



Universidad Autónoma de  
Metropolitana

Unidad Xochimilco



Instituto Nacional de  
Enfermedades Respiratorias

Laboratorio de Investigación en enfermedades  
Reumáticas

L I C E N C I A T U R A E N :  
Q U Í M I C A F A R M A C É U T I C A  
B I O L Ó G I C A

Presenta:  
Mendoza Barrón Alejandro

Reporte de investigación del  
Servicio Social

# EL PAPEL DE LAS ADIPOCINAS EN EL DAÑO PULMONAR SECUNDARIO A SÍNDROME DE SJÖGREN

Asesor interno: Mtro.  
Felipe Mendoza Pérez

08 de febrero de  
2024

Asesor externo:  
Dra. María Del Carmen  
Navarro González

---

Firma

---

Firma

El papel de las adipocinas en el daño pulmonar secundario a Síndrome de Sjögren

## Introducción

### Síndrome de Sjögren (SS)

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune multisistémica que puede progresar al linfoma. (Yang y cols.) Se caracteriza principalmente por provocar pérdida de la función en diferentes glándulas exocrinas como las que se encuentran en los lagrimales, boca y faringe, lo que puede llegar a causar sequedad e infecciones por la pérdida de la propiedad antiséptica que nos proporcionan los fluidos corporales que se generan (saliva, lágrimas, fluidos vaginales, etc). (Riega y cols.) El SS se clasifica de dos formas, primario y secundario, la diferencia entre dichas formas son otras enfermedades autoinmunes que pueden estar presentes. En el SS primario (SSp) no existe otra enfermedad autoinmune como lupus o artritis reumatoide, mientras que en SS secundario (SSs) se encuentra en conjunto con otra enfermedad autoinmune. (Muñoz, Pons y López) Se ha observado que la incidencia del SS a escala mundial oscila entre el 0.01% y el 2.7%, la mayoría de los pacientes comprometidos son mujeres, con una relación de 9:1 (mujer: hombre), aunque puede presentarse a cualquier edad, la edad media de inicio suele ser entre los 40 y 50 años. (Patel y Shahabe)

Durante el SS el aumento de linfocitos T induce la hiperfunción de linfocitos B los cuales a su vez producen anticuerpos, estos anticuerpos junto a los linfocitos se filtran en la glándula exocrina lo que ocasiona la destrucción de los tejidos y la pérdida del funcionamiento. (Tong, Koh y Yu-Hor Thong) El sistema inmune adaptativo está en linfocitos (células T y células B), la irregularidad de las células T durante la respuesta adaptativa en un proceso inflamatorio puede ser la causante de enfermedades crónicas. Se han realizado estudios para identificar la vía homeostática que impone una inhibición tónica en el tráfico de células T durante la inflamación. (Chimen y cols.)

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por la destrucción del tejido y la pérdida de la función de una respuesta inmunológica, dicha pérdida en la respuesta se cree que sucede por la participación en conjunto de varios factores como: factores genéticos, factores epigenéticos tales como los mRNA, factores ambientales como la infección de un virus, el estrés y factores hormonales. Diferentes estudios sobre la patogénesis del síndrome de Sjögren han estipulado que su aparición quizás se deba principalmente a la interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición a una infección de diferentes virus, cómo puede ser el Virus del Ebstein-Barr (EBV). Los genes susceptibles en las enfermedades autoinmunes son múltiples, algunos de estos genes se encuentran codificados en el brazo corto del cromosoma 6, en la región del MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad). Haplotipos de riesgo genético dentro del antígeno leucocitario humano-DR isotipo (HLA-DR) y las regiones HLA-DQ se asocian con la patogénesis del SS. (Yao y cols.) Por otra parte, la infección por EBV se

encuentra latente en las glándulas salivales, induce autoinmunidad en el SS a través de diferentes mecanismos, como el mimetismo molecular y la reactividad cruzada entre la proteína viral EBNA-2 y el antígeno Ro-60, desencadenando células T y B autorreactivas. (Wu y cols.)

Para realizar el diagnóstico del SS existen diferentes criterios publicados pero los más aceptados y utilizados son los descritos por la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR). Principalmente se debe de empezar con una historia clínica, una exploración física, con mayor énfasis en un posible caso del síndrome seco en la boca o en los ojos, el cual puede ser causado por otro tipo de enfermedad, esto se puede hacer descartando supuestos como: el género, edad o que el paciente presente algún padecimiento que se deba tomar en cuenta. Después de la exploración clínica, se procede a realizar diferentes pruebas para medir la producción de los fluidos corporales, uno de los más conocidos y realizados en la evaluación de la xeroftalmia es el test de Schirmer, el cual se utiliza para saber si el ojo produce suficiente cantidad de lágrimas; consiste en insertar en la parte inferior del párpado una tira de papel secante dejando que se impregne de lágrimas durante 5 minutos, pasado el tiempo se retira y se mide la longitud de la tira humedecida. Para la medición de xerostomía se utiliza una gammagrafía en la glándula salival, la cual es una prueba de medicina nuclear. En el procedimiento se utiliza una sustancia radioactiva, la cual se inyecta en una vena, y utilizando una cámara especial se tomarán radiografías donde se mostrará el paso del líquido, esto nos ayuda a visualizar la calidad de los conductos que transportan la saliva. El siguiente criterio para el diagnóstico del SS son las pruebas serológicas, las cuales se basan en las reacciones de enlace antígeno-anticuerpo. Algunos de los anticuerpos que se miden en el SS son los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-Ro SS-A anti-La SS-B. Como último criterio para la confirmación del padecimiento se realizará una biopsia de una Glándula Salival Menor (GSM), la cual deberá de seguir los protocolos éticos establecidos, el patólogo evaluará y dará una categoría al daño provocado por la infiltración de las células, esto lo hará midiendo la concentración de focos de linfocitos infiltrados en diferentes áreas del tejido obtenido (FS). (Rodrigues y Soares 2017, p. 3).

### Daño pulmonar secundario

El corazón y los pulmones son afectados en muchas maneras por las enfermedades reumáticas autoinmunes, la prevalencia de dichas enfermedades es difícil de definir con precisión. Existen algunas asociaciones entre ciertas condiciones reumáticas y una predilección por complicaciones cardiopulmonares particulares, como la enfermedad pulmonar intersticial, la cual se considera una complicación de esclerosis sistémica, artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren (Schreiber, Keir y Coghlan). El SS provoca destrucción de las glándulas exocrinas, esto causa la infiltración de linfocitos T en la submucosa bronquiolar, generando sequedad en la mucosa de la tráquea y de los bronquios (xerotrachea y

xerobronquitis), provocando tos seca. (Yao y cols) La depuración mucociliar ocasiona que las secreciones viscosas se acumulen produciendo atelectasias, bronquiectasias y episodios de bronquitis y neumonía. (Barahon y cols.).

En estudios previos la prevalencia estimada del compromiso pulmonar en SSp ha sido muy variada, la escala va de 9% a 75%, dependiendo de los criterios utilizados para determinar la afectación a nivel pulmonar. El compromiso pulmonar se define como la presencia de síntomas pulmonares con una prueba de función pulmonar (PFP) anormal o radiografía. La mayoría de las manifestaciones pulmonares en pacientes con SSp pueden ser categorizadas en anomalías en vías aéreas, neumonía intersticial o desórdenes linfoproliferativos. Descubrimientos anormales en los pulmones de pacientes con SSp son predominantes en las áreas subpleurales y lóbulos inferiores, como se ve típicamente en la enfermedad del tejido conectivo.

La EULAR desarrolló el Índice de Actividad de la Enfermedad del Síndrome de Sjögren (ESSDAI) para medir la actividad de la enfermedad sistémica en varios órganos. En la ESSDAI, la afectación se define como la presencia de síntomas pulmonares como tos persistente y/o disnea, y anomalías en pruebas de función pulmonar como PFP y/o tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) (Heus et al. 2020)

Los pacientes con SS pueden presentar ciertos tipos de linfoma como, Linfoma asociado a la mucosa bronquial (LAMB) y Linfoma de No Hodgkin. Otras causas de cambios pulmonares que deben ser tomados en cuenta son la hipersensibilidad pulmonar y toxicidad por fármacos (metotrexato, rituximab o agentes alquilantes), así como las infecciones causadas por microorganismos oportunistas en pacientes con medicamentos inmunosupresores.

### Adipocinas

Diferentes investigaciones han relacionado al tejido adiposo blanco (TAB) con múltiples enfermedades autoinmunes, ya que dicho tejido puede cumplir otras funciones además de ser un depósito de grasa, esto tras descubrirse una molécula llamada leptina, proteína de 16 kDa. Actualmente se sabe que el TAB produce factores con actividad similar al de las citocinas, llamadas adipocinas. (Navarini y cols).

Las adipocinas utilizan mecanismos de acción endocrinos, paracrinos, autocrinos e intervienen en los procesos fisiológicos así como patológicos como la inmunidad e inflamación, pues incluyen una amplia variedad de péptidos proinflamatorios, como la adiponectina, la cuál presenta actividad proinflamatoria contribuyendo al “estado de inflamación subclínico”, dicho estado puede progresar hasta desarrollar múltiples enfermedades inflamatorias autoinmunes (Choi 2017,). Diferentes teorías se han planteado que justifican una alteración en la respuesta del sistema autoinmune y del reconocimiento inmunitario, por factores intrínsecos o

extrínsecos y factores genéticos (Diez y cols.). Las adipocinas son sustancias altamente bioactivas, secretadas por el tejido adiposo. Producen factores inflamatorios como la IL-1 $\beta$  (interleucina), NGF (Factor de crecimiento nervioso), y factores del sistema del complemento, factores de crecimiento y moléculas de adhesión. Contribuyen a la activación del sistema inmune innato y la modulación de su respuesta, dicha capacidad de modulación tiene un papel sumamente importante en el desarrollo de enfermedades causadas por la inflamación crónica como pueden ser las reumáticas. (Neumann, Frommer y Müller-Ladner)

Se han identificado una gran diversidad de adipocinas, cada una de ellas desempeña una actividad biológica diferente, es importante tener en cuenta la naturaleza y función que pueden realizar. Esto con el fin de ser utilizadas como marcaje en el diagnóstico e investigación de enfermedades metabólicas y autoinmunes.

La adiponectina la cual es secretada por el TAB más específicamente por los adipocitos maduros, además de cumplir diferentes funciones metabólicas, está involucrada en varias vías inmunomoduladoras de diferentes enfermedades autoinmunes. Tiene efectos antiinflamatorios y antifibróticos, sin embargo existe evidencia de un papel proinflamatorio y pro destructivo bajo diferentes condiciones fisiológicas. (Abella y cols.)

La resistina presenta efectos inmunomoduladores, induce citocinas proinflamatorias, además inducen quimiocinas, en diferentes células incluyendo fibroblastos y células endoteliales. Se ha asociado con el proceso de inflamación ya que ejerce efectos proinflamatorios sobre el sistema inmune innato y adaptativo.

La adipsina comparte la mayor homología de secuencia con el factor D del complemento humano, la enzima limitante de la velocidad en la vía alternativa del sistema del complemento. (Gove y Fantuzzi) Induce la amplificación de la vía alternativa del complemento, es integrada hacia una cascada enzimática que libera el complejo de ataque a la membrana C5-C9 y anafilotoxinas como C3a y C5a. (Milek y cols). Es producida principalmente por macrófagos sésiles y adipocitos, sus niveles aumentan en sujetos con obesidad en los cuales se activa la vía alterna del complemento y estimula la acumulación de triglicéridos en los adipocitos. (Začiragić)

El NGF (Factor de crecimiento nervioso) no solo se expresa en el tejido neural, sino también en tejido no neural, como: células de Schwann, células epiteliales, células musculares lisas, fibroblastos y células del sistema inmune. Induce dolor durante la edad adulta, es secretado por células inmunitarias junto con otros mediadores inflamatorios en tejidos inflamados. También se han realizado ensayos de NGF para tratar neuropatías periféricas, enfermedades del sistema nervioso central, y enfermedades oculares y de la piel. Cuando se produce una lesión en los nervios periféricos, las células de Schwann, las células gliales satélite y las

células del sistema inmune invasoras liberan NGF, para inducir la sensibilización central durante el dolor neuropático.

La IL-6 (Interleucina 6) juega un papel importante en la respuesta inmune, de inflamación y la hematopoyesis, sus niveles se ven incrementados en diversas enfermedades autoinmunes, como en la artritis reumatoide. Actualmente se utiliza como terapia el bloqueo de la señalización del IL-6 con un anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-6R (Tocilizumab).

Leptina es un potente modulador de la respuesta del sistema inmune, sus principales efectos en la inmunidad innata implican la proliferación de células del sistema inmune, activación de la fagocitosis, de monocitos/macrófagos, quimiotaxis de neutrófilos y liberación de radicales de oxígeno, y la activación de las células NK. Los niveles séricos de leptina se alteran en condiciones fisiopatológicas que incluyen enfermedades inflamatorias crónicas. Modula las respuestas proinflamatorias agudas y está implicada en la modulación de la respuesta del sistema inmune mediada por células T.

También conocida como CXCL 8, la IL-8 (Interleucina 8) es miembro de la familia de las quimiocinas, la cual promueve la adhesión de los monocitos y neutrófilos que se encuentran en la circulación sanguínea a las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos, ayudándoles a pasar de la sangre al tejido inflamado. Varios estudios han demostrado que IL-8 es producida después de cierta estimulación por una amplia variedad de células, tales como monocitos, células endoteliales, linfocitos T y fibroblastos, células tumorales, células epiteliales y hepatocitos. La IL-8 también participa con otras citocinas en la cascada de señalización proinflamatoria y juega un papel en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

El HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) es producido por las células mesenquimales. Exhibe múltiples actividades biológicas, estimula el crecimiento de las células, promueve la migración celular e inhibe la apoptosis en gran variedad de células.

El MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos) presenta actividad quimiotáctica sobre monocitos y linfocitos T, induce la migración de células NK, basófilos, y células dendríticas pero no la migración de neutrófilos. Es producido por fibroblastos, células mononucleares, células endoteliales, células epiteliales; IFN- $\gamma$ , IL 1 y TNF- $\alpha$  son potentes inductores de su expresión. Se sobre expresa en sinovia y fluidos sinoviales en pacientes con artritis reumatoide y en el epitelio bronquial de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y pacientes con asma. También se detectaron niveles altos en ciertas enfermedades en la piel, en lesiones ateroscleróticas, hepatitis aguda y crónica, en encefalomiелitis autoinmune experimental y suero de pacientes sépticos.

El TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) es una citocina proinflamatoria, es producida por células como macrófagos, linfocitos y células dendríticas en

respuesta a la activación por PAMP (Patrón Molecular Asociado a Patógenos). también son producidas por el TAB. El TNF-a es un activador inmunológico potente y pleiotrópico que regula la función de los leucocitos y actúa como mediador de la respuesta inflamatoria.

La IL-1B es sintetizada como proIL-1 y debe ser procesada por la caspasa-1 para tener actividad biológica. Es una citocina proinflamatoria potente, ya que tiene efecto sobre la proliferación, diferenciación y función de las células de la respuesta del sistema inmune. Todos los miembros de esta familia son producidos primordialmente por macrófagos, células de Kupffer, queratinocitos, osteoblastos, y células dendríticas.

El PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1) tiene funciones duales en la apoptosis y angiogénesis, además, resultados de diferentes estudios que evalúan el papel de PAI-1 en la apoptosis han sugerido que PAI-1 puede ejercer efectos patógenos o protectores dependiendo del modelo de enfermedad o tipo de lesión. Guarda una estrecha relación con la inflamación, sus niveles están influenciados por citocinas inflamatorias (IL-6, TNFa, factores de crecimiento y hormonas). Es un inhibidor de la actividad fibrinolítica sintetizada por una gran variedad de tejidos y células, como endotelio, megacariocitos, fibroblastos, monocitos, macrófagos, adipocitos y hepatocitos

## **Planteamiento del problema y Justificación**

Las adipocinas influyen ampliamente al estado proinflamatorio sobre los tejidos, niveles altos pueden ocasionar persistencia del daño pulmonar secundario en pacientes que exhiben el Síndrome de Sjögren, creando así un círculo vicioso entre la enfermedad autoinmune y el daño pulmonar secundario. La presencia del Síndrome de Sjögren puede comprometer a los pulmones, originando diferentes patologías impactando en la calidad de vida y mortalidad de los pacientes. La prevalencia de daño pulmonar secundario en pacientes que presentan Síndrome de Sjögren puede estar asociada a la generación de adipocinas, lo que a su vez puede estar relacionado con el tejido blanco adiposo. Los factores que pueden contribuir a un nivel alto de adipocinas son: la edad, el género y condición física. También es importante destacar la influencia negativa que pueden llegar a tener las adipocinas sobre el tratamiento que se esté llevando a cabo para combatir dichas enfermedades.

Existen un gran número de adipocinas que desempeñan diferentes funciones y activan ciertos mecanismos, los cuales pueden intervenir en la recuperación del paciente, el avance de la enfermedad y su control. Detectar una correlación entre las adipocinas y la persistencia de daño pulmonar secundario en pacientes con síndrome de Sjögren contribuiría a la comprensión en el desarrollo de nuevos tratamientos y enfoques de comprensión en el desarrollo de las enfermedades reumáticas y posiblemente al avance de nuevos tratamientos, como también aporta información en las investigaciones siguientes.

## **Hipótesis**

Las adipocinas producidas por el tejido adiposo pueden generar una influencia en el daño pulmonar secundario en pacientes que presentan síndrome de Sjögren

## **Objetivo General**

- Estudiar si las adipocinas tienen algún papel en el daño pulmonar en pacientes con Síndrome de Sjögren

## **Objetivos Específicos**

- Determinar los niveles de adipocinas y citocinas inflamatorias en pacientes que presenten el síndrome de Sjögren con daño pulmonar secundario
- Realizar el análisis de las muestras; suero, lavado broncoalveolar, biopsia de glándula salivar menor utilizando diferentes técnicas.
- Analizar el grado de infiltración de tejido graso en el tejido obtenido de biopsias en glándula salivar menor y tejido pulmonar.
- Examinar y correlacionar los resultados con los datos clínicos de los pacientes

## **Metodología**

- Se estudiaron 16 pacientes con daño pulmonar secundario a síndrome de Sjögren, se obtuvo suero por venopunción, biopsia de GSM (Glándula salivar menor), BAL (Lavado Broncoalveolar) y biopsia pulmonar a cielo abierto.
- Cabe mencionar que por ser un instituto de concentración los pacientes ingresaron principalmente por manifestaciones pulmonares y como diagnóstico para su padecimiento se llegó a realizar biopsia pulmonar. No para fines del trabajo de investigación.
- Las biopsias del tejido pulmonar y la glándula salivar fueron analizadas por un patólogo experto que labora en el instituto, fueron clasificadas en grados de acuerdo a la cantidad de tejido graso observado en las muestras.
- El grado de infiltración de Tejido Adiposo en los tejidos de pulmón y GSM fue establecido a partir del rango de área que abarca.
- Las adipocinas analizadas en este ensayo fueron 11 (NGF, IL-6, Leptina, IL-8, Adiponectina, HGF, MCP-1, TNFa, Resistina, IL-1B y PAI-1), las cuales forman parte de un kit de analitos comercializado con el nombre de The Human Adipocyte Magnetic Bead Panel 1, desarrollado por la empresa Merck
- La lectura de las adipocinas fue realizada por duplicado con la tecnología Luminex en un equipo MAGpix, y los resultados se analizaron con el software del equipo.
- La estadística de los datos obtenidos se llevó a cabo usando los softwares R studio y Minitab



- Como controles se obtuvo suero de voluntarios sanos con un rango de edad y género similares a la población estudiada
- El proyecto fue aprobado por el comité de investigación y ética del INER, siguiendo los códigos Helsinki

### Técnicas de inmunoensayo

Luminex xMAP utiliza microesferas teñidas para diferenciarlas, se puede detectar y cuantificar de manera rápida múltiples analitos de la misma muestra, analiza una amplia variedad de biomoléculas. El ensayo consiste en una matriz de suspensión donde las fracciones de captura específica se acoplan de manera covalente a las superficies de las microesferas teñidas internamente. La unión con el analito se detecta a través de un fluoróforo informador que espectralmente sea compatible, después las microesferas son interrogadas dentro del analizador Luminex para identificar la región de la microesfera determinada por la fluorescencia interna y cuantificar la unión del analito con la superficie según lo captado por la emisión del fluoróforo informador. Las microesferas de poliestireno se tiñen con cantidades precisas de dos o tres fluorocromos con un espectro distinto entre ellos. Cada tipo de microesferas multianalito es idéntica en tamaño, pero difiere en las cantidades de colorantes de clasificación internos. Los tintes tienen diferentes niveles de excitación, similares, pero emiten perfiles de fluorescencia únicos, los cuales proveen de características espectrales únicas dentro de regiones o conjuntos de microesferas individuales y permiten que cada conjunto se logre diferenciar específicamente de todos los demás. Cada uno de los conjuntos de microesferas se pueden vincular covalentemente a un reactivo de captura único, dado que las microesferas se pueden distinguir por su dirección espectral y cada dirección está asociada con un analito específico. (Dunbar y Hoffmeyer)

## Resultados

### Datos clínicos

Las muestras utilizadas fueron obtenidas de 16 pacientes con daño pulmonar secundario a síndrome de Sjögren, a los cuales se les tomaron sus datos clínicos (*Tabla 1*) para fines diagnósticos y posteriormente se emplearon para realizar una correlación con los resultados del experimento. Se realizó la lectura de las muestras de cada paciente en el MAGpix, teniendo como resultado el promedio del duplicado de las concentraciones en pg/mL, para las 11 adipocinas. Sólo 6 pacientes tenían muestras de BAL y suero para realizar una comparación.

Edad	56.9 (42-72 años)
Mujeres/Hombres	14/2
Datos articulares	50%
Xeroftalmia	44%
Xerostomía	30%
AAN (Anticuerpos Antinucleares)	44%
DM (Diabetes Mellitus)	2 (mujeres)
HAS (Hipertensión Arterial Sistémica)	5 (mujeres)
IMC (Índice de Masa Corporal)	17.9 (18.5-36.1)

Tabla 1 . Datos Clínicos de lo pacientes con SS

## Biopsias

El grado 0 no presenta ninguna infiltración visible en el plano focal, mientras el grado 1 presenta una leve infiltración en los tejidos pulmonar y GSM, se puede notar pequeñas áreas aisladas con poco rango abarcado de tejido adiposo visible. (*Imagen 1*). En el grado 2 existe una gran presencia donde en la mayor parte del tejido pulmonar y GSM se encuentra infiltrado por el tejido adiposo (*Imagen 2*).

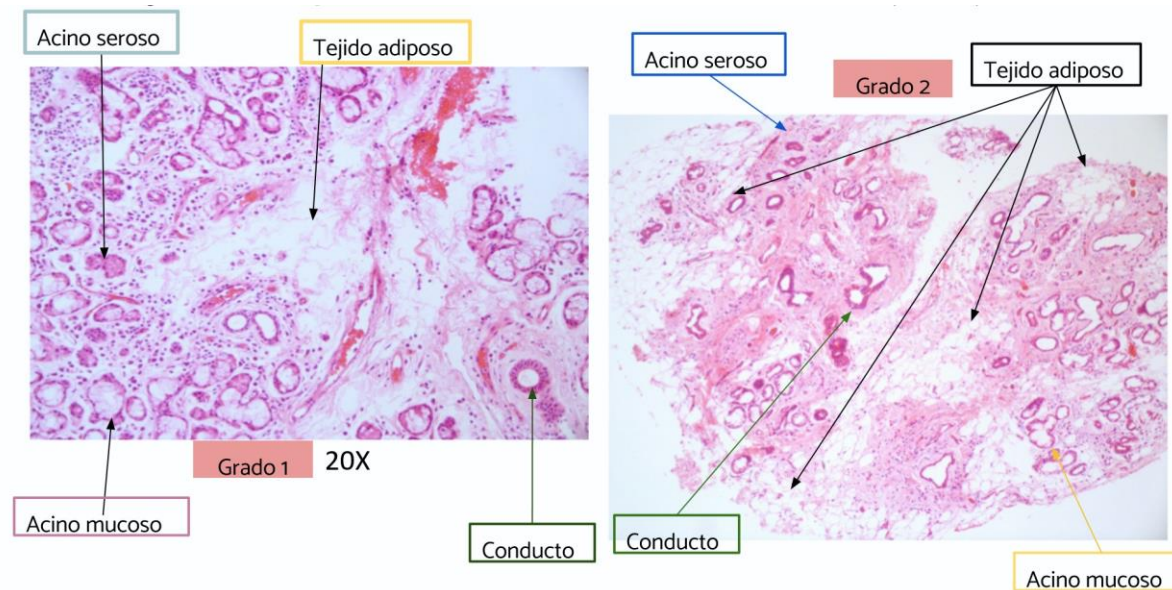


Imagen 1. Infiltración del tejido adiposo en el tejido de GSM Grado 1 y Grado 2

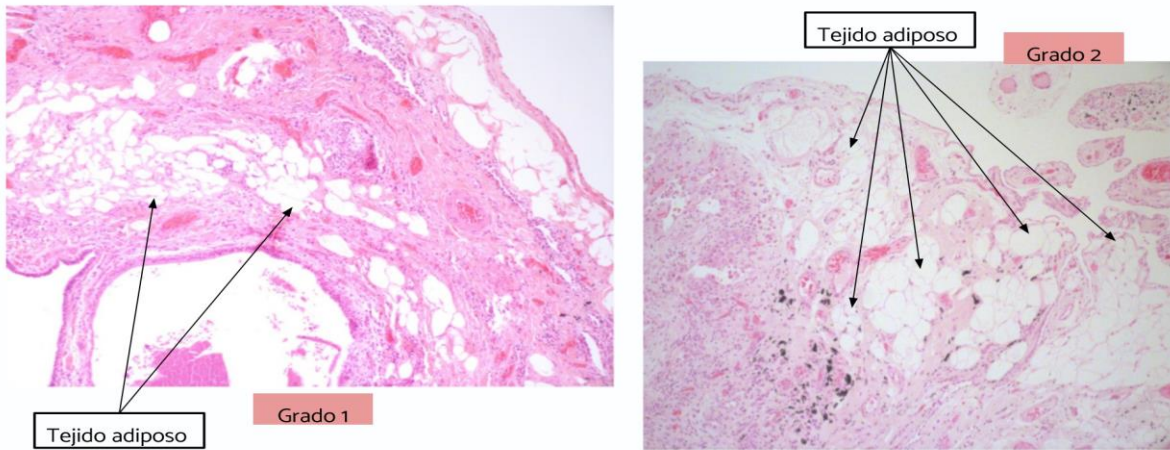


Imagen 2. Infiltración del tejido adiposo en tejido pulmonar Grado 1 y Grado 2

### Niveles de adipocinas.

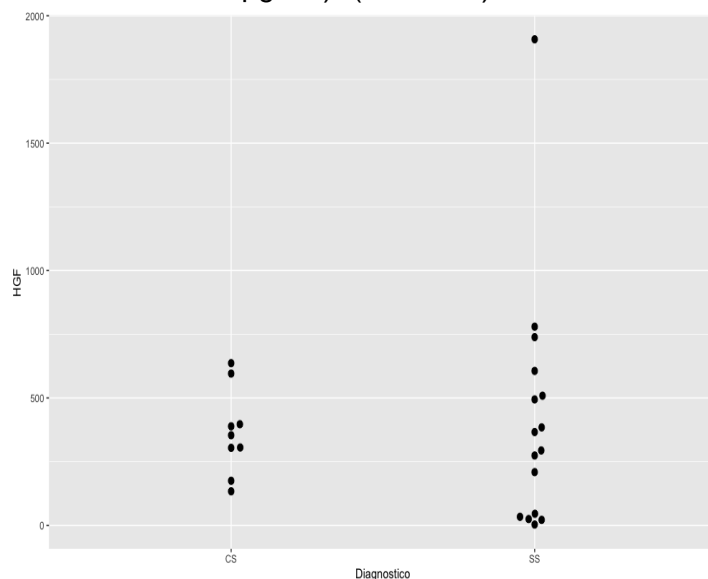
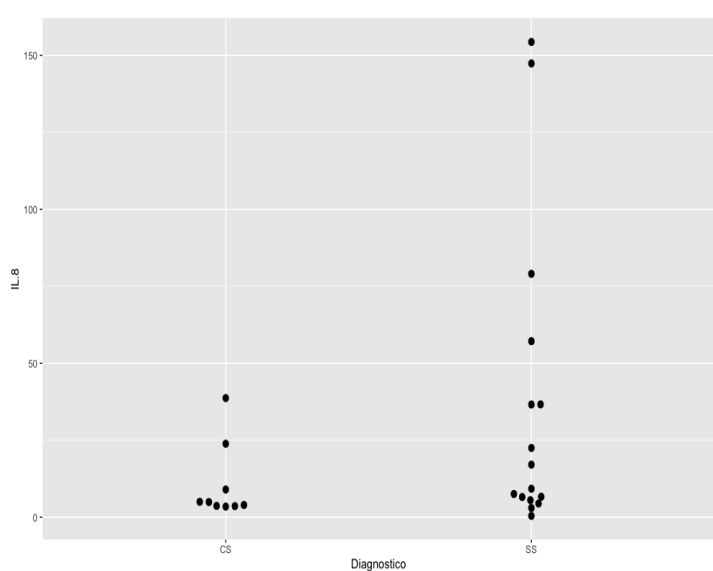
Para el análisis de los resultados se separaron las concentraciones según el tipo de muestra, si era suero o BAL, y dentro de estos dos grupos se diferenciaron si eran de pacientes con Síndrome de Sjögren o Controles Sanos (CS). Utilizando el software para estadística R studio se obtuvo el promedio de la concentración de cada adipocina de acuerdo al tipo de muestra (Tabla 2 y 3), además se realizaron gráficas con el promedio de suero y de BAL separado por grupos de pacientes para cada adipocina.

Adipocina	Media Suero		Valor de P
	CS	SS	
	pg/mL		Suero
NGF	1.92241	1.656433	0.5152
IL-6	14.05525	11.33951	0.7441
Leptina	886.8575	342.653	0.0223
IL-8	10.69774	37.14098	0.5762
Adiponectina	360527.6	215408.3	0.05342
HGF	365.5149	418.1848	0.6914
MCP-1	256.3497	196.4658	0.3796
TNFa	2.771829	2.431045	0.6223
Resistina	15323.87	23500.05	0.1993
IL-1B	1.0933037	0.7707066	0.2257
PAI-1	27183.62	14905.86	0.02501

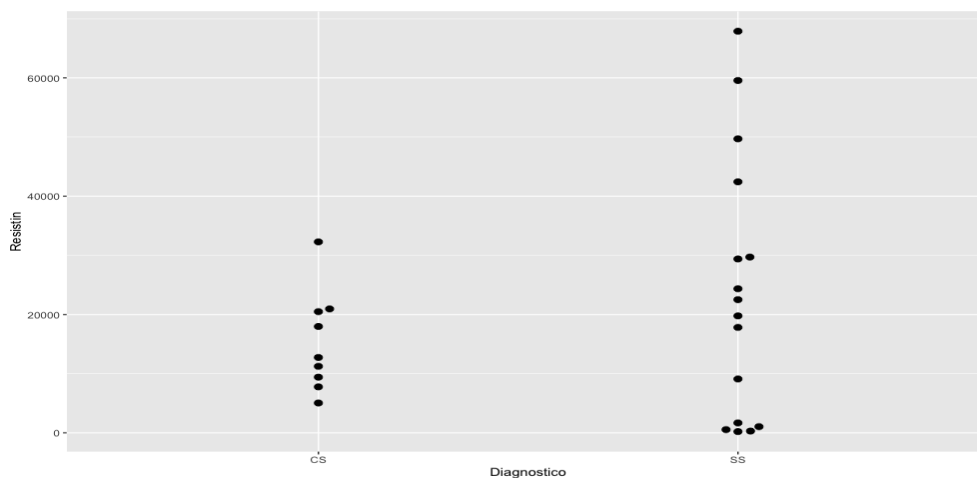
Adipocina	Media BAL	
	CS	SS
	pg/mL	
NGF	1.787612	1.153501
IL-6	9.139922	9.9234339
Leptina	325.3601	314.0247
IL-8	26.575325	5.475937
Adiponectina	55116.36	146003.64
HGF	323.342	308.1298
MCP-1	137.0405	97.44057
TNFa	1.652403	1.598875
Resistina	9528.721	9760.411
IL-1B	0.9301217	0.513601
PAI-1	3128.731	10518.363

Tabla 2 y 3. Promedio de la concentración en las muestras de suero y BAL de los Controles Sanos (CS) y pacientes con SS

Las adipocinas que muestran un aumento en su concentración en el suero de pacientes que presentan SS fueron: IL-8 (CS= 10.69 pg/mL, pacientes SS= 37.14 pg/mL) (*Gráfica 1*); HGF (CS= 365.51 pg/mL, pacientes SS= 418.18 pg/mL) (*Gráfica 2*); y Resistina (CS= 15 323.8 pg/mL, pacientes SS= 23 500.0 pg/mL) (*Gráfica 3*).

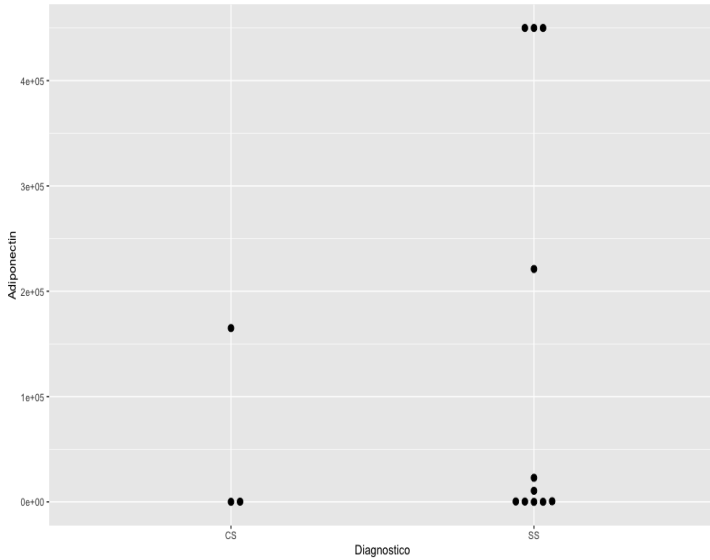


*Gráfica 1* Promedio de IL-8 en suero separados por grupos CS y SS. *Gráfica 2* Promedio de HGF en suero separado por grupos CS y SS

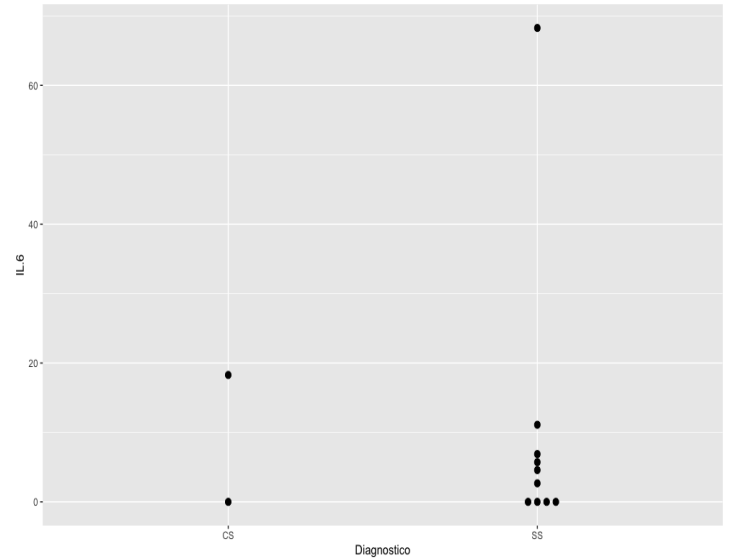


*Gráfica.3.* Promedio de Resistina en suero por grupos CS y SS

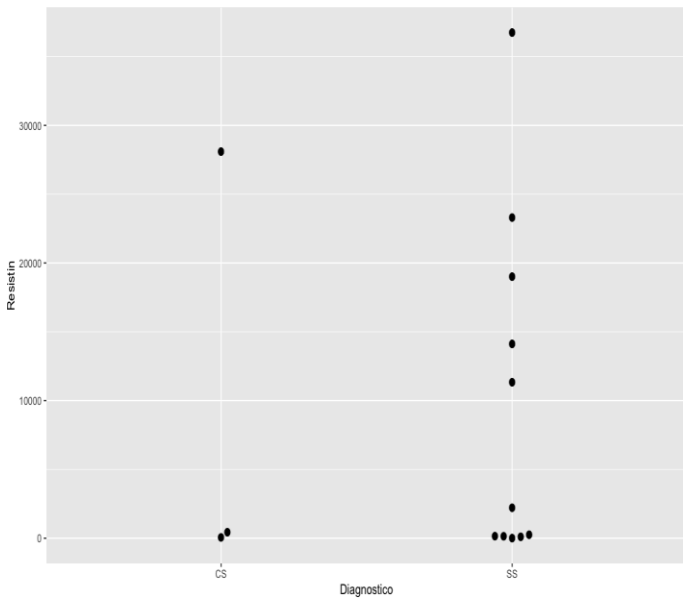
Mientras que las adipocinas con niveles más altos en BAL de pacientes con SS fueron: IL-6 (CS= 9.13 pg/mL, pacientes SS 9.92 pg/mL) (*Gráfica 4*); Adiponectina (CS= 55 116.36 pg/mL, pacientes SS= 146 003.6 pg/mL) (*Gráfica 5*); Resistina (CS= 9 528.7 pg/mL, pacientes SS= 9 760.4 pg/mL) (*Gráfica 6*); y PAI-1 (CS= 3 128.7 pg/mL, pacientes SS= 10 518.3 pg/mL) (*Gráfica 7*)



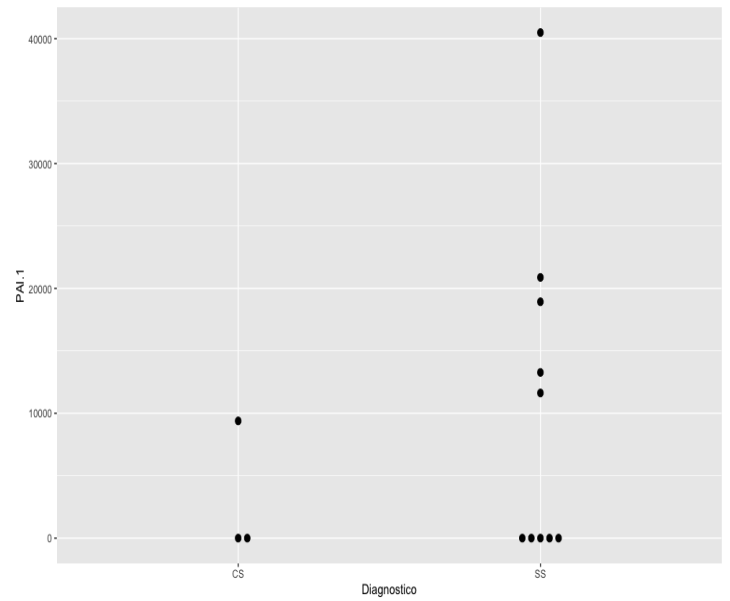
Gráfica 4. Promedio de IL-6 en BAL por grupos CS y SS



Gráfica 5. Promedio de Adiponectina en BAL por grupos de CS y SS



Gráfica 6. Promedio de Resistina en BAL por grupos de CS y SS



Gráfica 7. Promedio de PAI-1 en BAL por grupos CS y SS

## Coefficientes de correlación

A partir del promedio de la concentración de cada adipocina en suero junto con los datos de IMC, Grado de Tejido adiposo infiltrado en pulmón y GSM de 16 pacientes con biopsia de dichos tejidos (*Tabla 4*), se obtuvieron los coeficientes de correlación, además de su valor de  $P$  empleando el software estadístico Minitab (*Tabla 5*), y se realizaron gráficas de dispersión para cada una de las adipocinas.

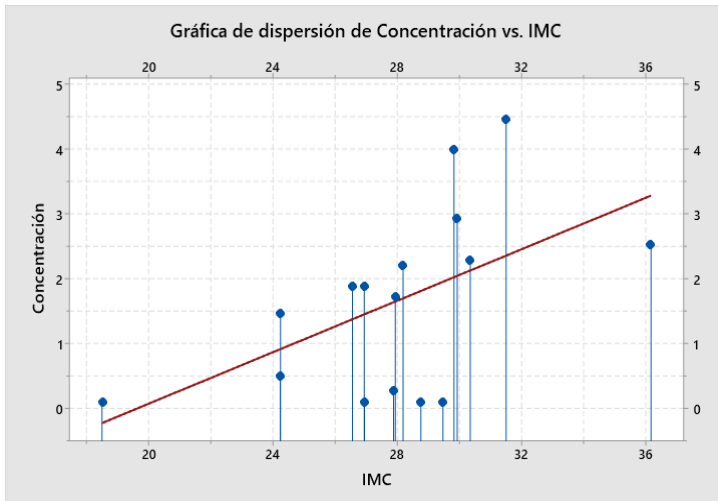
Tejido Graso	Grado	Número de pacientes
Índice de Masa Corporal	Normal	3
	Sobrepeso	10
	Obesidad	3
Infiltración de Tejido Adiposo en Glándula Salival	*	2
	0	5
	1	6
	2	3
Infiltración de Tejido Adiposo en Pulmón	*	2
	0	2
	1	6
	2	6
18-24.9 Normal 25-29.9 Sobrepeso >30 Obesidad	0 Sin tejido adiposo observable 1 Tejido adiposo notorio 2 Tejido adiposo en abundancia	(*) Sin dato clínico

Tabla 4. Datos de IMC y grado de Infiltración de Tejido Adiposo en tejido pulmonar y GSM

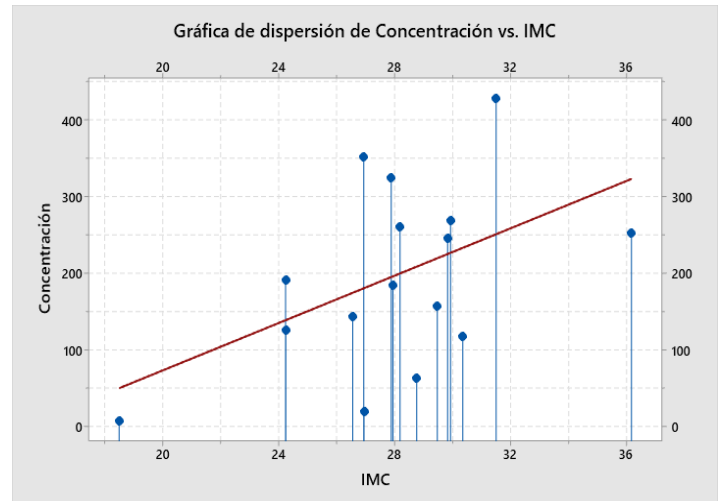
Citocinas	Suero		
	r IMC	r Pulmón	r GSM
NGF	0.5356	-0.0768	0.4478
IL-6	0.3152	-0.1375	0.2147
Leptina	0.2224	-0.1710	0.2771
IL-8	0.0136	0.0269	0.5296
HGF	0.3916	-0.2805	0.2144
Adiponectin	0.2322	0.2625	0.1892
MCP-1	0.4947	-0.5251	0.3716
TNFa	0.3531	-0.2065	0.1564
Resistin	0.3994	-0.0830	0.3482
IL-1b	0.4393	0.0734	0.4996
PAI-1	0.3185	0.1744	0.3591

Tabla 5. Resultados de r de las muestras de suero para cada citocina

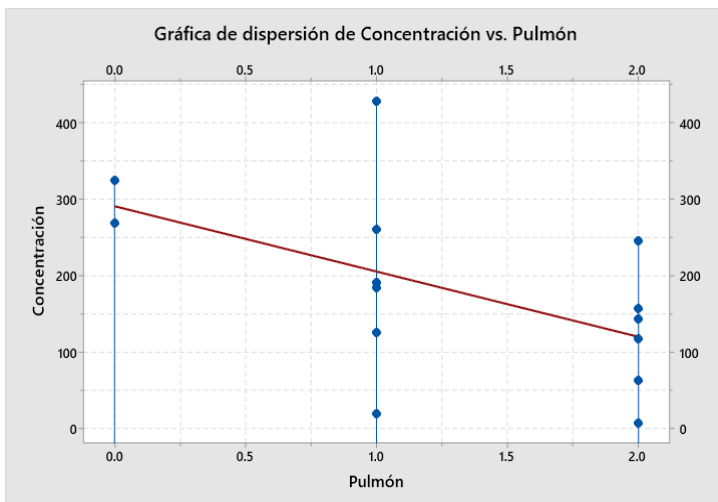
Las adipocinas NGF ( $r= 0.53$ ) (Gráfica 8) y MCP-1 ( $r=0.49$ ) (Gráfica 9), exhibieron una correlación fuerte con IMC, esto es notable en línea de tendencia alcista, esto nos indica que la concentración de dichas adipocinas es proporcional al IMC; sólo MCP-1 ( $r= -0.52$ ) (Gráfica 10) presenta una correlación fuerte con una línea de tendencia baja con el grado de tejido adiposo infiltrado en tejido pulmonar, esto nos indicaría que la disminución de MCP-1 está influenciado por la cantidad de tejido infiltrado en el pulmón. Las adipocinas IL-8 (Gráfica 11) e IL-1B (Gráfica 12) presentan una correlación fuerte con el grado de infiltración del tejido adiposo en los tejidos GSM, hecho que se puede observar con la caída de la línea de tendencia.



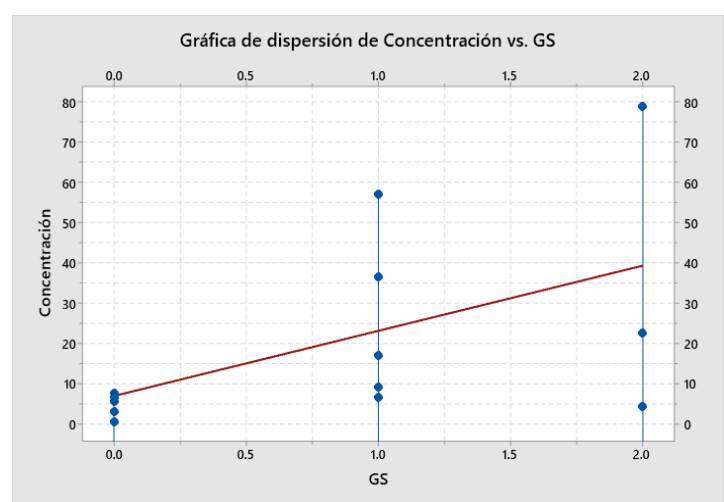
Gráfica 8. Correlación NGF vs IMC



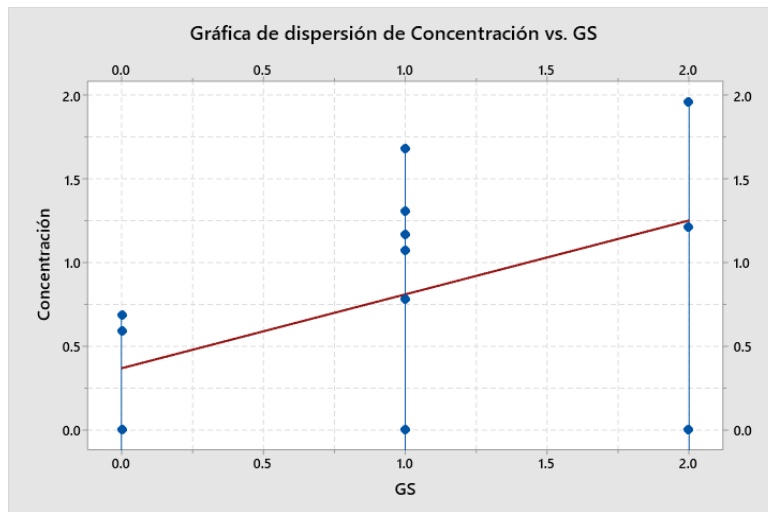
Gráfica 9. Correlación MCP-1 vs IMC



Gráfica 10. Correlación MCP-1 vs GS



Gráfica 11. Correlación IL-8 vs tejido pulmonar



Gráfica 12. Correlación IL-1B vs Grado de infiltración de tejido adiposo en tejido GSM

## Discusión

En este trabajo se estudiaron las adipocinas presentes en las muestras de suero y BAL en pacientes con SS que exhiben daño pulmonar, así como se cuantificó el nivel de cada una de estas y su correlación con el tejido adiposo infiltrado en tejido pulmonar y GSM. Es importante resaltar que ninguna de las concentraciones de adipocinas en las muestras de BAL presentan un cambio significativo al comparar los niveles de las adipocinas entre pacientes con SS y CS.

Se identificó una disminución en la concentración en suero y BAL de NGF, la cual no presenta una disminución significativa ( $P= 0.51$ ), al realizar su correlación con los datos de IMC, grado de infiltración de tejido adiposo en tejido pulmonar y GSM, se obtuvo una correlación positiva ( $r= 0.53$ ) con el IMC. En un estudio realizado en 2014 por Li y cols., en el cual se compararon los perfiles de NGF en suero de pacientes con SS, así como en pacientes con SS con enfermedad pulmonar intersticial (EPI), dichos perfiles resultaron elevados para los pacientes con SS como en los pacientes con SS con EPI comparados con CS. En otra investigación elaborada en 2023 por Duyan y cols., se comparó la concentración de citocinas y factores de crecimiento en suero de pacientes con SS, pacientes con Diabetes Mellitus (DM) y CS. Se obtuvo que la concentración de NGF en suero era menor en pacientes con SS (113.4 pg/mL) que en controles sanos (117.41 pg/mL). NGF es producido por células del sistema inmune durante la respuesta inflamatoria en los tejidos, se le conoce principalmente por su función como un desencadenante al dolor. Estudios realizados en 2007 por Bulló y cols., sobre los niveles en suero de NGF y su relación con la obesidad y síndrome metabólico en mujeres, tuvieron como resultado que los niveles de NGF en pacientes con obesidad mórbida presentan una disminución comparada con los pacientes con sobrepeso y obesidad, pero



mayor que los pacientes con un peso normal, además los niveles de NGF en sangre se correlacionó significativamente con el IMC ( $r= 0.251$ ;  $P= 0.022$ ). NGF también se ha relacionado con la sequedad y ardor en los ojos producida tanto por SS como por otras enfermedades oculares (Sornelli y cols), lo cual puede ser un indicio para poder explicar los niveles bajos de NGF que fueron arrojados en este trabajo, de los 16 pacientes sólo el 30% presentaban xeroftalmia. Teniendo en consideración el ensayo que se llevó a cabo por Yoon y cols., donde midieron la concentración de NGF en sujetos con xeroftalmia (910.7 pg/mL) y sin sequedad (431.7 pg/mL), donde se evidencia una mayor concentración en los primeros, podemos intuir que dicha adipocina en SS puede estar más concentrada en áreas específicas como los ojos que de forma sistémica, además de estar influyendo en otras manifestaciones clínicas como obesidad y estrés.

Leptina presenta una disminución significativa ( $P= 0.02$ ) en suero de pacientes con SS en comparación con las concentraciones en suero de CS, por otra parte, la concentración medida en las muestras de BAL presenta una disminución en comparación con las muestras de CS. En un trabajo realizado en 56 pacientes SS, todas mujeres, tuvo como resultado el aumento de la concentración de leptina en suero la cual fue significativo (Xu y cols). Sin embargo, en otro estudio donde se evalúa la concentración de leptina en plasma de 119 pacientes con EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), se observa una disminución significativa en la concentración, esta disminución presenta una influencia con el grado de gravedad de dicha enfermedad, también en dicho trabajo se explica que los niveles de leptina pueden verse afectados por la influencia del IMC, la cual va disminuyendo según la progresión de la enfermedad, conforme avanza la enfermedad los pacientes disminuyen su apetito y con eso su IMC y la producción de Leptina (Uysal P. y Uzun H.). Teniendo en consideración que en esta investigación el SS y el daño pulmonar se encuentran de manera simultánea, cabe la posibilidad de una influencia mayor por parte del daño pulmonar en los niveles de leptina, sin embargo, esto presenta una contrariedad ya que es sabido que la leptina aumenta su concentración sérica en enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica, artritis reumatoide y en obesidad por el aumento de tejido adiposo el cuál es generador directo de la adipocina.

La concentración de IL-8 en el suero de pacientes con SS a diferencia de los CS, muestra un aumento sin significancia ( $P= 0.57$ ), a la vez que existe una disminución en BAL, sin embargo, IL-8 exhibe una correlación con el grado de infiltración de tejido adiposo en la GSM ( $r= 0.52$ ). Nilson y cols., realizaron un trabajo midiendo el aumento del factor activador de células B, citocinas IL-6 e IL-8 en esputo de pacientes con SS, como resultados obtuvieron un aumento significativo en los perfiles de las citocinas. Los resultados de ambos trabajos coinciden con el aumento de los niveles de IL-8, si bien, el tipo de muestra es diferente, denota la importancia de IL-8 como posible biomarcador, Lee YJ y cols., midieron las

concentraciones de diferentes quimiocinas en saliva de pacientes SS, de las cuales IL-8 e IL-10 mostraron una asociación significativa con una disfunción de la glándula salival. Los resultados anteriores pueden ser un indicio del comportamiento de IL-8 en SS, interpretando que dicha interleucina tiene un papel importante en el desarrollo de la enfermedad tanto de manera local como sistémica.

Adiponectina es otra de las adipocinas que presenta una disminución significativa ( $P= 0.05$ ) en su concentración en las muestras de suero de los pacientes con SS en comparación con los CS. En un estudio donde se comparan las concentraciones séricas de adiponectina en pacientes con SS, SS asociado con artritis reumatoide, pacientes con síndrome de sicca no autoinmune y CS, los cuales no mostraron diferencia significativa en la concentración de Adiponectina entre cada uno de ellos (Zinkevičienė y cols.). Mientras en otro ensayo donde se midieron las concentraciones de diferentes citocinas en suero de pacientes con SS y CS, la cuál arroja un aumento de la concentración de adiponectina en pacientes con SS (Augusto y cols.). En un artículo de revisión donde se recopiló y comparó diferentes estudios de los niveles de adiponectina en sangre y otros fluidos corporales de pacientes con diversas enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes, en el cual se llegó a la conclusión que los niveles de adiponectina son dependientes del grado de inflamación causada por dichas enfermedades, pues las enfermedades crónicas con inflamación menos prominente como esclerosis sistémica, presentan una reducción de los adipocitos en el sitio de la patología de la enfermedad, causando una reducción en los niveles en sangre de adiponectina, por otro lado estos niveles muestran un aumento en las enfermedades altamente inflamatorias como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (Brezovec y cols.).

Otra adipocina que presenta un resultado interesante fue MCP-1, la cual mostró una disminución sin significancia ( $P= 0.37$ ) en su perfil de concentración tanto en muestras de suero como de BAL, sin embargo, tuvo una correlación fuerte negativa ( $r= -0.52$ ) con el grado de tejido adiposo infiltrado en pulmón. En un artículo donde se determinaron diferentes adipocinas circulantes en el suero de paciente SS, tuvo un resultado similar al obtenido en este trabajo, los niveles de MCP-1 en suero disminuyeron de forma significativa ( $P= 0.0001$ ) en los pacientes con SS comparado con los niveles arrojados por CS (Szodoray y cols.). Los resultados de la concentración en suero de MCP-1 y su correlación con el grado de tejido adiposo infiltrado en pulmón del ensayo realizado en el presente trabajo, puede que estén relacionados estrechamente entre sí. MCP-1 es una adipocina quimioatrayente que participa activamente en los procesos inflamatorios la cual es producida por el tejido adiposo (Dahlman y cols.). Por otra parte, un equipo de investigadores conformado por Eiras y cols, relacionaron el tamaño del tejido adiposo del epicardio (TAE) y la expresión de MCP-1, obteniendo una correlación negativa ( $r= -0.475$ ;  $P= 0.034$ ). Dawson y cols. sugieren que las quimiocinas

incluida la MCP-1, desempeñan un papel en la regulación del tejido adiposo, las cuales pueden inducir a los adipocitos a regular positivamente el nivel constitutivamente bajo de secreción de MCP-1 después de la estimulación con TNF- $\alpha$ . Los niveles de concentración de TNF- $\alpha$  en pacientes con SS (2.77 pg/mL) y de CS (2.431 pg/mL) en este trabajo, quizás son la razón de la falta de activación de los adipocitos para la secreción de MCP-1 ya que muestran una disminución en la concentración sérica de TNF- $\alpha$ .

También PAI-1 muestra una disminución significativa ( $P= 0.02$ ) en las muestras de suero de pacientes con SS comparado con los niveles de los CS. Como se muestra en el estudio de Luczak y cols., en el cual se analizaron los marcadores de función inflamatoria endotelial PAI-1 y sE-selectin en muestras de sangre, se puede apreciar una disminución de PAI-1 en pacientes con SS a comparación de los CS. PAI-1 forma un complejo covalente con activadores del plasminógeno, inhibe al u-PA y al t-PA, formando un complejo irreversible, que es consumido en el proceso. (Sang Choi) Dicho lo anterior, quizás la disminución en la concentración se debe al complejo que forma y que no es captado por los anticuerpos específicos para la molécula PAI-1.

## Conclusión

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune que impacta de manera significativa la calidad de vida de los pacientes que la padecen, las investigaciones que se han realizado recientemente nos ayudan a entender tanto el desarrollo cómo la prolongación del síndrome, si bien existen numerosos estudios sobre el SS aún no queda claro cómo puede influir al progreso y desarrollo de otras enfermedades. El papel del tejido adiposo, su infiltración y la producción de adipocinas por parte de los adipocitos pueden crear un ambiente sinérgico entre estos tres factores. Es de suma importancia poder desarrollar una relación clara entre todas las adipocinas que pueden interactuar de forma activa en las enfermedades pulmonares secundarias a SS, esto con el fin de entender la fisiopatología de la enfermedad, poder desarrollar un diagnóstico más certero y establecer un tratamiento adecuado, teniendo en cuenta todas las influencias directas e indirectas que pueda tener el paciente. Las adipocinas que se estudiaron en el presente trabajo, así como su concentración en los dos tipos de muestras, su correlación con el tejido adiposo y el daño pulmonar secundario, muestran la importancia de continuar con la investigación y proponer diferentes hipótesis de la relación que puedan tener, entre la prevalencia de la enfermedad autoinmune y la exacerbación del daño al sistema respiratorio.

Se puede concluir que las adipocinas que presentan un cambio significativo y una correlación. Son una diana para el posterior estudio de manera más específica de

cada una de ellas, es necesario indagar de manera más profunda en su influencia a las enfermedades reumáticas, daño pulmonar y la importancia del tejido adiposo en su producción. Por otro lado, cada adipocina es capaz de interactuar una con la otra por lo que su estudio resulta más complejo.

## Referencias bibliográficas

Abella, V., Scotece, M., Conde, J., Gómez, R., Lois, A., Pino, J., Gómez-Reino, J. J., Lago, F. y Gualillo, O., (2015). The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers* [en línea]. 27 de diciembre. p. 565–571. [Consultado el 12 de junio de 2023]. Disponible en: doi: 10.3109/1354750X.2015.1123354

Barahona-Correa, J., Aranguren, C., Botero Bahamón, J. D., Romero-Alvernia, D., Arias, L., Díaz, M. C., Fernández, M. J., Gutiérrez, J. M., Lasso, J., Lutz, J. R., Rodríguez, J. L., Torres-González, J., Villaquirán, C., Fernández-Ávila, D., & Celis-Preciado, C. (2020). Compromiso pulmonar en síndrome de Sjögren. *Revista Colombiana de Reumatología* [en línea]. 27 (S2), 109–124. [Consultado el 25 de abril de 2023] Disponible en: doi: 10.1016/j.rcreu.2020.06.013

Bowman, S., Hamburger, J., Price, E. y Rauz, S., (2013). Sjögren's syndrome—clinical features. En: *Oxford Textbook of Rheumatology* [en línea]. Oxford University Press. p. 1043–1053. [Consultado el 15 de mayo de 2023]. Disponible en: doi: 10.1093/med/9780199642489.003.0127\_update\_002

Chimen, M., McGettrick, H. M., Apta, B., Kuravi, S. J., Yates, C. M., Kennedy, A., Odedra, A., Alassiri, M., Harrison, M., Martin, A., et al, (2015). Homeostatic regulation of T cell trafficking by a B cell derived peptide is impaired in autoimmune and chronic inflammatory disease. *Nature medicine* [en línea]. **21**(5), 467–475. [Consultado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: doi: 10.1038/nm.3842

Choi, S., ed., (2017). *Encyclopedia of Signaling Molecules* [en línea]. New York, NY: Springer New York. [Consultado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: doi: 10.1007/978-1-4614-6438-9

Diez, C., Lema, J. M., Álvarez, N., Atanes, A., De Toro, F. J., Pinto, J. A. y Galdo, F., (2010). Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* [en línea]. **11**(2), 70–76. [Consultado el 27 de febrero de 2023]. Disponible en: doi: 10.1016/j.semreu.2010.02.006

Doğan, K., Urhan, M. E., Yildiz, Ş., Derin, E., Şahin, A. y Doğan, H. O., (2019). Level of Serum Adiponectin in Sjögren's Syndrome. *JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH* [en línea]. p. 186–190. [Consultado el 9 de marzo de 2023]. Disponible en: doi: 10.14744/etd.2019.26214

Dunbar, S. A. y Hoffmeyer, M. R., (2013). Microsphere-Based Multiplex Immunoassays. En: *The Immunoassay Handbook* [en línea]. Elsevier. p. 157–174. [Consultado el 2 de junio de 2023]. Disponible en: doi: 10.1016/b978-0-08-097037-0.00012-

Erbasan, F., Alikanoğlu, A. S., Yazısız, V., Karasu, U., Balkarlı, A., Sezer, C., & Terzioğlu, M. E. (2016). Leptin and leptin receptors in salivary glands of primary Sjögren's syndrome. *Pathology, research and practice*, 212(11), 1010–1014.

<https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.08.009>

Fauchais, A. L., Boumediene, A., Lalloué, F., Gondran, G., Loustaud-Ratti, V., Vidal, E., & Jauberteau, M. O. (2009). Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor correlate with T-cell activation in primary Sjögren's syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 38(1), 50–57. <http://10.0.4.56/03009740802378832>

Felten, R., Devauchelle-Pensec, V., Seror, R., Duffau, P., Saadoun, D., Hachulla, E., Yves, H. P., Salliot, C., Perdriger, A., Morel, J., Mékinian, A., Vittecoq, O., Berthelot, J.-M., Dernis, E., Guern, V. Le, Dieudé, P., Larroche, C., Richez, C., Martin, T., ... Gottenberg, J.-E. (2021). Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(3), 329–338. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218467>

Fox, R. I. (2011). Extraglandular Manifestations of Sjögren's Syndrome (SS): Dermatologic, Arthritic, Endocrine, Pulmonary, Cardiovascular, Gastroenterology, Renal, Urology, and Gynecologic Manifestations. En: *Sjögren's Syndrome* [en línea]. New York, NY: Springer New York. p. 285–316. [Consultado el 3 de agosto de 2023]. Disponible en: doi: 10.1007/978-1-60327-957-4\_17

Grisius, M. M., Bermudez, D. K., & Fox, P. C. (1997). Salivary and serum interleukin 6 in primary Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*, 24(6), 1089–1091.

Gove, M. E. y Fantuzzi, G., (2016). Adipokines, Nutrition, and Obesity. En: *Preventive Nutrition* [en línea]. 5a ed. Suiza: Springer Cham. p. 419–432. [Consultado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: doi: 10.1007/978-3-319-22431-2

Hulkkonen, J., Pertovaara, M., Antonen, J., Pasternack, A., & Hurme, M. (2001). Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology*, 40(6), 656–661. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.6.656>

Heus, A., Arends, S., Van Nimwegen, J. F., Stel, A. J., Nossent, G. D., & Bootsma, H. (2020). Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome, as measured by the ESSDAI. *Scandinavian Journal of Rheumatology* [en línea]. 49(1), 38–46. [Consultado el 20 de mayo de 2023] Disponible en: DOI: 10.1080/03009742.2019.1634221

Milek, M., Moulla, Y., Kern, M., Stroh, C., Dietrich, A., Schön, M. R., Gärtner, D., Lohman, T., Dressier, M., Kovacs, P., et al, (2022). Adipsin Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in People with Obesity and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* [en línea]. 17 de febrero. pp. 12. [Consultado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: doi: 10.3390/ijms23042222

Muñoz, A., Pons, E. y López, P., (2020). Salivary Markers in Inflammatory and Autoimmune Diseases. En: *Saliva in Health and Disease* [en línea]. Cham: Springer International Publishing. p. 177–192. [Consultado el 3 de agosto de 2023]. Disponible en: doi: 10.1007/978-3-030-37681-9\_9

Navarini, L., Emanuele, D. P., Vadacca, M. y Afeltra, A., (2018). Leptin in autoimmune mechanisms of systemic rheumatic diseases. *Cancer Letters* [en línea]. 1 de junio. p. 139–146. [Consultado el 9 de marzo de 2023]. Disponible en: doi: 10.1016/j.canlet.2018.03.011

Neumann, E., Frommer, K. y Müller-Ladner, U., (2013). Acute-phase responses and adipocytokines. En: *Oxford Textbook of Rheumatology* [en línea]. Oxford University Press. p. 424–430. [Consultado el 15 de mayo de 2023]. Disponible en: doi: 10.1093/med/9780199642489.003.0058\_update\_001

Lambiase, A., Micera, A., Sacchetti, M., Cortes, M., Mantelli, F., & Bonini, S. (2011). Alterations of Tear Neuromediators in Dry Eye Disease. *Archives of Ophthalmology*, 129(8), 981–986. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.200>

Patel, R. y Shahabe, A., (2014). The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology* [en línea]. 30 de julio. p. 247–255. [Consultado el 20 de mayo de 2023]. Disponible en: doi: 10.2147/CLEP.S47399

Ramírez, J. I., Kvarnström, M., Eriksson, P., et al. (2017). Long-term follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients. *Biology of Sex Differences* [en línea]. 8 de septiembre. pp. 25. [Consultado el 9 de marzo de 2023]. Disponible en: doi: 10.1186/s13293-017-0146-6

Richard A. Watts *et al.* (2013) *Oxford Textbook of Rheumatology* [en línea]. 4ª ed. Oxford: OUP Oxford (Oxford Textbook). Consultado el: 16 de Mayo de 2023) Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=678256&lang=es&site=eds-live&scope=site>

Riega, J. C. L., Villarreal, A. J., Ceceñas, L. Á. y Salas, J. C., (2016). Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO* [en línea]. p. 371–380. [Consultado el 8 de marzo de 2023]. Disponible en: [http://www.anmm.org.mx/bgmm/2016/3/GMM\\_152\\_2016\\_3\\_371-380.pdf](http://www.anmm.org.mx/bgmm/2016/3/GMM_152_2016_3_371-380.pdf)

Rodrigues, A. R., & Soares, R. (2017). Inflammation in Sjögren's syndrome: Cause or consequence? *Autoimmunity* [en línea]. 50(3), 141–150. [Consultado el 20 de mayo de 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1280027>

Schreiber, B. E., Keir, G. J. y Coghlan, J. G., (2013). Cardiopulmonary investigations. En: *Oxford Textbook of Rheumatology* [en línea]. Oxford University Press. p. 561–566. [Consultado el 15 de mayo de 2023]. Disponible en: doi: 10.1093/med/9780199642489.003.0073\_update\_002

Szodoray, P., Alex, P., Brun, J.G., Centola, M. and Jonsson, R. (2004), Circulating Cytokines in Primary Sjögren's Syndrome Determined by a Multiplex Cytokine Array System. *Scandinavian Journal of Immunology*, 59: 592-599. <https://doi.org/10.1111/j.0300-9475.2004.01432.x>

Tong, L., Koh, V. y Yu-Hor Thong, B., (2017). Review of autoantigens in Sjögren's syndrome: an update. *Journal of Inflammation Research* [en línea]. 7 de agosto. p. 97–107. [Consultado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: doi: 10.2147/JIR.S137024

Varan, H. D., Deniz, O., Çöteli, S., Doğrul, R. T., Kızıllarslanoğlu, M. C., & Göker, B. (2022). Validity and reliability of Fried frailty phenotype in Turkish population. *Turkish journal of medical sciences*, 52(2), 524–527. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.531>

Weng, L., Chen, Y., Liang, T., Lin, Y., Liu, D., Yu, C., Hu, Y., Lui, W., Liu, Y., Chen, X., et al., (2022). Biomarkers of interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome. *European Journal of Medical Research* [en línea]. 10 de octubre. pp. 10. [Consultado el 2 de marzo de 2023]. Disponible en: doi: 10.1186/s40001-022-00828-3

Wu, K. Y., Kulbay, M., Tanasescu, C., Jiao, B., Nguyen, B. H., & Tran, S. D. (2023). An Overview of the Dry Eye Disease in Sjögren's Syndrome Using Our Current Molecular Understanding [en línea]. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2). [Consultado el 30 de abril de 2023]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021580>

Xu, T., Xie, W., Liu, X., Zhou, S., Zhang, Lu., Chen, J., Cai, M., Sun, R., Zhang, P., Yu, S., Xu, Z., Jiang, W., Wu, M., & Ma, . (2017) Expression of leptin in patients with primary Sjogren's syndrome and its clinical significance [en línea] *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* ;10(1), 489-498. [Consultado el 9 de marzo de 2023] Disponible en: <https://e-century.us/files/ijcep/10/1/ijcep0042220.pdf>

Yang, J., Su, J., Chai, K., & Liu, H. (2022). The role of Th9 CD4+ T cells and IL-9 during primary Sjogren's syndrome. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(9), 1–7. <https://doi.org/10.1002/jcla.24646>

Yao, Y., Ma, J.-F., Chang, C., Xu, T., Gao, C.-Y., Gershwin, M. E., & Lian, Z.-X. (2021). Immunobiology of T Cells in Sjögren's Syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [en línea]. 60(1), 111–131. [Consultado el 9 de marzo de 2023] Disponible en: doi: 10.1007/s12016-020-08793-7

Začiragić, A., ed., (2020). *Meta-Inflammation and Obesity* [en línea]. BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS. [Consultado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: doi: 10.2174/97898114796561200101