacientes complejos.

Finalmente, es importante destacar la necesidad de investigaciones futuras para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes de la EPI en el SS y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Estudios longitudinales con cohortes más grandes y el uso de biomarcadores avanzados pueden proporcionar información valiosa sobre la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, lo que en última instancia puede conducir a mejores resultados para los pacientes con EPI-SS.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 7;2.
2. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2018;25(4):245–56.
3. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2673–81.
4. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: A population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013;3(11).
5. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb 1;75(2):348–55.
6. Chung A, Wilgus ML, Fishbein G, Lynch JP. Pulmonary and Bronchiolar Involvement in Sjogren's Syndrome. Vol. 40, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2019. p. 235–54.
7. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006;130(5):1489–95.
8. Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: A systematic literature review. Vol. 10, *BMJ Open Respiratory Research*. BMJ Publishing Group; 2023.
9. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouvelekis A, Lee JS, Bonella F, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):143–50.
10. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting

- survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):348–55.
11. Maqhuzu PN, Szentes BL, Kreuter M, Bahmer T, Kahn N, Claussen M, et al. Determinants of health-related quality of life decline in interstitial lung disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Oct 8;18(1).
  12. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 5, *Clinical Epidemiology*. 2013. p. 483–92.
  13. Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, Xia Q, Otahal P, de Graaff B, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *ERJ Open Research*. European Respiratory Society; 2022.
  14. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2015. p. 976–87.
  15. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*. 2019 Nov 2;35(11):2015–24.
  16. He C, Chen Z, Liu S, Chen H, Zhang F. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 23, *International Journal of Rheumatic Diseases*. Blackwell Publishing; 2020. p. 1009–18.
  17. Xu Y, Zhou J, Dong X, Guo X, Lu Y, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease in a Chinese population. *Int J Rheum Dis*. 2020 Dec 1;23(12):1734–40.
  18. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012;67(5):407–11.
  19. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Aug 1;42(3):419–34.
  20. Anaya JM, Talal N. Sjögren's Syndrome Comes of Age. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;28(6):355–9.

21. Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome autoimmune epithelitis. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1994;72(2):162–5.
22. Goules A V., Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2016. p. 695–703.
23. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 74, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2015. p. 1983–9.
24. Restrepo-Jiménez P, Molano-González N, Anaya JM. Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America. *Joint Bone Spine*. 2019 Oct 1;86(5):620–6.
25. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 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*. 2017 Jan 1;69(1):35–45.
26. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul 1;76(7):1161–8.
27. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
28. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *European Respiratory Journal*. 2016 Jul 1;48(1):179–86.
29. Antin-Ozerkis D, Hinchcliff M. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: Evaluation and Management. *Clin Chest Med*. 2019 Sep 1;40(3):617–36.

30. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Shochet GE, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological assessment is important for interstitial lung disease diagnosis. *Journal of Rheumatology*. 2018 Nov 1;45(11):1509–14.
31. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):E18–47.
32. Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, Donohoe K, Garlick K, Scallan C, et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J*. 2022 Oct 1;60(4).
33. Barnett J, Devaraj A. Computed Tomographic Imaging in Connective Tissue Diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):159–72.
34. Arrossi A V. Pulmonary Pathology in Rheumatic Disease. *Clin Chest Med*. 2019 Sep 1;40(3):667–77.
35. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 1;79(1):3–18.
36. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. In: *Chest*. Elsevier Inc.; 2021. p. 683–98.
37. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*. 2020 May 1;55(5).
38. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2020. 136 p.
39. Higgins J, Green S. Chapter 22: Overview of reviews. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. *Cochrane Database Syst Rev*; 2008. 187–235 p.

40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
41. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Vol. 16, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2017. p. 48–54.
42. Chen YH, Lee TJ, Hsieh HJ, Hsieh SC, Wang HC, Chang YC, et al. Clinical outcomes and risk factors of progressive pulmonary fibrosis in primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2023 Dec 1;23(1).
43. He SH, He YJ, Guo KJ, Liang X, Li SS, Li TF. Risk factors for progression of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a single-centered, retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2022 Apr 1;41(4):1153–61.
44. Zhang T, Yuan F, Xu L, Sun W, Liu L, Xue J. Characteristics of patients with primary Sjögren's syndrome associated interstitial lung disease and relevant features of disease progression. *Clin Rheumatol*. 2020 May 1;39(5):1561–8.
45. Xu Y, Zhou J, Dong X, Guo X, Lu Y, Zheng Y. Risk factors for progression and prognosis of primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease in a Chinese population. *Int J Rheum Dis*. 2020 Dec 1;23(12):1734–40.
46. Li D, Li H, Wang Y, Zhu T. Pulmonary fibrosis in primary Sjögren syndrome: computed tomography, clinical features, and associated clinical factors. *Pol Arch Intern Med*. 2023 Feb 27;133(2).
47. Lee KA, Nam B Da, Hwang JH, Kim HS. Clinical course and risk factors for development and progression of interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
48. Manfredi A, Vacchi C, DellaCasa G, Cerri S, Cassone G, Di Cecco G, et al. Fibrosing interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Joint Bone Spine*. 2021 Dec 1;88(6).