



Original

## Inflamación bronquial, clínica respiratoria y función pulmonar en el síndrome de Sjögren primario

Jesús Bellido-Casado<sup>a,\*</sup>, Vicente Plaza<sup>a</sup>, César Díaz<sup>b</sup>, Carme Geli<sup>b</sup>, José Domínguez<sup>a</sup>, Gisela Margarit<sup>c</sup>, Montserrat Torrejón<sup>a</sup> y Jordi Giner<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Sagrat Cor, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2010

Aceptado el 7 de enero de 2011

On-line el 22 de marzo de 2011

#### Palabras clave:

Síndrome de Sjögren primario

Tos crónica

Linfocitosis

Espujo inducido

### R E S U M E N

**Introducción:** En el síndrome de Sjögren primario (SSp) no se dispone de información suficiente que analice la relación entre la clínica respiratoria o la función pulmonar y la inflamación bronquial presente, medida por esputo inducido.

**Objetivo:** Descripción de las características clínicas y de función pulmonar en los pacientes diagnosticados de SSp y su relación con el perfil inflamatorio de la luz bronquial.

**Métodos:** Se analizaron síntomas respiratorios, radiología, función pulmonar, hiperrespuesta bronquial e inflamación mediante esputo inducido de 36 pacientes consecutivos diagnosticados de SSp.

**Resultados:** El 58% de los pacientes presentó carraspera y el 42% tos y disnea. No hubo alteraciones destacables de la función pulmonar, pero el 46% (n = 16) presentó una prueba de respuesta bronquial positiva. La linfocitosis > 2,6% en esputo estaba presente en el 69% de los esputos analizados. Presentaron tos crónica el 29% de los pacientes con linfocitosis (n = 24), frente al 73% de los normales (n = 11) (p = 0,02), con una duración de la tos inferior para el primero (p = 0,02). Por el contrario, la hiperrespuesta bronquial se asoció con linfocitosis (p = 0,02). El 55% de los esputos patológicos (n = 22) presentaron lipófagos (índice > 15) frente al 18% de los normales (n = 11) (p = 0,05).

**Conclusión:** Los síntomas respiratorios (carraspera, tos y disnea) son frecuentes en el SSp aunque su relación con la hiperrespuesta bronquial y la inflamación de la vía aérea es variable. El hallazgo de linfocitosis en la vía aérea constituye un foco infiltrativo más de la enfermedad, siendo el esputo inducido una herramienta complementaria en la valoración de la actividad inflamatoria pulmonar del SSp.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Bronchial Inflammation, Respiratory Symptoms and Lung Function in Primary Sjögren's Syndrome

### A B S T R A C T

**Introduction:** There is no information available regarding the relationship between the respiratory symptoms or lung function and bronchial inflammation, measured by induced sputum.

**Objectives:** Description of the clinical characteristics, radiographic images and lung function of patients suffering from Primary Sjögren Syndrome (PSS), and to assess the relationship with the inflammatory airway profile.

**Methods:** We analysed clinical, radiology, lung function tests, bronchial hyperresponsiveness and inflammatory data in the induced sputum from 36 consecutive patients with PSS.

**Results:** A total of 58% of patients had hoarseness and 42% had cough and dyspnea. No lung dysfunction was observed, although 46% (n = 16) had a positive bronchial response. Lymphocytosis >2.6% in induced sputum was observed in 69% of all sputa. There was chronic cough in 29% of patients with lymphocytosis (n = 24), whereas 73% were normal (n = 11) (P = .02). The duration time of cough was less for the former (P = .02). On the contrary a positive bronchial response was associated with lymphocytosis >2.6% (P = .02). Lipophages were present in 55% of pathological sputa (n = 22) (index >15) versus 18% of the non-pathological ones (n = 11) (P = .05).

#### Keywords:

Primary Sjögren syndrome

Chronic cough

Lymphocytosis

Induced sputum

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbellido@santpau.cat (J. Bellido-Casado).

**Conclusion:** Hoarseness, cough and dyspnea are frequent respiratory symptoms in PSS, although there is a wide variation in the relationship with bronchial responsiveness and airway inflammation. Lymphocytosis in the airways is another site of the infiltrative process in PSS, and the induced sputum is a complementary tool in the identification of active inflammatory process.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad sistémica caracterizada por un proceso inflamatorio autoinmune crónico. El hallazgo anatomopatológico más relevante que la caracteriza es la presencia de una infiltración linfocítica focal de las glándulas exocrinas, siendo uno de los principales criterios diagnósticos. La inflamación conduce a una destrucción y atrofia glandular que evoluciona hacia la sequedad de mucosas, principalmente ocular (queratoconjuntivitis seca), oral (xerostomía), traqueal (xerotráquea) y vaginal (xerosis vaginal)<sup>1,2</sup>. El pulmón comparte con las glándulas exocrinas una estructura similar, por lo que su afectación puede manifestarse en el curso clínico del síndrome. Los síntomas respiratorios más frecuentes son la tos crónica y la disnea<sup>3,4</sup>; los cuales pueden reflejar una afectación del árbol bronquial o del parénquima pulmonar<sup>5-7</sup>. En la literatura las series de casos que han estudiado la fisiopatología de la tos y la disnea en el SSp implican un patrón inflamatorio del intersticio pulmonar y/o una afectación concomitante de la vía aérea periférica, principalmente<sup>3,8,9</sup>, aunque se ha descrito una mala correlación entre la clínica, la histopatología, la función pulmonar y la radiología en el SSp<sup>9-11</sup>. Por otro lado, se desconoce si la inflamación presente en la luz bronquial, que ha sido poco estudiada, puede reflejar un estadio precoz o tardío de la historia natural del síndrome en aquellos pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de la clasificación de consenso 2002<sup>12</sup> y, por tanto, si en ellos la histopatología debe ser considerada más bien el patrón oro o estándar de la enfermedad como tal<sup>2</sup>. Los objetivos de este estudio son describir las características clínicas, de función pulmonar y de inflamación presente en la luz bronquial en los pacientes diagnosticados de SSp, y analizar si el perfil inflamatorio, obtenido de manera no invasiva mediante el análisis del esputo inducido, se asocia con la presencia de clínica respiratoria.

## Material y métodos

### Población de estudio

Se reclutaron los pacientes que acudieron de manera consecutiva a una consulta de reumatología y que cumplían los criterios de consenso de SSp (criterios de consenso *American College of Rheumatology*)<sup>12</sup> realizado mediante la presencia de datos subjetivos y objetivos de xerostomía y queratoconjuntivitis seca y uno de los criterios de autoinmunidad. Es decir, el hallazgo de un foco o más de infiltrado inflamatorio detectado en la biopsia de glándulas salivares menores (grados 3-4 de Chisholm y Mason: al menos un foco de infiltración linfocítica de  $\geq 50$  linfocitos/4 mm<sup>2</sup>) y/o la presencia de autoanticuerpos Ro/La+, conjuntamente con la presencia de síntomas de queratoconjuntivitis seca o xerofalmía y positividad para alguno de los test: Schirmer/Rosa de Bengala/sialometría/sialografía/gammagrafía/ecografía/RM de glándulas salivares. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron alguno de los siguientes criterios: SS secundario a conectivopatías, tabaquismo activo, fármacos productores de tos (como por ejemplo IECAS), quimioterapia, rinosinusitis, diagnóstico de reflujo gastroesofágico, neumopatías crónicas (específicamente asma, ocupacionales o inducidas por radioterapia).

El protocolo de investigación del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Tras informar y aceptar la participación voluntaria en el estudio, se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado, procediéndose a la recogida de los datos detallados en el protocolo si cumplía con los criterios de inclusión.

### Variables

Se identificaron variables demográficas (edad y sexo), clínicas de afectación sistémica (oculares, orales, otorrinolaringeas, otras afectaciones) y específicamente respiratoria (disnea, tos y sibancias). Se definieron las siguientes variables: síntoma inicial (primer síntoma aparecido de todo el síndrome), síntoma dominante (el referido como más constante o molesto), el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma del síndrome hasta que se realizó el esputo y el tiempo transcurrido desde que se realizó el diagnóstico hasta que se realizó el esputo. Se objetivó el patrón radiológico, de función pulmonar: espirometría (FVC, FEV<sub>1</sub>), volúmenes pulmonares (TLC, VR) y difusión (DLCO y KCO), de provocación bronquial con metacolina (PC<sub>20</sub>) y se obtuvo el patrón inflamatorio bronquial mediante el recuento diferencial celular del esputo inducido. Se consideró un esputo con perfil normal aquel que presentaba toda la celularidad por debajo del percentil 90 de los valores de referencia, y patológico aquel que los presentaba por encima de alguno de ellos<sup>13</sup>.

### Técnicas

#### Función pulmonar

Atendiendo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>14</sup> se realizaron las siguientes pruebas en días diferentes.

Para la espirometría forzada con prueba broncodilatadora a la inhalación de 200 µg de salbutamol se utilizó un espirómetro DatoSpir 500 (Sibelmed® S.A., Barcelona).

Los volúmenes se midieron por pletismografía corporal mediante un equipo SensorMédics® (Dinamarca), tras la realización entre 4 y 8 maniobras correctas de ITGV, y determinando posteriormente el volumen residual por espirometría.

La transferencia de monóxido de carbono se realizó con un equipo SensorMédics® 2450 (Dinamarca), analizando entre 2 y 4 maniobras correctas.

La prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina (mg/ml) se realizó a dosis crecientes de concentración siguiendo el método de Parker<sup>15</sup>, considerando positiva la prueba a la concentración acumulada inhalada que provocaba una caída del 20% en el FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>).

#### Radiológicas

Se evaluó la radiología convencional de tórax y computarizada existente en los tres meses previos de realizar la consulta. En el caso de no haberla realizado se procedió a solicitarla.

#### Prueba no invasiva de inflamación bronquial (esputo inducido)

Se obtuvo esputo después de proceder a la inducción con suero salino hipertónico al 3% mediante un nebulizador ultrasónico (Omron NE U07). Se seleccionaron los tapones de moco de la saliva y

**Tabla 1**  
Características clínicas de los pacientes con síndrome de Sjögren primario (n = 36)

Porcentaje (%)	Síntoma inicial	Síntoma dominante	Síntomas respiratorios (carraspeo, tos, disnea)
Queratitis seca			
Xeroftalmía	58	44	53
Sialopenia	20	36	33
Carraspeo	0	3	-
Tos	8	6	-
Otros*	14	11	14

\* Fatiga, artralgias, parotiditis o xerosis vaginal principalmente; -: no aplicable porque todos los pacientes de esta columna presentaban síntomas respiratorios.

se trataron con dithiotreitol (DTT) (Sputolysin®, Calbiochem, Corp., San Diego, CA) al 1:10. El volumen de DTT añadido fue 4 veces el peso en mg de los taponos seleccionados, más el mismo volumen de solución salina fosfatada (*Phosphate Buffered Saline* [PBS]). Se valoró, mediante hemocitómetro y tinción de azul de tripano, la viabilidad de las células en suspensión, su concentración (células/g de esputo) y el porcentaje de células escamosas consideradas como contaminación de vías aéreas superiores. Tras centrifugar se obtuvo un sedimento celular que se utilizó para determinar el porcentaje de linfocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, realizando la tinción May-Gründwald-Giemsa, según el procedimiento descrito por Pizzichini et al<sup>16</sup>, por un técnico entrenado que no conocía la procedencia de la muestra. Se consideraron valores de referencia, los estimados para adultos sanos<sup>13</sup>. Además, se determinaron lipófagos utilizando la tinción de aceite O Rojo<sup>17</sup>.

#### Análisis estadístico

Se utilizaron los valores medios y su desviación estándar para describir las variables analizadas en la muestra y su comparación entre los dos grupos de inflamación considerados. Para la comparación de medianas entre los grupos se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para el análisis de dos muestras independientes, y la prueba de  $\chi^2$  para la comparación de variables categóricas. Se aceptó un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. El análisis de datos se realizó con la versión 17.0 del programa SPSS.

#### Resultados

Se incluyeron 36 enfermos de 63, 10,4 (DE) años de edad media, de los que el 92% fueron mujeres. El 89% presentaron una biopsia labial con infiltración linfocítica, el 31% autoanticuerpos Ro/La y el 50% autoanticuerpos FR/ANA. El tiempo medio desde el comienzo del primer síntoma de SSp fue de 10, 5 (DE) años y desde el diagnóstico 6, 5 (DE) años. La tabla 1 muestra la distribución de frecuencias de los síntomas más relevantes en la presentación del síndrome, el más predominante y los más frecuentemente combinados con los síntomas respiratorios (carraspeo, disnea o tos). El carraspeo estaba presente en el 58% de los pacientes en algún momento de la evolución, la tos y la disnea ligera (escala MRC = 2) en el 42% de los pacientes. El tiempo medio de tos fue de 24, 40 (DE) meses.

En 10 (28%) de los pacientes se detectó alguna alteración radiológica del tórax con afectación local o difusa (intersticial o de atenuación de la densidad radiológica pulmonar), comprobándose una alteración asociada en los volúmenes y/o en la difusión en la mitad (n = 5). En 7 de ellos el esputo presentaba una linfocitosis superior al 2,6%.

Las pruebas de función pulmonar realizadas y del perfil inflamatorio hallado en la luz bronquial, tanto de toda la muestra como de los dos grupos de pacientes considerados, dependiendo de si el esputo era considerado normal o patológico, se muestran en la tabla 2. No hubo alteraciones de la función pulmonar relevantes en toda

**Tabla 2**  
Función pulmonar y perfil inflamatorio de la luz bronquial en los pacientes con síndrome de Sjögren primario

	Todos	Esputo		p
		Normal	Patológico	
<b>Función pulmonar*</b>	(n = 36)	(n = 11)	(n = 25)	
FEV <sub>1</sub> (ml)	2.143 (501)	2.142 (611)	2.114 (445)	NS
FEV <sub>1</sub> (% del teórico)	99 (14)	102 (13)	97 (14)	NS
FVC (ml)	2.793 (620)	2.763 (622)	2.774 (622)	NS
FVC (% del teórico)	94 (12)	96 (13)	92 (12)	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	77 (6)	77 (6)	77 (5,1)	NS
TLC (% del teórico)	96 (13)	92 (9)	97 (14)	NS
VR (% del teórico)	107 (22)	97 (18)	113 (23)	0,05
DLCO (% del teórico)	98 (22)	107 (31)	95 (16)	NS
KCO (% del teórico)	95 (18)	100 (21)	93 (18)	NS
<b>Esputo*</b>	(n = 35)	(n = 11)	(n = 24)	
Viabilidad celular (%)	69 (20)	70 (20)	68 (21)	NS
Concentración (cél /g) x 10 <sup>6</sup>	9,3 (10,4)	12,2 (14,7)	7,9 (7,7)	NS
Linfocitos (%)	3,7 (1,9)	1,8 (0,7)	4,6 (1,7)	0,001
Macrófagos (%)	40 (21)	34 (18)	43 (22)	NS
Neutrófilos (%)	55 (21)	61 (20)	52 (22)	NS
Eosinófilos (%)	0,5 (0,8)	0,8 (1)	0,5 (0,8)	NS

DLCO: difusión alveolar del monóxido de carbono; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo en mililitros o en porcentaje del teórico; FEV<sub>1</sub>/FVC: relación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la capacidad vital forzada; FVC: capacidad vital forzada en mililitros o en porcentaje del teórico; KCO: difusión corregida con volumen alveolar; NS: no significativo para el nivel estadístico considerado; TLC: capacidad pulmonar total; VR: volumen residual.

\* Los datos se expresan como media (desviación estándar).

la muestra, salvo para el volumen residual que fue superior en el grupo de sujetos con esputo patológico.

El 69% (n = 24) de los esputos analizados (n = 35) se consideró patológico, mientras que el 31% (n = 11) restante fue normal. Los pacientes que presentaron un perfil inflamatorio patológico fue a expensas de los linfocitos (> 2,6%), exclusivamente. No hubo diferencias estadísticas entre los dos grupos en relación al tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma 11, 6 (DE) en los que presentaron esputo patológico frente a 9, 3 (DE) años en los del esputo normal, o al tiempo desde que se realizó el diagnóstico: 7, 5 (DE) en los que presentaron esputo patológico frente a 6, 4 (DE) años en los pacientes con esputo normal.

La tabla 3 muestra las características de la tos y de la respuesta bronquial ante la broncodilatación o la metacolina, atendiendo al perfil inflamatorio hallado en la luz bronquial.

En todos los esputos, menos tres, se realizó un recuento de lipófagos (macrófagos con presencia de inclusiones lipídicas). El 42% (n = 14) presentó un índice patológico superior a 15 (rango de recuento de 0 a 400), distribuido en el 55% (n = 12) de los esputos patológicos (n = 22) frente al 18% (n = 2) de los normales (n = 11),  $p = 0,05$ .

**Tabla 3**  
Características de la tos y de la respuesta bronquial en los pacientes con SPP atendiendo al perfil inflamatorio hallado en la luz bronquial

	Todos	Esputo		p
		Normal	Patológico	
<b>Tos</b>	(n = 35)	(n = 11)	(n = 24)	
N y porcentaje n, (%)	15 (43)	8 (73)	7 (29)	0,02
Duración de tos (meses)* (X, DE)	24 (40)	51 (56)	13 (23)	0,02
<b>Hiperrespuesta bronquial</b>				
PC <sub>20</sub> n (%)	12 (33)	2 (18)	10 (42)	NS
P. broncodilatadora n (%)	6 (17)	1 (9)	5 (21)	NS
PC <sub>20</sub> o PBD	16 (46)	2 (18)	14 (58)	0,02

PBD: prueba broncodilatadora tras inhalar 200 µg de salbutamol; PC<sub>20</sub>: concentración acumulada de metacolina inhalada que provocaba una caída del 20% en el FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo).

\* Los datos se expresan en medias y desviación estándar.

## Discusión

La mayoría de los pacientes con SSp presentan síntomas respiratorios (carraspeo, tos y disnea) en algún momento evolutivo de su enfermedad, y lo hacen concomitantemente con otros síntomas de afectación extraglandular (oculares, orales, etc.), predominando éstos más que los respiratorios en el curso evolutivo, y sobre todo, al inicio. La prevalencia y tiempo medio desde el inicio de los síntomas sistémicos y respiratorios descritos en esta serie coincide con los descritos en la literatura, siendo la disnea y la tos los más relevantes entre los respiratorios<sup>1,3,5,18</sup>. En nuestra serie la tos crónica fue el síntoma respiratorio que presentó una duración más prolongada en el tiempo y se combinó con otros síntomas de sequedad ocular u oral. No fue el síntoma inicial o predominante entre los detallados, aunque su constatación debe hacer sospechar el diagnóstico de SSp en el manejo de la tos crónica<sup>19</sup>. La tos se ha postulado como síntoma principal de afectación traqueal sobre otros síntomas respiratorios en la afectación glandular del SSp; puede aparecer acompañado de disnea en presencia de afectación radiológica o de alteración de la función pulmonar en la forma extraglandular, traduciendo afectación parenquimatosa y bronquiolar<sup>9</sup>. Cabe destacar, que en los pacientes analizados, los que más tosían y a los que más les duraba la tos, el esputo fue normal (tabla 3).

Por otro lado, en toda la serie estudiada la afectación radiológica y de la función pulmonar se manifestó en algunos pacientes, de manera leve, aunque su detección implicaría un seguimiento clínico estrecho; hallazgos que están en consonancia con las descripciones de la literatura y con la escasa asociación radiológica y de función pulmonar en el tiempo descritas para el SSp<sup>8,10,11,20</sup>. Por el contrario, sí es destacable reseñar, que en la mayoría de este subgrupo de pacientes con afectación radiológica o pulmonar el esputo presentaba linfocitosis.

El 33% de los casos presentó un test de provocación bronquial a metacolina y un 17% una prueba broncodilatadora positivas, porcentajes que sumados deben ser considerados globalmente como elevado, y que posiblemente refleje una afectación inmunológica traqueobronquial con hiperrespuesta, como ya ha sido sugerido por las series de La Corte et al<sup>21</sup> y Gudbjörnsson et al<sup>22</sup>. Aunque analizadas por separado ambas pruebas de hiperrespuesta no demuestran un perfil diferente en el esputo, cuando se constata la presencia de una u otra y se agrupan para analizarlas, el perfil predominante en el esputo es de linfocitosis (tabla 3). Por tanto, esta hiperrespuesta sería la de una respuesta inespecífica de la disfunción de la vía aérea con una traducción fisiopatológica difícil, pero que implicaría la afectación de las glándulas de la mucosa traqueobronquial<sup>23</sup>, de la submucosa o del lecho alveolar<sup>3,7</sup>.

Entre todos los resultados de nuestro estudio, destacamos la relevancia del perfil inflamatorio encontrado en las muestras no invasivas recogidas de esputo inducido, siendo patológico en dos tercios. La presencia de linfocitosis en la mayoría de los sujetos de nuestra serie, está en concordancia con la afectación celular inflamatoria alveolar predominante a nivel parenquimatoso y bronquioloalveolar publicados para el síndrome<sup>3-5,7</sup>, por lo que podemos afirmar que su presencia en la luz bronquial indica una afectación inmunológica de la vía aérea muy definida. Esta alteración anatomopatológica, en nuestra opinión, asegura el hecho de presentar una afectación persistente de la fisiología glandular traqueobronquial y de la vía aérea, pudiendo afirmar que el foco bronquial es un foco anatómico más a considerar en la aproximación diagnóstica del SSp, dada su buena accesibilidad en la inducción de esputo, y su probable correlación con la linfocitosis presente en el lavado broncoalveolar<sup>3,6</sup>. Puede ser una alternativa de apoyo diagnóstico válida a la espera de confirmar el SSp con una biopsia compatible de la mucosa labial, o bien, la constatación de una mayor extensión o gravedad del síndrome. Además, su presencia en la vía aérea se dirige en la misma línea crítica de la definición

del SS que la postulada por Ramos-Casals et al<sup>2</sup> y bien considerada, podría contribuir a cambiar la denominación de síndrome de Sjögren a la de enfermedad sistémica de Sjögren, si se demuestra una linfocitosis persistente a nivel bronquial en los enfermos con síndrome seco<sup>2</sup>. Por este motivo consideramos que la linfocitosis es un hallazgo relevante e importante de constatar en dichos pacientes con SSp, y que posiblemente pueda contribuir a mejorar la clasificación de la gravedad inmunológica de la enfermedad. Por todo ello, el análisis del esputo inducido puede ser considerado una herramienta útil con un papel destacado en la valoración del paciente con SSp.

Por otro lado, también es destacable que la mayoría de los esputos con linfocitosis analizados se acompañaran de lipófagos. Este hecho se puede explicar por la afectación de la fisiología de la mucosa gastrointestinal por la propia enfermedad que favorecería la microaspiración de contenido gástrico al árbol bronquial<sup>16</sup>, o bien que refleje una mayor degradación de la destrucción celular glandular local sin más. En nuestro estudio no pudo comprobarse la presencia de reflujo gastroesofágico mediante la medición del pH esofágico, aunque este hecho ha sido ya comunicado en el SSp<sup>6</sup>.

En este estudio pueden considerarse las siguientes limitaciones. En primer lugar, aunque podría argumentarse a favor de la aparición sistemática de linfocitosis en la muestra bronquial tras efectuar la nebulización dependiendo del tiempo de inducción, ésta afectaría por igual a todos los sujetos sometidos al mismo protocolo de inducción y debería haberse hallado en todos los sujetos y no en algunos. No obstante, aunque muy improbable no es posible descartar totalmente un reclutamiento parcial de linfocitos en alguno de ellos dependiente del tiempo y como efecto de la inducción<sup>24</sup>.

En nuestro estudio no se pudo controlar el efecto de la medicación sistémica o inhalada que recibían los pacientes al ser muy heterogénea, por lo que su influencia sobre la interpretación de la duración de la tos, la linfocitosis en esputo y la metacolina no fue evaluada.

En conclusión, los síntomas respiratorios (carraspeo, tos y disnea) son frecuentes en el SSp, aunque su relación con la hiperrespuesta bronquial y la inflamación de la vía aérea es variable. La linfocitosis de la vía aérea es el hallazgo inflamatorio patológico más constante y que probablemente defina más que un síndrome la enfermedad sistémica de Sjögren en su afectación respiratoria. El esputo inducido es una herramienta útil en la valoración de la afectación bronquial del SSp.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. José Belda y a la Sra. Aparicia Ramos las facilidades mostradas para la realización del estudio.

## Bibliografía

- Díaz López C. El síndrome de Sjögren. In: *Capítulo 47. Manual SER de las enfermedades reumáticas*. 3.ª ed Madrid: Ed Panamericana; 2000.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Pérez-De Lis M, Jiménez I, Blanco MJ, Bove A, et al. Sjögren syndrome or sjögren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:178-85.
- Shi J-H, Liu H-R, Xu W-B, Feng R-E, Zhang Z-H, Tian X-L, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration*. 2009;78:377-86.
- Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:907-20.
- Gardiner P. Primary Sjögren syndrome. In: *Baillière's Clinical Rheumatology. Lung Disease in Rheumatic disorders*. Toronto: Baillière Tindall ed; 1993. p. 59-77.
- Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheu Dis Clin North Am*. 1992;18:617-35.

7. Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Zerva L, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Chest*. 1991;99:1394-7.
8. Mialon P, Barthelemy L, Sebert P, Henaff C, Sarni D, Pennec YL, et al. A longitudinal study of lung impairment in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:349-54.
9. Constantopoulos SH, Drosos AA, Maddison PJ, Moutsopoulos HM. Xerotrachea and interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Respiration*. 1984;46:310-4.
10. Franquet T, Díaz C, Domingo P, Giménez A, Geli C. Air trapping in primary Sjögren syndrome: correlation of expiratory CT with pulmonary function tests. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:169-73.
11. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging*. 2001;16:282-9.
12. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren syndrome: a revised version of the European Criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
13. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:475-8.
14. Puente Maestu L. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. En: Manual SEPAR de procedimientos 3. Madrid: Ed: SEPAR; 2002.
15. Parker CD, Bilbo RE, Reed CE. Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med*. 1965;115:452-8.
16. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:308-17.
17. Green RM. Grant/Riverside Methodist Hospitals, Grant Histology Procedure Manual, 1994.
18. Haga HJ, Rygh T, Jacobsen H, Johannessen AC, Mjanger O, Jonsson R. Sjögren's syndrome. New diagnostic aspects. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1997;117:2197-200.
19. Plaza Moral V, Miguel Campos E, Bellido Casado J, Lozano Esteban MP, Ríos Sánchez L, Bolívar Ribas L. Eficacia de la normativa separ en la identificación de las causas potenciales de tos crónica. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:68-73.
20. Linstow M, Kriegbaum NJ, Backer V, Ulrik C, Oxholm P. A follow-up study of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 1990;10:47-9.
21. La Corte R, Potena A, Bajocchi G, Fabbri L, Trotta F. Increased bronchial responsiveness in primary Sjögren's syndrome. A sign of tracheobronchial involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:125-30.
22. Gudbjornsson B, Hedensstrom H, Stalenheim G, Hallgren R. Bronchial hyperresponsiveness to metacholine in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1991;50:36-40.
23. Andoh Y, Shimura S, Sawai T, Sasaki H, Takishima T, Shirato K. Morphometric analysis of airways in Sjögren's syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1358-62.
24. Holz O, Richter K, Jorres RA, Speckin P, Mucke M, Magnussen H. Changes in sputum composition between two inductions performed on consecutive days. *Thorax*. 1998;53:83-6.