

Investigación original

Ecografía de la glándula salival mayor en pacientes con síndrome seco: descripción de una cohorte colombiana, reporte preliminar



John-Leonardo Torres-Castiblanco^{a,*}, Ana Beatriz Villamizar Barahona^a,
Diego Ernesto Avendaño Rodríguez^a, Hernán Darío Burbano Burbano^b,
Alejandro Escobar Trujillo^c, José Fernando Polo^d y Adriana Rojas-Villarraga^e

^a Servicio de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^b Servicio de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Diaimagen, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^c Servicio de Reumatología, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^d Servicio de Patología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^e Facultad de Medicina, División de Investigaciones, Instituto de Investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2020

Aceptado el 4 de mayo de 2020

On-line el 20 de agosto de 2020

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Síndrome seco

Ecografía

Glándula salival

Parótida

R E S U M E N

Introducción: El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune que afecta a las glándulas exocrinas condicionando síndrome seco. Los criterios diagnósticos se basan en pruebas serológicas, oftalmológicas, histopatológicas y flujo salival. Se ha propuesto el uso de la ecografía glandular salival como prueba diagnóstica. Escasos estudios se han realizado en Latinoamérica.

Objetivo: Describir las alteraciones ecográficas en las glándulas salivales en una población colombiana que asiste al servicio de reumatología con síntomas secos.

Materiales y métodos: Estudio de corte transversal; análisis preliminar de 50 pacientes que asisten por consulta externa (agosto de 2019 a enero de 2020). Evaluación sociodemográfica y clínica a través de cuestionario estructurado, pruebas paraclínicas y oftalmológicas, biopsia de glándula salival menor y valoración ecográfica de las glándulas salivales mayores (puntuación 0-6 basada en De Vita). Análisis uni-variado y bi-variado (Chi-cuadrado y prueba de Fischer).

Resultados: El 94% de la población eran mujeres y el 38% tenían SS. El promedio de edad fue de $55,9 \pm 9,6$ años. La proporción de pacientes con ecografía positiva para el SS y diagnóstico por criterios del SS es mayor respecto a los pacientes con ecografía negativa ($p < 0,0001$). Los pacientes con ecografía positiva presentaron mayor proporción de anti-La ($p = 0,002$), ANA ($p = 0,008$), anti-Ro ($p < 0,0001$), linfopenia ($p = 0,007$), xerostomía objetiva ($p = 0,019$) y subjetiva ($p = 0,041$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jltcastiblanco@gmail.com (J.-L. Torres-Castiblanco).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.023>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La ecografía podría considerarse una herramienta útil en el diagnóstico del SS, dado que los pacientes que presentan alteraciones ecográficas glandulares tienen una mayor proporción de perfil inmunológico positivo (anti-Ro, ANA, anti-La) y su positividad se encuentra asociada al SS por criterios. Se requieren nuevos estudios para evaluar las características operativas de la prueba.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Major salivary gland ultrasound in patients with dry syndrome: Description of a Colombian cohort, and a preliminary report

A B S T R A C T

Keywords:

Sjögren's syndrome
Sicca syndrome
Ultrasound
Salivary gland
Parotid

Introduction: Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease affecting the exocrine glands causing dry syndrome. The diagnostic criteria are based on serological, ophthalmological, histopathological, and salivary flow tests. The use of salivary gland ultrasound has been proposed as a diagnostic test. Few studies have been carried out in Latin America.

Objective: To describe the ultrasound patterns in the salivary glands in the Colombian population seen in the Rheumatology Department due to dry symptoms.

Materials and methods: Cross-sectional study; a preliminary analysis was performed on 50 patients attending the Outpatient Clinic (August-January 2020). A sociodemographic and clinical evaluation was made using a questionnaire. Paraclinical and ophthalmological tests, minor salivary gland biopsy, and ultrasound assessment of the major salivary glands (De Vita score 0-6) were the main items to evaluate. Univariate and bivariate analyses (Chi-squared, Fischer test) were performed.

Results: Most (94%) of the population were women, and 38% had SS. The mean age was 55.9±9.6 years old. The proportion of patients with positive ultrasound for SS and a diagnosis using SS criteria was higher compared to patients with negative ultrasound ($p<.0001$). Patients with positive ultrasound had a higher proportion of anti-La ($p=.002$), ANAS ($p=.008$), anti-Ro ($p<.0001$), lymphopenia ($p=.007$), and objective and subjective xerostomia ($p=.019$ and $p=.041$, respectively).

Conclusions: Ultrasound assessment could be considered a useful tool in the diagnosis of SS, since more patients presenting with glandular ultrasound abnormalities have a higher positive immunological profile (anti-Ro, ANAS, anti-La) and their positivity is associated with SS criteria. New studies are required to evaluate the operational characteristics of the test.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta principalmente las glándulas exocrinas y que se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio crónico que condiciona la disfuncionalidad de las mismas, manifestándose clínicamente por la presencia de síntomas secos como lo son la xeroftalmía y la xerostomía¹. Los hallazgos histológicos demuestran la presencia de infiltración linfocítica^{2,3}. Esta enfermedad afecta principalmente a mujeres de mediana edad⁴, con una prevalencia estimada de 60,82 casos por 100.000 habitantes⁵.

En el 2016 el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el reumatismo (ACR/EULAR) crearon unos criterios diagnósticos para el SS⁶. Están basados en: 1) hallazgos histopatológicos (puntuación de 3), 2) presencia de

anticuerpos Ro (puntuación de 3), 3) flujo salival no estimulado menor o igual a 0,1 ml/min (puntuación de 1), 4) *ocular staining score* ≥ 5 (o *score* de Van Bijsterveld mayor o igual a 4) en al menos un ojo (puntuación de 1) y 5) test de Schirmer en al menos un ojo de 5 mm o menos en 5 min (puntuación de 1).

Desde hace algunas décadas se ha intentado objetivar las alteraciones de las glándulas salivales en el paciente con SS a través de la utilización de estudios imagenológicos. La búsqueda de estas alteraciones se ha llevado en estudios de sialografía⁷, gammagrafía⁸, cintigrafía⁹, resonancia magnética¹⁰ y ecografía¹¹⁻¹³. La mayoría de estudios se han llevado a cabo con la utilización de la ecografía dadas las ventajas en cuanto a disponibilidad, fácil operabilidad, ausencia de radiación ionizante y fácil reproducibilidad, siendo esta en algunos casos controvertida, con mejor rendimiento en ecografía parotídea en manos experimentadas¹.

Uno de los estudios más importante y con mayor aceptación en la comunidad académica fue el realizado por el grupo de De Vita et al.^{1,14} quienes describieron y clasificaron las alteraciones ultrasonográficas en pacientes con SS evaluando las parótidas y glándulas submandibulares con una puntuación de 0 a 6; siendo positivo una puntuación mayor a 2, dado que en algunos estudios se ha demostrado que el corte de 2 se asoció con una sensibilidad del 66%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo (PPV) del 97% y un valor predictivo negativo (VPN) del 77% para el SS.

Los estudios enfocados en el análisis de la ecografía en el SS en Latinoamérica son escasos^{15,16}, encontrándose entre ellos un artículo publicado por Martire et al.¹⁶, en donde, a través de una colaboración de Argentina y México, realizaron una revisión sistemática de la literatura reafirmando la utilidad de la ecografía para la evaluación del compromiso glandular en el SS¹⁶. A pesar de lo anterior, siguen siendo pocos los trabajos realizados en Latinoamérica y el presente trabajo en Colombia es el primero en ser publicado, en el conocimiento de los autores.

El objetivo principal de este estudio fue caracterizar las alteraciones ecográficas en una cohorte de pacientes con síndrome seco, que consultan por sospecha de SS, llevada a cabo en un servicio de reumatología en Colombia.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y población del estudio

Es un estudio de corte transversal, monocéntrico en el que fueron incluidos de manera consecutiva pacientes quienes cursaban con sintomatología seca; xeroftalmía y xerostomía, atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital de San José de Bogotá en los meses comprendidos entre agosto de 2019 y enero de 2020.

El diagnóstico de SS fue realizado según criterios ACR/EULAR⁶. Los pacientes que no cumplían estos criterios fueron diagnosticados con síndrome seco no SS y representaban la población de referencia.

Se consideraron como criterios de exclusión a los pacientes menores de 18 años de edad, aquellos con antecedente quirúrgico ocular u oral en el último año, antecedente de radioterapia de cabeza o cuello y pacientes con extracción quirúrgica de glándulas salivales mayores (parótidas, submandibulares).

El estudio fue aprobado el 19 de noviembre de 2018 por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos HSFUCS (CEISH) con registro 0457-2018, y se desarrolló teniendo en cuenta a la Resolución 8430/1993 del Ministerio de Salud. Previo a la inclusión de los pacientes se solicitó la firma del consentimiento informado el cual fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Evaluaciones clínicas y paraclínicas

A todos los pacientes incluidos se les practicó un cuestionario estructurado de datos generales; (edad, estrato socio-económico, actividad laboral), presencia de síntomas secos acorde con los criterios del ACR/EULAR⁶ consistente en 5 preguntas referentes a: sequedad ocular y sequedad

oral por más de 3 meses y uso de sustitutos para la mejoría de síntomas o necesidad de líquidos frecuentes. Se evaluó la presencia de parotidomegalia, compromiso articular o extraglandular, antecedentes de autoinmunidad (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, hipotiroidismo, entre otros), antecedentes generales (hipertensión arterial, diabetes, entre otros), antecedente de enfermedades infecciosas (hepatitis B, hepatitis C, VIH y tuberculosis), antecedentes exposicionales y tóxicos dentro de estos el consumo de cigarrillo (evaluando el consumo actual, la cantidad de cigarrillos/día y el tiempo de consumo), café (consumo actual, el número de tazas/día y el tiempo de consumo), solventes orgánicos, tatuajes, tintura de cabello y otros tóxicos, uso de medicamentos (esteroides, medicamentos modificadores de la enfermedad [DMARDs, por sus siglas en inglés] sintéticos, biológicos) uso de fármacos relacionados con síntomas secos¹⁷.

De igual forma se realizó valoración de la historia clínica previa para la verificación de paraclínicos autoinmunes (anti-Ro, anti-La, anticuerpos antinucleares [ANA], factor reumatoide [FR]), así como el complemento, crioglobulinas, gammaglobulinas, paraclínicos infecciosos (hepatitis B, hepatitis C, VIH) perfil metabólico (glucemia, vitamina D, perfil lipídico) y hemograma. En caso de que el paciente no contara con esos paraclínicos se les realizó el mismo día de la toma de biopsia de glándula salival menor (BGSM).

Biopsia de glándula salival menor

Esta biopsia se realizó acorde con las técnicas internacionalmente validadas por medio de técnica inscional, y se interpretó por un patólogo experto del hospital, según lo sugerido por el grupo SICCA² para determinar la presencia o ausencia de sialoadenitis linfocítica focal y realización del cálculo del puntaje de *focus score* según lo indicado por los criterios del ACR/EULAR 2016, considerando positivo ≥ 1 foco/4 mm².

Valoración oftalmológica y salival

A todos los pacientes se les realizó valoración oftalmológica con un tiempo entre la realización de la ecografía y esta valoración, no mayor a un mes, en donde se incluyeron los estudios para el diagnóstico de SS; test de Schirmer, Van Bijsterveld y *ocular staining score*, siguiendo los lineamientos validados.

Durante la valoración reumatológica se realizó de igual forma el test de flujo salival no estimulado, evaluado mediante técnica estandarizada de escupir durante 15 min, considerándose como positivo menor a 1,5 ml/15 min acorde con Navazesh y Kumaret¹⁸.

Evaluación ultrasonográfica

El ecógrafo que se usó para la realización del estudio fue Toshiba, Xario™ 200, utilizando un transductor lineal de alta frecuencia; 10 MHz de 4 cm de longitud.

La ecografía fue realizada en todos los pacientes por un radiólogo experto. Se realizó la valoración ecográfica de las glándulas (parótidas y submandibulares) con los pacientes acostados en posición supina con el cuello hiperextendido y la cabeza girada hacia el lado opuesto. Las glándulas

Tabla 1 – Definición de los hallazgos imagenológicos normales y patológicos en una ecografía de parótidas y submandibulares evaluados en la cohorte de pacientes**Hallazgos ecográficos usuales^{1,2}**

La ecogenicidad de la glándula es isoecoica con el músculo adyacente en donde se logra definir de manera precisa los bordes
No debe existir dilatación ductal
Pueden identificarse ganglios en la parótida; los cuales deben ser de pequeño tamaño < 5 mm, y deben conservar su hilio graso. Los ganglios no se identifican en el interior de las submandibulares

Hallazgos patológicos^{1,12,14}

Grado 0	Glándula homogénea
Grado 1	Escasas áreas hipoeoicas
Grado 2	Áreas hipoeoicas de tamaño variable, distribuidas de manera dispersa en el parénquima, o la presencia de múltiples imágenes lineales o lesiones puntiformes que no presenta sombra acústica posterior
Grado 3	Grandes lesiones redondeadas hipoeoicas o confluentes o imágenes lineales o lesiones quísticas o áreas de calcificaciones

parótidas fueron valoradas en 2 planos (longitudinal y transversal), y las glándulas submandibulares fueron exploradas solo en el plano longitudinal.

Los siguientes parámetros ecográficos fueron analizados y registrados:

- Tamaño de las glándulas: se determinó el volumen en centímetros cúbicos de las 2 parótidas y submandibulares.
- Cambios en la ecoestructura de las glándulas: se clasificaron de acuerdo con el sistema de clasificación de De Vita et al.^{1,14} que se centra principalmente en la heterogeneidad del tejido de la glándula con puntuaciones que van de 0 (glándulas homogéneas) a 3 (glándulas heterogéneas). La [tabla 1](#) resume los hallazgos ecográficos normales evaluados, así como la clasificación de las alteraciones ecográficas valoradas en las glándulas. La puntuación total (0-6) fue representada por la suma de las puntuaciones de cada par de glándulas parótidas y submandibulares. Si las glándulas homónimas eran discordantes para el grado de homogeneidad, se consideró el grado más alto al evaluar la puntuación única (0-3). Se consideró ecografía positiva para el SS aquellos pacientes que tuvieran una puntuación ≥ 2 .

La evaluación ultrasonográfica, clínica y la BGSM fueron realizadas el mismo día por evaluadores de manera ciega e independiente.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIQ) para las variables cuantitativas continuas, y como frecuencias y porcentajes absolutos para las variables categóricas.

Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba paramétrica de la t de Student y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, según correspondiera para las variables continuas. Las variables dicotómicas (ecografía positiva para el SS vs. demás variables categóricas y presencia o ausencia del SS por criterios vs. demás variables categóricas) se compararon utilizando el análisis de la tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. En todas las pruebas estadísticas, un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos fueron realizados en el paquete estadístico SPSS® v.21.

Resultados

En el estudio fueron incluidos 50 individuos con un promedio de edad de 55,91 años, quienes cursaban con síntomas secos, de los cuales 19 (38%) cumplían con criterios para el SS y 31 (62%) fueron clasificados como síndrome sicca.

La [tabla 2](#) resume las características de la población total a estudio, así como las características de pacientes con ecografía considerada positiva para el SS en comparación con la población con ecografía considerada negativa para el SS.

Se encontró que la mayor población afectada por síndrome seco fueron las mujeres (94%). El 53,2% de los pacientes se dedicaban a labores del hogar.

De la población en estudio, 19 tenían como antecedente personal hipotiroidismo (desconociéndose en la totalidad si correspondía o no a etiología autoinmune), 13 tenían antecedente de enfermedad autoinmune familiar; dentro de las cuales se destaca la artritis reumatoide en un 52,9% y lupus eritematoso sistémico en un 11,8%. En la [tabla 2](#) se muestra que no hubo diferencia estadística significativa en la presencia de enfermedades autoinmunes (diferentes al SS en los 2 grupos), siendo 19% en el grupo de pacientes con ecografía considerada positiva para el SS en comparación con la población con ecografía considerada negativa para el SS con el 6,9% en el grupo de SS ($p = 0,22$).

A todos los pacientes se les realizó perfil infeccioso que incluyó hepatitis B, C o VIH; enfermedades infecciosas que pueden condicionar sequedad, siendo negativo en todos los pacientes. Respecto a factores exposicionales, el 22% de los pacientes con síntomas secos consumían cigarrillo, un 84% café y un 60% referían uso de tinturas para el pelo.

Dentro del grupo de pacientes con ecografía considerada positiva para el SS se encontró una mayor proporción de pacientes positivos para el SS por criterios del ACR/EULAR 2016 ([tabla 3](#)), cuando se comparó con aquellos con ecografía considerada negativa para el SS (66,7 vs. 17,2%; $p < 0,0001$). Se documentó que los pacientes con ecografía considerada positiva para el SS presentaron una proporción mayor de presencia de anti-La ($p = 0,002$), ANA ($p = 0,008$), anti-Ro ($p < 0,0001$) y linfopenia ($p = 0,007$), con diferencia estadística significativa cuando se comparó con la población con ecografía considerada negativa para el SS ([tabla 2](#)).

Hubo una tendencia en la presencia de FR en la población con ecografía considerada positiva para el SS (47,4 vs. 20%;

Tabla 2 – Principales características sociodemográficas, clínicas y exposicionales en 50 pacientes con síntomas secos acorde con hallazgos ecográficos

Variable	Población total (N=50)		Ecografía positiva para SS N= 21 (42%)	Ecografía negativa para SS N= 29 (58%)	Valor de p
	Promedio (DE)	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	
Edad	55,91 (9,6)	57,50 (15)	59,50 (20)	54 (8)	0,813*
Flujo salival no estimulado; ml/15 min	3,35 (2,8)	2,05 (5)	2 (2)	3 (6)	0,019*
Glucemia; mg	99,18 (58)	85,50 (20)	90,5 (30)	82 (12)	0,138*
Variable	Casos/evaluados	Porcentaje	N= 21 (%)	N= 29 (%)	Valor de p
Variables sociodemográficas					
Género					
Femenino	47/50	94	21 (100)	26 (89,7)	0,128
Masculino	3/50	6	0 (0)	3 (10,3)	
Estrato socio-económico					
1	8/49	16,3	4/21 (19)	4/28 (14,3)	0,579
2	27/49	55,1	11/21 (52,4)	16/28 (57,1)	
Ocupación					
Hogar	25/47	53,2	13/20 (65)	12/27 (44)	
Oficios varios	12/47	25,5	4/20 (20)	8/27 (29,6)	
Antecedentes generales					
Cirugía ocular mayor a un año	10/50	20	4 (19)	6 (20,7)	1
Enfermedad autoinmune	6/50	12	4 (19)	2 (6,9)	0,223
Familiar con otra enfermedad autoinmune	13/50	26	6 (28,6)	7 (24,1)	0,724
Familiar con SS (primer grado)	4/50	8	2 (9,5)	2 (6,9)	1
Gastritis	6/50	12	4 (19)	2 (6,9)	0,223
Hipertensión arterial	14/50	28	5 (23,8)	9 (31)	0,574
Hipotiroidismo	19/50	38	10 (47,6)	9 (31)	0,233
Neumopatía crónica	3/50	6	1 (4,8)	2 (6,9)	1
Osteoporosis o osteoartrosis	4/50	8	3 (14,3)	1 (3,4)	0,297
Antecedentes exposicionales					
Café	42/50	84	17 (81)	25 (86,2)	0,706
Cigarrillo	11/50	22	2 (9,5)	9 (31)	0,092
Exposición a otros tóxicos (humo de leña, amoníaco, formaldehído, químicos floristería no solventes)	6/50	12	2 (9,5)	4 (13,8)	1
Solventes	3/50	6	0 (0)	3 (10,3)	0,254
Tinturas	30/50	60	12 (57,1)	18 (62,1)	0,726
Exposición a medicamentos					
Fármacos que causan sequedad oral	7/48	14,6	2/20 (10)	5/28 (17,9)	0,683
Uso de DMARD	14/48	29,2	5/20 (25)	9/28 (32,1)	0,591
Uso de DMARD actual	10/46	21,7	3/19 (15,8)	7/27 (25,9)	0,488
Uso de esteroides	13/48	27,1	5/20 (28,6)	8/28 (28,6)	0,784
Uso de esteroides actual	10/43	23,3	4/18 (22,2)	6/25 (24)	1

- Tabla 2 (continuación)

Variable	Población total (N = 50)		Ecografía positiva para SS N = 21 (42%)	Ecografía negativa para SS N = 29 (58%)	Valor de p
	Promedio (DE)	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	
Manifestaciones clínicas					
Bebe con frecuencia líquidos para tragar alimentos	38/50	76	19 (90,5)	19 (65,5)	0,041
Compromiso articular	28/50	56	10 (50)	18 (62,1)	0,401
Sensación de boca seca diaria por más de 3 meses	44/50	88	20 (95,2)	24 (82,8)	0,380
Sequedad ocular	42/50	84	17 (81)	25 (86,2)	0,706
Sensación recurrente de arena en los ojos	43/50	86	18 (85,7)	25 (86,2)	1
Uso de sustitutos oftálmicos al menos 3 veces al día	31/50	62	14 (66,7)	17 (58,6)	0,563
Variables laboratorio					
ANA positivo	33/42	66	16/16 (100)	17/26 (65,4)	0,008
Anti-La positivo	8/37	21,6	7/14 (50)	1/23 (4,3)	0,002
Anti-Ro positivo	18	36	14 (66,7)	4 (13,8)	<0,0001
FR positivo	14/44	31,8	9/19 (47,4)	5/25 (20)	0,054
Glucemia alterada	7/40	17,5	4/15 (26,7)	3/25 (12)	0,392
Linfopenia presente	5/15	33,3	5/7 (71,4)	0/8 (0)	0,007
TSH elevada	4/43	9,3	3/18 (16,7)	1/25 (4)	0,293

ANA: anticuerpos antinucleares; DE: desviación estándar; DMARD: medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FR: factor reumatoide; N: número total de pacientes; RIQ: rango intercuartílico; SS: síndrome de Sjögren; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

* Prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Tabla 3 – Criterios diagnósticos para el síndrome de Sjögren ACR/EULAR 2016 y hallazgos ecográficos

Descriptor	Criterios del SS		Ecografía positiva para el SS (N = 21; 42%)	Ecografía negativa para el SS (N = 29; 58%)	Valor de p
	Casos/evaluados	Porcentaje	N (%)	N (%)	
Biopsia positiva	10/50	20	7 (33,3)	3 (10,3)	0,073
Anticuerpos positivos					
Anti-Ro	18/50	36	14 (66,7)	4 (13,8)	<0,0001
Valoración oftalmológica					
Ocular staining score/van Bijsterveld score positivo	12/45	26,7	7/18 (38,9)	5/27 (18,5)	0,175
Schirmer positivo	29/45	64,4	14/18 (77,8)	15/27 (55,6)	0,127
Test de flujo salival no estimulado					
Test de flujo salival positivo	18/44	40,9	10/18 (55,6)	8/26 (30,8)	0,1
Diagnóstico de SS por criterios					
SS confirmado	19/50	38	14 (66,7)	5 (17,2)	<0,0001

SS: síndrome de Sjögren.

p = 0,054), así como a la positividad de la biopsia para el SS (33,3 vs. 10,3%; p = 0,073) (tabla 3). Los pacientes con ecografía considerada positiva para el SS presentaron una mayor proporción de individuos que respondieron de manera positiva a la pregunta ¿Bebe con frecuencia líquidos para ayudarse durante las comidas? en comparación con aquellos con ecografía considerada negativa para el SS (p = 0,041). Por último, los pacientes con ecografía positiva para el SS presentaron un valor

menor de flujo salival no estimulado en mililitros cuando se compararon con aquellos con ecografía negativa para el SS (p = 0,019) (tabla 2).

En las comparaciones de pacientes con el SS respecto a aquellos de referencia con síndrome seco no SS, no se encontraron diferencias significativas en las variables sociodemográficas, clínicas, exposicionales, familiares ni medicamentosas, excepto en aquellas propias de los crite-

Tabla 4 – Clasificación, grados de compromiso y volumen de las glándulas salivales (parótidas y submandibulares)

Clasificación del grado ecográfico discriminado por glándula		
	Número de pacientes	Porcentaje
Parótida consolidado		
Grado 0	26	52
Grado 1	5	10
Grado 2	3	6
Grado 3	16	32
Submandibular consolidado		
Grado 0	32	64
Grado 1	3	6
Grado 2	2	4
Grado 3	13	26
Volumen ecográfico calculado en centímetros cúbicos acorde a cada glándula		
Glándula	Promedio (DE)	
Parótida derecha	7,9 (3,8)	
Parótida izquierda	7,9 (3,8)	
Submandibular derecha	3,9 (1,6)	
Submandibular izquierda	4 (2,2)	
DE: desviación estándar.		

rios del SS (biopsia, pruebas oculares y positividad para flujo salival, así como en su valor crudo) en adición a una mayor proporción de pacientes con anti-La positivo en el grupo de SS positivo (43,8 vs. 4,8%; $p=0,012$) y presencia de ANA positivo (100 vs. 65,4%; $p=0,008$). A su vez, los pacientes con SS tuvieron una mediana de meses mayor en comparación con aquellos pacientes con síntomas secos no SS cuando se evaluó la temporalidad (meses) al responder positivamente a la pregunta usa sustitutos lagrimales más de 3 veces al día (4 RIQ 60 vs. 0 RIQ 4; $p=0,043$). Respecto a las variables ecográficas, los pacientes con SS tuvieron un volumen menor (en cm^3) en todas las 4 glándulas, siendo significativa la diferencia en la submandibular derecha (0,009). Como hemos mencionado, los pacientes con SS tuvieron una proporción mayor de ecografía con hallazgos considerados positivos para el SS ($p < 0,0001$).

La [tabla 4](#) resume los hallazgos ecográficos de la población estudiada y su respectivo puntaje, de acuerdo con la clasificación de De Vita et al.^{1,14}, así como el volumen de cada glándula. Se encontró un alto porcentaje de ecografías en los grados extremos (grado 0 y grado 3) tanto en las glándulas parótidas como en las submandibulares.

Discusión

Múltiples métodos imagenológicos se han utilizado para valorar la glándula salival en pacientes con SS. A escala mundial se han realizado estudios que han demostrado la utilidad de la ecografía para clasificar a los pacientes con síndrome seco no SS de pacientes con el SS. Como se mencionó, los estudios latinoamericanos son escasos^{16,19} y en Colombia, hasta la actualidad, no se han realizado estudios que evalúen esta herramienta diagnóstica. En el presente estudio se realizó la evaluación de 50 pacientes que consultaron al servicio de

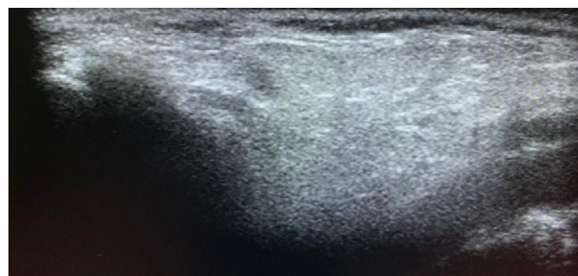


Figura 1 – Ecografía de parótida normal. Paciente femenina de 54 años, quien cursa con 6 meses de evolución de síntomas secos, sin antecedentes de importancia, con positividad únicamente del test de Schirmer, sin criterios diagnósticos de SS (grado 0) adecuada visualización de los contornos de la parótida. Su ecogenicidad es homogénea. No se identifican áreas hipoeoicas o bandas ecogénicas en el interior del parénquima.

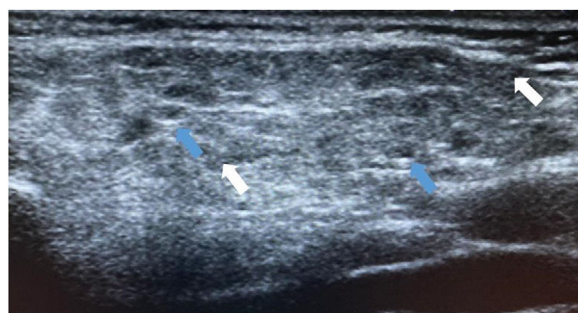


Figura 2 – Ecografía de parótida con hallazgos ecográficos grado 1. Paciente femenina de 46 años con cuadro clínico de aproximadamente 5 años de síntomas secos, con antecedente de consumo de cigarrillos (índice paquete/año de 2,5 por 5 años), con estudios negativos para el diagnóstico de SS. Existe leve alteración en la ecogenicidad del parénquima parotídeo (flechas), con áreas de mayor y menor densidad (flechas blancas). Se identifican en su interior aisladas. Imágenes ovaladas hipoeoicas (flechas azules).

reumatología con síntomas secos. Se valoraron los criterios para el diagnóstico del SS, así como el análisis de posibles factores que pueden actuar como variables de confusión (glucemia, hepatitis C, hipotiroidismo, etc.). Posteriormente se les practicó, por un radiólogo experto, una ecografía de glándula salival que incluye las parótidas y las glándulas submandibulares, con el fin de definir las alteraciones que se encuentran relacionadas con el SS mediante el uso de la clasificación de De Vita et al.^{1,14}. Se encontraron alteraciones estructurales de las glándulas (traduce en mayor puntaje de la clasificación) en los pacientes con SS con respecto a los pacientes con síndrome seco no SS. En las [figuras 1-4](#) se ejemplifican 4 casos donde se ilustran los diferentes grados de compromiso ecográfico glandular.

Según los criterios actuales para el diagnóstico del SS es necesaria la realización de la BGSM⁶. Si bien este es un procedimiento sencillo y de pocas compli-

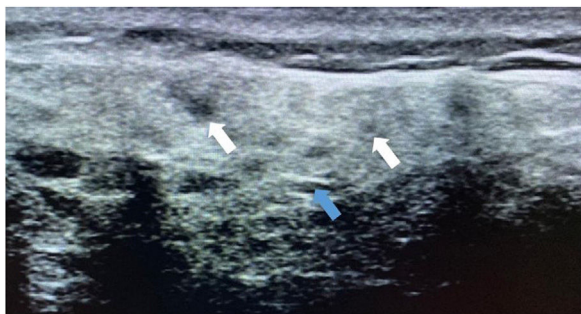


Figura 3 – Ecografía de parótida con hallazgos ecográficos grado 2. Paciente masculino de 68 años con sintomatología seca de larga data, sin antecedentes clínicos de importancia, quien presenta ANA y anti-Ro positivo, alteraciones oftalmológicas, así como flujo salival patológico. Se observa ecogenicidad heterogénea del parénquima parotídeo, con evidencia de áreas ovaladas hipocóicas de diferentes tamaños (flechas blancas). Se identifican algunas imágenes lineales ecogénicas en su interior (flecha azul).

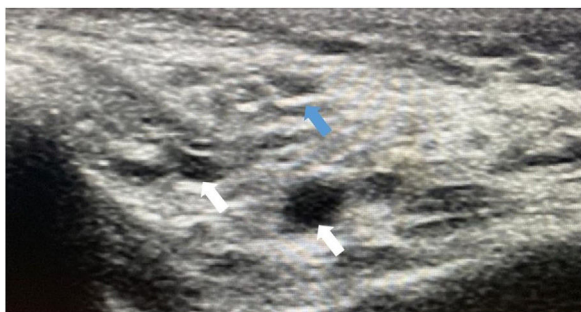


Figura 4 – Ecografía de parótida con hallazgos ecográficos grado 3. Paciente femenina de 47 años con cuadro clínico de un año de evolución de síntomas secos, estudios inmunológicos (ANA, anti-Ro y anti-La) positivos, así como pruebas oftalmológicas patológicas. Antecedente familiar de primer grado de SS (madre). Se identifica ecogenicidad heterogénea del parénquima parotídeo, con grandes áreas ovaladas hipocóicas, algunas confluentes (flechas blancas). Asociado se identifican algunas imágenes lineales ecogénicas en su interior (flechas azules).

caciones, presenta limitaciones como la realización del procedimiento en una institución hospitalaria para evitar complicaciones inmediatas (sangrado, lipotimia o hematomas) y otros como dolor, signos inflamatorios, trastornos de sensibilidad y granuloma²⁰. Caporali et al., describieron efectos adversos como parestesias y tumefacción local, entre otros²¹. En otros estudios se describen los trastornos sensitivos (anestesia y parestesia) como las complicaciones encontradas con mayor frecuencia, siendo transitorias en la mayoría de los casos²². La BGSM es una prueba que puede llegar a ser incómoda para el paciente y puede dar falsos positivos; como en los fumadores y las personas que toman corticoides, en quienes se pueden presentar alteraciones histológicas²³. En Colombia, este tipo de biopsia contempla

mayor tiempo de espera para recibir la cita con el especialista, la autorización y la realización del procedimiento.

Se considera que una de las ventajas de las imágenes diagnósticas frente a la BGSM, es que tienen tiempos de espera mucho menor²⁴. Además, la ecografía de la glándula salival es una herramienta simple, no invasiva, utilizada en pacientes con SS desde hace un par de décadas, sin embargo, en la actualidad no se tiene en cuenta como criterio diagnóstico; razón por lo cual múltiples estudios se han realizado para establecer su utilidad^{25,26}. Diversos trabajos de investigación han intentado establecer un sistema de puntuación para estandarizar su uso y su mejor desempeño como prueba diagnóstica^{27,28}. Para la detección y el seguimiento de cambios glandulares, la ecografía puede ser una buena modalidad de imagen, dado por su bajo costo, accesibilidad y la ausencia de complicaciones respecto a la biopsia²⁹. En nuestro estudio se encontraron diferencias con tendencia a ser estadísticamente significativas, sin llegar a serlo, al compararse la positividad para BGSM entre los 2 grupos (ecografía con alteraciones parenquimatosas positivas para el SS vs. pacientes con ecografía sin alteraciones), con un valor de $p=0,073$, que se atribuye inicialmente al tamaño de la muestra.

Otro de los criterios diagnósticos para el SS es la presencia de anti-Ro. El perfil inmunológico para el paciente que cursa con una enfermedad autoinmune de tipo SS puede incluir adicionalmente: ANA, FR y anti-La. El presente estudio demuestra que existe asociación entre la presencia de anti-Ro ($p < 0,0001$), anti-La ($p = 0,002$) y ANA ($p < 0,008$) con alteraciones ecográficas y con tendencia a ser significativa con el FR ($p = 0,054$). Estudios previos habían encontrado una relación similar al presente estudio, referente a la positividad de las pruebas de anti-Ro, anti-La y alteraciones ecográficas^{13,30}. De igual forma, se ha descrito la relación entre la presencia de FR y ecografía en el paciente con SS, como lo fue descrito por Chiara et al., quienes encontraron asociación estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,0001$ ¹. Esto podría demostrar de manera indirecta la relación del subfenotipo serológico con el clínico evaluado a través de ecografía, lo que diferenciaría quizá a los pacientes con SS de los pacientes con sicca por otras causas. Recientemente, el grupo de Jousse-Joulin et al. han demostrado una asociación entre los hallazgos por ecografía y los criterios para SS 2016 ACR/EULAR, donde involucran la ecografía como un criterio más con un punto acorde a su positividad al igual que puntúa el test de flujo salival y las pruebas oftalmológicas³¹. Se determinó en el estudio mencionado, que la ecografía tuvo el mismo peso que las pruebas menores dentro de los criterios 2016 ACR/EULAR, lo que incrementó la sensibilidad y mantuvo la especificidad en valores similares a los de los criterios para su adecuada clasificación diagnóstica. Otros grupos han demostrado que al reemplazar la BGSM por la ecografía, en los criterios de 2016 ACR/EULAR, la sensibilidad y la especificidad disminuyeron ligeramente, pero al adicionarla como un criterio más, la sensibilidad mejoró, como se mencionó en el estudio de Jousse-Joulin et al.³¹.

Las glándulas salivales afectadas con el SS muestran hallazgos ecográficos característicos como son la presencia de áreas hipocóicas delineadas por líneas o áreas hiperecóicas³². Estas alteraciones son visualizadas en la glándula, por lo tanto, condiciona heterogeneidad en el

parénquima. La ecografía también ha sido utilizada como examen de seguimiento en aquellos pacientes con aumento del volumen persistente en las glándulas salivales en pacientes con el SS, con la ventaja de no necesitar radiación ionizante²⁹. Es llamativo que a través del presente estudio se encontró una mayor presencia de xerostomía subjetiva en los pacientes con hallazgos patológicos en la ecografía, por medio de la pregunta ¿Bebe con frecuencia líquidos para tragar alimentos? ($p=0,041$), así como objetiva por medio de la evaluación del flujo salival no estimulado ($p=0,019$), siendo este último menor en los pacientes con hallazgos ecográficos asociados al SS. Si bien la asociación con biopsia positiva para el SS fue limitrofe ($p=0,073$), todo lo anterior evidencia una relación directa entre las alteraciones apreciadas a través de la ecografía y el subfenotipo seco a nivel oral, bien sea a través de pruebas objetivas o subjetivas.

La ecografía como herramienta diagnóstica para el SS se ha estudiado en los últimos 15 años, los resultados de los estudios con mayor impacto se relacionan en la [tabla 5](#).

Se revisaron estudios que evalúan los hallazgos con aplicación del Doppler color y espectral en pacientes con SS. El grupo de Caroti et al. encontraron posterior a la administración de jugo de limón, aumento en la señal al Doppler color del parénquima afectado con aumento de las velocidades en ramas de la arteria carótida externa y facial. Aún faltan estudios que determinen la utilidad del Doppler en el diagnóstico del SS³³⁻³⁵.

Tras analizar los diferentes estudios mencionados, se destaca la escasez de trabajos originales en la población latinoamericana, lo que se debe resaltar debido a que el SS, en nuestro país, tiene una prevalencia importante reportada en el 2018 en mayores de 18 años del 0,08%³⁶. En un estudio realizado en 20 países con pacientes con diagnóstico de SS provenientes de los 5 continentes, se demostró que los pacientes de Suramérica tenían mayor frecuencia de alteraciones en los test de evaluación ocular y positividad en los resultados de la BGSM³⁷. Con lo mencionado previamente, se resalta la necesidad de estudiar estas poblaciones a través de nuevas herramientas diagnósticas como la ecografía.

El uso de distintos métodos imagenológicos para el diagnóstico o evaluación del SS ha sido amplio. Cada técnica y modalidad de imagen tiene ventajas y desventajas, así como mejor o menor sensibilidad y especificidad.

Uno de los métodos iniciales para la valoración de la glándula salival fue la sialografía, en la que se administra medio de contraste a través del conducto parotídeo, se evalúa la distribución y se clasifica según las alteraciones encontradas. Su principal desventaja es la exposición a radiación ionizante y posibles alergias al medio de contraste^{26,38}.

La cintigrafía es una técnica de medicina nuclear que a través del uso de radiofármacos evalúa la función glandular. En pacientes con compromiso por el SS el tiempo de eliminación del radiotrazador puede tardar hasta una hora; lo que hace que el estudio sea de larga duración; adicionalmente, no hay amplia disponibilidad de gammacámaras en todos los hospitales lo que es un factor limitante para el uso de este método²⁶.

Es conocida la utilidad de la resonancia magnética (RM) en la evaluación de la parótida en pacientes con sospecha de SS, los hallazgos se basan en las alteraciones en secuencias T1 como focos de hiperintensidad, que traducen en cambios por

reemplazo graso de la glándula e involucro de la glándula por el SS^{39,40}. Se han desarrollado técnicas a partir de la resonancia «sialografía por RM» que permite una mejor valoración de las glándulas⁴¹; esta técnica ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, su uso no es amplio al no tener disponibilidad de resonancia en todos los servicios de radiología.

La elastografía es un método que permite evaluar la rigidez de un tejido, actualmente su uso es amplio para evaluar el parénquima hepático^{16,42}. Aún no se ha establecido su verdadera utilidad en pacientes con síndrome seco. De igual forma, la tomografía por emisión de positrones no ha sido estudiada para el diagnóstico del SS y lo descrito en la literatura son escasos reportes de casos⁴³.

A nivel latinoamericano, se encontraron 5 trabajos que referencian el uso de la ecografía con SS^{15,16,24,44,45}. En uno de los estudios realizado por Busamia et al., en Córdoba, Argentina, en el año 2016, en el cual se evaluó el compromiso de las glándulas salivales mayores en 50 pacientes, empleando la clasificación propuesta por De Vita et al.^{1,14}, se reportó una concordancia entre grados de biopsia y ecografías de 0,633 con una $p=0,001$, lo que indicó una alta asociación entre ambas variables¹⁵. Dado el vacío de conocimiento y el comportamiento de esta enfermedad en la población latinoamericana y colombiana, el presente estudio evaluó variables ecográficas comunes de modo similar a lo evaluado por Busamia et al., y se relacionaron con las pruebas clínicas establecidas, lo que determinó patrones específicos del comportamiento ecográfico cuando se comparan los pacientes con SS frente a los que no lo tienen, sin embargo, está aún por determinarse la sensibilidad y la especificidad del método, los cuales no fueron objeto de este estudio. Los hallazgos del presente estudio están en concordancia con los mostrados por Nitsche et al., quienes plasman su experiencia en el uso de la ecografía para la evaluación de glándulas salivales mayores en el SS de pacientes latinoamericanos y concluyen que esta modalidad refleja de manera indirecta el grado de infiltración de las glándulas salivales, siendo finalmente un buen método auxiliar para el estudio de la enfermedad⁴⁴. Finalmente, los estudios de revisión de Martire et al.¹⁶ y los realizados por Lam y Saldarriaga et al., en el 2015 y 2016, respectivamente, donde desarrollan una revisión narrativa y exponen la utilidad de la ecografía de la glándula salival en distintas enfermedades (desde lo inflamatorio hasta lo tumoral), así como para el diagnóstico del SS^{24,45}. Describen las alteraciones ecográficas de las glándulas en pacientes con SS y anotan las limitaciones como la variabilidad interobservador.

En el 2019 el grupo de OMERACT realizó un consenso de definiciones respecto a los hallazgos ecográficos normales y patológicos⁴². La clasificación semicuantitativa propuesta por este grupo es muy similar a la que utilizamos en el presente trabajo, implementando los mismos grados (0 a 3). De igual forma, desestimaron incluir en la evaluación ecográfica a las glándulas sublinguales, lo que tampoco fue contemplado en la clasificación utilizada por el presente estudio.

Dentro de los hallazgos novedosos en el grupo de trabajo de OMERACT, se incluyeron 2 descriptores adicionales a la clasificación: la presencia de reemplazo graso y la fibrosis en las glándulas salivales. Respecto al reemplazo graso, considera-

Tabla 5 – Resultados de los principales estudios a escala mundial utilizando ecografía en el SS

Autores	Año del estudio	Lugar de origen del estudio	Resultados ecográficos
De Vita et al. ¹⁴	1992	Italia	Método: Evaluación de las glándulas salivales mayores dando puntaje de 0-6 según su heterogeneidad Estudio en 2 grupos: SS 1 ^{rio} (N = 27): S: 88,8%; E: 84,6% SS 2 ^{rio} (N = 26): S: 53,8%; E: 92,2%
Salaffi y et al. ³³	2000	Italia	Método: Evaluación del compromiso de la glándula salival dando un score de 0-4 según su heterogeneidad Grupo de 30 mujeres sintomáticas (boca seca) SS 1 ^{rio} : S: 80%; E: 78%
Hočevár et al. ³⁴	2005	Eslovenia	Método: Evaluación de las glándulas salivales mayores según 5 parámetros, los cuales se suman al final dando un puntaje total del compromiso de las glándulas Estudio: SS (N = 68): S: 58,8%; E: 98,7% Control: N = 150
Theander y Mandl ²⁷	2014	Suecia	Método: Evaluación de las glándulas salivales mayores clasificándola en un puntaje de 0-3 según su heterogeneidad Estudio: SS 1 ^{rio} (N = 105): S: 52%; E: 98% Control (N = 57)

E: especificidad; S: sensibilidad; SS: síndrome de Sjögren; SS 1^{rio}: síndrome de Sjögren primario; SS 2^{rio}: síndrome de Sjögren secundario.

ron este hallazgo como posible característica normalmente visualizada en pacientes adultos mayores, y rara vez presente en pacientes con SS. La fibrosis fue considerada como un hallazgo que puede estar presente en pacientes con SS de larga data, y en algunas ocasiones en pacientes con corto tiempo de evolución de la enfermedad. En el presente trabajo no tuvimos en cuenta la presencia de reemplazo graso ni fibrosis, hallazgos que deben investigarse e incluirse en futuros trabajos.

Adicionalmente el estudio tiene como debilidad que las pruebas oftalmológicas no se evaluaron en su totalidad, obteniendo en el 90% (n = 45) de resultados, así como el flujo salival evaluado en el 88% (n = 44) de casos.

En la mayoría de los estudios que involucran la ecografía en el SS, se analizaron los pacientes con SS, sin enfermedades autoinmunes asociadas (poliautoinmunidad, previamente llamado SS secundario), sin embargo, dada la alta frecuencia de este fenómeno en esta enfermedad se decidió analizar la cohorte completa independiente de que presentaran otras enfermedades autoinmunes⁴⁶. En el presente estudio no hubo diferencias en la proporción de pacientes con SS y poliautoinmunidad en comparación con aquellos con síndrome seco no SS y presencia de otras enfermedades autoinmunes (10,5 vs. 12,9%; p = 0,802). A su vez, la presencia de otras enfermedades autoinmunes no tuvo diferencias significativas al comparar los grupos con ecografía considerada positiva para el SS y aquellos con ecografía negativa. Con mayor vehemencia se resalta, que otra debilidad del presente estudio es la ausencia de pruebas que confirmaran si aquellos pacientes con hipotiroidismo tenían positividad para anticuerpos anti-tiroideos. La mediana de evolución en meses de los síntomas secos de los pacientes con SS fue de 24 (RIQ 84) y de 6 (RIQ 21) en aquellos con síntomas secos no SS, sin diferencias significativas (p = 0,464). Se determinó que, en futuros estudios con un tamaño de muestra mayor, se podría verificar si el tiempo de evolución de estos síntomas podría incidir en la

diferenciación ecográfica entre aquellos con SS y quienes no lo padecen.

Existen estudios que han encontrado una relación directa entre los hallazgos patológicos en la ecografía de glándula salival, el pronóstico y el daño en pacientes con SS, medidos a través de escalas de actividad: EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI), Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI), autoreporte como el Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) y de daño Sjogren's Syndrome Disease Damage Index (SSDDI), siendo que aquellos pacientes con mayor puntaje en estas escalas, presentaron mayor puntaje acorde a la escala de De Vita en ecografía de glándulas salivales mayores⁴⁷. Por último, se quiere resaltar la necesidad de nuevos estudios para evaluar la importancia de la ecografía en términos de pronóstico y daño en pacientes con SS.

Conclusión

A través de este estudio se puede concluir que la presencia de alteraciones a nivel de las glándulas salivales mayores es más acentuada (de manera significativa) en pacientes con diagnóstico definitivo de SS a través de criterios validados actuales, cuando se comparan con pacientes que consultan a un servicio de reumatología por síntomas secos no SS. A su vez, se demuestra la relación que existe entre la ecografía de glándulas salivales mayores y uno de los criterios propuestos por la ACR/EULAR⁶ para el diagnóstico del SS, como lo es el anti-Ro. Adicionalmente, se demuestra la relación que existe entre la positividad de la ecografía en términos de alteraciones que sugiere el SS y la presencia de ANA, factor reumatoide y anti-La; paraclínicos no involucrados en los criterios actuales clasificatorios del SS, pero indispensables en la valoración integral del paciente con enfermedad autoinmune. De igual forma se evidenció una relación significativa entre las

alteraciones ecográficas y las alteraciones subjetivas y objetivas de xerostomía.

El presente trabajo busca llamar la atención al personal de salud encargado de valorar pacientes con esta enfermedad sobre la importancia que cobra la ecografía como una herramienta práctica, asequible, de bajo costo y reproducible, la cual puede aportar datos importantes para el diagnóstico de pacientes con el SS y posiblemente en su seguimiento.

Consideramos que el presente proyecto abre una ventana en la incursión de realización de nuevos estudios que permitan evaluar las características operativas de la prueba llegando incluso a proponer su uso dentro de nuevos criterios para el diagnóstico del SS.

Financiación

Este trabajo fue financiado por la convocatoria Fomento a la Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) (Acta N.º 13 del 6 de diciembre de 2019 DI-I-1387-19) y por la convocatoria Premio a la Investigación de la Asociación Colombiana de Reumatología (GM-FO-17) del 20 de marzo del año 2019.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Cilia Rojas del Laboratorio de Cayre IPS Riesgo de Fractura y a su equipo de trabajo. A la Dra. María Alejandra Martínez y al Dr. Rodrigo Barrera por su aporte en la valoración oftalmológica y al equipo médico del servicio de reumatología por su aporte en la valoración clínica y captura de datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: A highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:1-8, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0657-7>.
- 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;76:1161-8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210448>.
- Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2021-30, <http://dx.doi.org/10.1002/art.30381>.
- Restrepo-Jiménez P, Molano-González N, Anaya JM. Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America. *Jt Bone Spine.* 2019;86:620-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.02.004>.
- 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. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1983-9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375>.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2016;69:35-45, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39859>.
- Gomes P, de S, Juodzbalys G, Fernandes MH, Guobis Z. Diagnostic Approaches to Sjögren's Syndrome: A Literature Review and Own Clinical Experience. *J Oral Maxillofac Res.* 2012;3:1-13, <http://dx.doi.org/10.5037/jomr.2012.3103>.
- Infante JR, García L, Rayo JI, Serrano J, Domínguez ML, Moreno M. Diagnostic contribution of quantitative analysis of salivary scintigraphy in patients with suspected Sjögren's syndrome. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35:145-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2015.09.010>.
- Nadal M, Levy M, Bakhsh A, Joly A, Maruani A, Vaillant L, et al. Salivary scintigraphy for Sjögren's syndrome in patients with xerostomia: A retrospective study. *Oral Dis.* 2018;24:552-60, <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12802>.
- Ren YD, Li XR, Zhang J, Long LL, Li WX, Han YQ. Conventional MRI techniques combined with MR sialography on T2-3D-DRIVE in Sjögren syndrome. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:3974-82.
- Martel A, Coiffier G, Bleuzen A, Goasguen J, de Bandt M, Deligny C, et al. What is the best salivary gland ultrasonography scoring methods for the diagnosis of primary or secondary Sjögren's syndromes? *Jt Bone Spine.* 2019;86:211-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.06.014>.
- Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, Naredo E, Ohrndorf S, Backhaus M, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: An OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:967-73, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215024>.
- Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Trevisani VFM. Salivary gland ultrasonography as a predictor of clinical activity in Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2017;12:1-10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0182287>.
- De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:351-6 [consultado 26 Feb 2020] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1395220>.
- Busamia B, Gobbi C, Albiero E, Albiero E, Rhys K, Yorio M. Ecografías de alta resolución de glándulas salivales mayores como marcadores de diagnóstico no invasivo de Síndrome de Sjögren. *Acta Odontol Venez.* 2016;54 [consultado 28 Feb 2020] Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2016/1/art-3/>.
- Martire MV, Santiago ML, Cazenave T, Gutiérrez M. Latest Advances in Ultrasound Assessment of Salivary Glands in Sjögren Syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2018;24:218-23, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000625>.
- Scully C. Drug effects on salivary glands: Dry mouth. *Oral Dis.* 2003;9:165-76, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x>.
- Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:35S-40S, <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0353>.
- Becerra-Ulloa R, Pachuca-González D, Alva-López LF, et al. Imagen del síndrome de Sjögren en las glándulas salivales. *Med Sur.* 2014;21(1):31-35.
- Lida Santiago M, Seisdedos MR, García Salinas RN, Secco A, Marino Claverie L, Techera L, et al. Frecuencia de complicaciones y rédito de la biopsia de glándula salival menor. *Reumatol Clin.* 2012;8:255-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.03.006>.

21. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: Retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Care Res.* 2008;59:714-20, <http://dx.doi.org/10.1002/art.23579>.
22. Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Itró A. Salivary gland biopsy: A comprehensive review of techniques and related complications. *Rheumatology.* 2010;49:2117-21, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq225>.
23. Díez Morrondo C, Lema Gontad JM, Álvarez Rivas N, Atanes Sandoval A, De Toro Santos FJ, Pinto Tasende JA, et al. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Semin la Fund Esp Reumatol.* 2010;11:70-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2010.02.006>.
24. Lam AW, Vásquez KC, Díaz CH, Ríos LV, Villaseños P. Síndrome de Sjögren y ultrasonido. *Medicina.* 2015;117-24.
25. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hübner E. Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol.* 2003;13:964-75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-002-1586-9>.
26. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: A comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology.* 2008;47:1244-9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken222>.
27. Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: Diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1102-7, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22264>.
28. Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Pers JO, Boisramé-Gastrin S, Renaudineau Y, et al. Salivary Gland Ultrasonography Improves the Diagnostic Performance of the 2012 American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1604-7, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu037>.
29. Shimizu M, Moriyama M, Okamura K, Kawazu T, Chikui T, Goto TK, et al. Sonographic diagnosis for Mikulicz disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:105-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.032>.
30. Saied F, Włodkowska-Korytkowska M, Maślińska M, Kwiatkowska B, Kunisz W, Smorawińska P, et al. The usefulness of ultrasound in the diagnostics of Sjögren's syndrome. *J Ultrason.* 2013;13:202-11, <http://dx.doi.org/10.15557/JoU.2013.0020>.
31. Jousse-Joulin S, Gatineau F, Baldini C, Baer A, Barone F, Bootsma H, et al. Weight of salivary gland ultrasonography compared to other items of the 2016 ACR/EULAR classification criteria for Primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med.* 2020;287:180-8 [consultado 27 Feb 2020] Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/joim.12992>.
32. Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, Ohyama Y, Nakamura S, Kinukawa N. Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:85-93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.09.012>.
33. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol.* 2000;27:1229-36 [consultado 31 Jul 2018] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10813292>.
34. Hočevar A, Ambrožič A, Rozman B, Kveder T, Tomšič M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology.* 2005;44:768-72, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh588>.
35. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and colour Doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren syndrome. *Clin Rheumatol.* 2001;20:213-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s100670170068>.
36. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence and Demographic Characteristics of Sjögren's Syndrome in Colombia Based on Information from the Official Ministry of Health Registry [Article in English, Spanish]. *Reumatol Clin.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.005>.
37. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1042-50, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209952>.
38. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, Sasaki M, Eguchi K, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography: Can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1321-4, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123836>.
39. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Salivary gland imaging techniques for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Int J Clin Rheumatol.* 2009;4:321-7.
40. Makula É, Pokorný G, Kiss M, Vörös E, Kovács L, Kovács A, et al. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology.* 2000;39:97-104, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.1.97>.
41. Ohbayashi N, Yamada I, Yoshino N, Sasaki T. Sjögren syndrome: Comparison of assessments with MR sialography and conventional sialography. *Radiology.* 1998;209:683-8, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.209.3.9844659>.
42. Hofauer B, Mansour N, Heiser C, Gahleitner C, Thuermel K, Bas M, et al. Sonoelastographic Modalities in the Evaluation of Salivary Gland Characteristics in Sjögren's Syndrome. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42:2130-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.04.011>.
43. Jadvar H, Bonyadlou S, Iagaru A, Colletti PM. FDG PET-CT Demonstration of Sjögren's Sialoadenitis. *Clin Nucl Med.* 2005;30:698-899, <http://dx.doi.org/10.1097/01.rlu.0000178245.99927.d5>.
44. Edital O, Edital O. Secretaria de estado da saúde. 2007;7:172567.
45. Saldarriaga Rivera LM, Ventura Ríos L, Hernández Díaz C, Pineda Villaseñor C. Evaluación ecográfica de la glándula salival: utilidad y diagnóstico en el síndrome de Sjögren *Revista cubana de reumatología. Rev Cuba Reumatol.* 2015;17:178-81 [consultado 5 Oct 2018] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962015000200013.
46. Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Arcos-Burgos M, Sarmiento-Monroy JC. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:457-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.03.005>.
47. Milic V, Colic J, Cirkovic A, Stanojlovic S, Damjanov N. Disease activity and damage in patients with primary Sjögren's syndrome: Prognostic value of salivary gland ultrasonography. *PLoS One.* 2019;14:e0226498, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0226498>.