

Artículo de revisión

Técnica de recolección del flujo salival no estimulado en el diagnóstico de pacientes con síndrome de Sjögren: unificando conceptos. Una revisión sistemática de la literatura

María Alejandra Martínez-Ceballos^{a,*}, Natalia Aguilera^a, Jairo Cajamarca^b,
Kenny Carolina Garzón-González^c, Juan Pablo Alzate-Granados^a
e Adriana Rojas-Villarraga^d

^a División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital San José, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Reumatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital San José, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital San José, Bogotá, Colombia

^d Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital San José, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de enero de 2020

Aceptado el 4 de mayo de 2020

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Saliva

Xerostomía

Síndromes secos

Enfermedades autoinmunes

R E S U M E N

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune que compromete la función de las glándulas exocrinas, produciendo xerostomía y xeroftalmia. El método utilizado para cuantificar la disfunción glandular salival es el flujo salival no estimulado (FSNE). Describir las principales técnicas de recolección del FSNE en pacientes con SS. Revisión sistemática de la literatura (guías PRISMA) de estudios observacionales tipo casos y controles, cohorte y corte transversal que incluyeran pacientes con síntomas secos y diagnóstico de SS por criterios clasificatorios internacionales, que fueran comparados con una población de referencia sana o con síntomas secos no Sjögren y en los cuales se reportara la técnica y el valor del FSNE como desenlace principal. Para la calificación del nivel y calidad de la evidencia se utilizaron las guías Oxford y el Joanna Briggs Institute. Veintinueve artículos fueron incluidos, con una población total de 2.730 pacientes: 1.397 casos y 1.333 controles. La técnica más frecuentemente reportada fue la de Navazesh por recogida espontánea de drenaje durante 5 min. El punto de corte más frecuentemente encontrado fue 0,1 ml/min.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mamartinez2@fucsalud.edu.co (M.A. Martínez-Ceballos).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.016>

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

Por primera vez se describen, a través de una revisión sistemática de la literatura, las principales técnicas utilizadas para evaluar el FSNE en individuos con SS cuando se comparan con personas sanas o con síndrome seco no SS, resaltando que es una técnica validada, no invasiva, reproducible y de bajo costo.

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

Unstimulated whole saliva flow collection technique in the diagnosis of patients with Sjögren's syndrome: Unifying concepts. A systematic literature review

A B S T R A C T

Keywords:

Sjögren syndrome
Saliva
Xerostomia
Dry eye syndromes
Autoimmune diseases

Introduction: Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease that compromises the function of exocrine glands, producing xerostomia and xerophthalmia. The method used to quantify saliva gland dysfunction is by unstimulated whole saliva flow (UWSF). To describe the main UWSF techniques in patients with SS. Systematic review of the literature (following PRISMA guidelines) of results that include analytical observational studies of case-control, cohort, and cross-sectional studies that include patients with sicca symptoms and diagnosis of SS by international classification criteria, which were compared with healthy subjects or those with non-Sjögren sicca symptoms, and in which the technique and the value of the UWSF was reported as the main outcome. Qualification of the level and quality of the evidence was obtained using the Oxford and Joanna Briggs Institute guidelines. A total of 29 articles were included, with total population of 2,730 patients: 1,397 cases and 1,333 controls. The most frequently reported technique was that of Navazesh by spontaneous drainage collection for 5 min. The most frequent cut-off point found was 0.1 ml/min. For the first time in the literature, and by using a systematic review of the literature, a description is presented of the main techniques used to evaluate UWSF in individuals with SS when compared with healthy people or with sicca non-SS syndrome, highlighting that it is a valid, non-invasive, reproducible, and low cost technique.

© 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 crónica que compromete la función de las glándulas exocrinas de la piel, la boca, los ojos, las fosas nasales y otras mucosas, produciendo síntomas secos, predominantemente a nivel ocular y oral¹. Su forma de presentación puede ser aislada (síndrome de Sjögren primario) o asociada a otra enfermedad autoinmune (llamado recientemente poliautoinmunidad y previamente, síndrome de Sjögren secundario), como la enfermedad tiroidea autoinmune (15-30%), la artritis reumatoide (4-31%), el lupus eritematoso sistémico (9-19%) y la esclerosis sistémica (14%)².

El sello distintivo de la enfermedad lo conforman los síntomas secos oculares y orales, además de la fatiga y el dolor articular, presentándose en más del 80% de los casos. Alrededor del 40% de los pacientes con SS presentan manifestaciones sistémicas o extraglandulares³. La prevalencia del SS se estima entre 0,3-1 caso/1.000 personas³, con una incidencia anual de 6,92 casos/100.000 personas⁴. Es una entidad predominante en el sexo femenino, alcanzando una razón de 9:1 con respecto a los hombres, y se registra un pico diagnóstico a los 50 años³.

Los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad no son claramente conocidos, sin embargo, se reconoce que existe daño epitelial glandular por una respuesta inmunológica mediada por células T y B (contra antígenos Ro/SSA y La/SSB) e infiltrado linfocítico periepitelial en diferentes tejidos, que conllevan la destrucción tisular. Su etiología es multifactorial, con interacción de factores genéticos, epigenéticos, hormonales y medioambientales⁵.

El diagnóstico del SS se realiza a partir de la presencia de hipofunción glandular ocular u oral, sumada a otros ítems incluidos en los criterios de clasificación del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR). Estos criterios permiten clasificar a aquellos pacientes con sospecha de SS, bien sea por la presencia de síntomas secos oculares u orales (definida por una pregunta positiva de las 5 establecidas para sequedad), bien por la hipertrofia glandular salival o el compromiso extraglandular⁶.

La xerostomía se establece como la principal manifestación clínica en el SS, pues impacta negativamente en los índices de calidad de vida^{7,8} por su asociación con el desarrollo de enfermedad periodontal, caries dental, halitosis,

candidiasis oral, disgeusia y problemas en la deglución y la emisión del lenguaje⁹. Teniendo en cuenta lo anterior, resulta de gran importancia evaluar de forma rutinaria la medición objetiva de la producción salival (sialometría). Se mencionan diferentes técnicas para su estimación, bien sea de todas las superficies orales combinadas durante el reposo y sin ningún tipo de estímulo (flujo salival no estimulado [FSNE]) o con estimulación (flujo salival estimulado)¹⁰, bien de glándulas salivales individuales. La medida del FSNE es una prueba no invasiva, rápida, fácil de realizar y forma parte de los criterios clasificatorios para SS en sus diferentes versiones^{6,11,12}; la técnica descrita por Navazesh et al. es la que se encuentra validada de acuerdo con los últimos criterios internacionales establecidos por el ACR/EULAR^{6,10,13-15}.

La medición del FSNE es una herramienta útil para detectar hipofunción glandular y se encuentra indicada en aquellos pacientes que cursan con xerostomía. Se ha definido el valor de 0,1 ml/min o 1,5 ml/15 min como punto de corte para diferenciar los individuos con síndrome seco (sicca, xerostomía) de aquellos sin xerostomía, aplicándose así mismo para clasificar individuos sanos con riesgo de desarrollar caries dental. Dada la subjetividad de la xerostomía, el equipo de la salud puede identificar a estos pacientes mediante diferentes cuestionarios^{16,17}. En el caso de un paciente con sospecha de SS, se realizan 5 preguntas para evaluar sequedad; si presenta por lo menos una respuesta afirmativa, se deben iniciar estudios con miras a descartar SS⁶, incluyendo el FSNE, criterio que históricamente no siempre se había tenido presente en los diversos consensos internacionales¹⁸.

Por otro lado, un amplio número de profesionales de la salud (médico general, reumatólogo, otorrinolaringólogo, cirujano maxilofacial, odontólogo) que valoran pacientes con síndrome seco, desconocen su forma de realización, y sus puntos de corte, o siguen utilizando otras formas no validadas en la actualidad dentro de los criterios clasificatorios para medir la función glandular salival, como la gammagrafía, en el contexto de pacientes con sospecha de SS. El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura consiste en describir las principales técnicas de sialometría a través del FSNE en estudios que comparan individuos con SS versus pacientes con sicca no SS o individuos sanos.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las guías PRISMA¹⁹.

Criterios para incluir estudios en la revisión

1. Tipo de estudio: estudios observacionales analíticos de tipo casos y controles, corte transversal y estudios de cohorte.
2. Población: pacientes mayores de 18 años de edad, con síntomas secos diagnosticados con SS según los criterios clasificatorios del ACR/EULAR⁶, el American-European Consensus Group¹¹, Fox et al.¹², Vitali et al., 1993²⁰.
3. Tipos de medición: medida del FSNE.
4. Grupo control: pacientes con síntomas secos sin SS y pacientes sanos.

Criterios de exclusión

1. Estudios que no registraran la técnica empleada ni los valores estimados con sus respectivas unidades de medida.
2. Estudios que compararan pacientes con otra enfermedad autoinmune.
3. Estudios en pacientes embarazadas.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos: Medline/OVID, Lilacs, Embase y Cochrane/OVID. La última búsqueda bibliográfica se realizó el 26 de abril de 2019. Los datos para esta revisión incluían SS y estudios específicos donde se estimara el FSNE. A continuación se exponen los términos MeSH utilizados: «Adult», «Sjogren's Syndrome», «Sjogrens», «Sjögren», «Sjögren's», «Sjogren», «Gougerot», «Gougerot-Sjogren», «Gougerot-Sjögren», «Primitive Gougerot-Sjögren», «Gougerot-Sjögren», «Gougerot-Houwers-Sjögren», «Unstimulated salivary flow», «USF», «Unstimulated whole salivary flow», «Whole unstimulated salivary flow», «Unstimulated saliva», «Basal salivary flow», «sialometry», «Whole unstimulated salivation». En la construcción de las ecuaciones de búsqueda, cada uno de los términos MeSH fue cruzado con las palabras clave utilizando los operadores booleanos (OR, AND, NOT) y los truncadores (*wildcards*). Así mismo, se realizó una búsqueda de literatura gris. La búsqueda de los estudios no se restringió por año de publicación, idioma o país de origen. Se aplicó el filtro humanos y adultos. Se tuvieron en cuenta resúmenes y artículos de texto completo. Para la búsqueda en la base Lilacs (español, portugués e inglés) se utilizaron los términos DeCS.

Selección, síntesis y registro de los estudios

La primera revisión bibliográfica se realizó por título y resumen por parte de 2 autores de manera ciega; luego de resolver los desacuerdos por consenso durante esta fase de identificación, 2 autores realizaron la revisión por texto completo de manera independiente durante la fase de selección (Software Mendeley Desktop v1.19.2), teniendo en cuenta el cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Cualquier desacuerdo entre los revisores se resolvió mediante discusión hasta que se alcanzó el consenso. Posteriormente, 2 autores de forma independiente extrajeron la información de los artículos incluidos, utilizando una base de datos realizada en el software Microsoft Excel® (versión 2013). Se resolvieron las discrepancias y se verificaron las inconsistencias por un tercer autor.

Evaluación de la calidad metodológica

Dos autores evaluaron de forma independiente el nivel de evidencia de los estudios aplicando la lista de chequeo Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence Question²¹, así como la calidad metodológica con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute²².

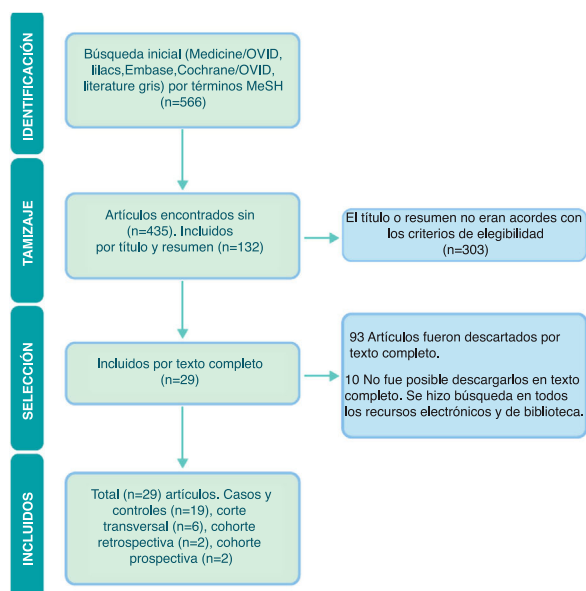


Figura 1 – Flujograma PRISMA. Resumen de la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos.

Extracción de los datos

Se registraron aspectos básicos sociodemográficos de los individuos. El desenlace principal fue la medición del FSNE de todos los individuos (síndrome seco por SS, individuos con síndrome seco no SS y sujetos sanos), detallando la técnica empleada, el tiempo de recogida y la hora en caso de ser mencionada.

Análisis por subgrupos

No se realizaron análisis adicionales.

Resultados

Una vez se realizó la búsqueda en bases electrónicas y de la literatura gris, se identificaron un total de 566 artículos. Dos revisores evaluaron los títulos y los resúmenes, tras lo cual se escogieron 130 artículos sin duplicados, y en la segunda revisión realizada por texto completo se seleccionaron 31 artículos, excluyendo 2 resúmenes de los cuales no fue posible obtener la técnica. En la [figura 1](#) se muestra el flujograma PRISMA, que resume los hallazgos de la búsqueda y la selección de los estudios.

De los 29 artículos finalmente incluidos, se encontraron 19 estudios de casos y controles, 6 estudios de corte transversal, 2 estudios de cohorte retrospectiva y 2 de cohorte prospectiva. En la [tabla 1](#) se muestran las características de los estudios incluidos. El nivel de la evidencia encontrada en la mayoría de los artículos fue 3 o 4 a través de las guías Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence Question. Todos los estudios tuvieron un riesgo de sesgo bajo, con un porcentaje mayor del 70% de acuerdo con las guías del Joanna Briggs Institute, exceptuando el estudio de Van Nimwegen et al.²³, ya que de este, al ser un resumen presentado

en un congreso internacional, no fue posible extraer todos los datos.

La población total corresponde aproximadamente a 2.730 pacientes, de los cuales 1.397 son casos, el 27,6% con Sjögren no especificado, el 64,9% con SS primario y el 7,4% con poliautoinmunidad; el 99,5% de los casos eran de sexo femenino. Con respecto al número de controles, fue de 1.333, de los cuales el 29,03% eran sujetos sanos y el 70,96% tenían síndrome seco no Sjögren; el 81,90% correspondía al sexo femenino. El rango de edad de los casos era de 39-63 años^{24,25} y el de los controles, de 24-69 años de edad^{25,26}.

Las principales técnicas utilizadas se encuentran descritas en la [tabla 1](#) y se agrupan en la [tabla 2](#). En la mayoría de los estudios se describió la hora de la recogida, la medida en mililitros/minuto para determinar el punto de corte en que la prueba se encontraba alterada y el autor en el que se guiaron para realizar la recogida. En este sentido, la mayoría de los estudios utilizan la técnica de Navazesh o aquella validada en los diferentes sets de criterios clasificatorios para SS, los cuales en su mayor parte involucran la técnica de este autor¹⁰.

Discusión

En el presente estudio se evalúan por primera vez, según nuestro conocimiento, a través de una revisión sistemática de la literatura, las diferentes técnicas utilizadas para la medición del FSNE para diferenciar pacientes con SS de aquellos con xerostomía no asociada a SS y de controles sanos (1.397 SS y 1.333 controles), encontrando diversas técnicas empleadas.

La evaluación objetiva de la producción de saliva a través del FSNE es de crucial importancia, dado que la xerostomía no siempre está asociada a un flujo salival bajo y su ausencia no indica necesariamente una secreción salival adecuada²⁷. La boca seca es un síntoma común y se estima que su incidencia es de aproximadamente el 26 y el 33% en hombres y mujeres, respectivamente, incrementándose con la edad y las entidades comórbidas asociadas²⁸.

Para la evaluación de la función glandular, se describen diferentes métodos invasivos y no invasivos. En el primer caso, el más frecuente es el FSNE o sialometría, esencial para el diagnóstico de hipofunción glandular. Dentro de los criterios clasificatorios para SS (ACR/EULAR) más recientes, se incluye el FSNE, con un puntaje de 1 si se tiene un punto de corte $\leq 0,1$ ml/min; este se debe realizar en ausencia de uso de medicamentos anticolinérgicos, con un intervalo de tiempo suficiente para tener una medida objetiva⁶. Existen técnicas invasivas con cánula a glándulas selectivas o con estímulos (parafina, algodón, goma de mascar, ácido cítrico, etc.), que constituyen el flujo salival estimulado, el cual no ha sido objeto de la presente revisión.

La técnica de recolección de FSNE avalada en los diferentes consensos es la de Navazesh y Kumar¹⁰, y se debe tener en cuenta que su valor se puede ver influido por factores como los alimentos, los medicamentos, el tabaco, el ciclo circadiano, etc.²⁹. Es llamativo, sin embargo, que al evaluar los recientes criterios de clasificación del SS propuestos por el ACR/EULAR del año 2016, vemos que se sustentan en la metodología descrita por Navazesh et al., quienes evalúan dicha medida en 5 min, mas no en 1 min, ni en 15 min, como se describe en

Tabla 1 – Características de los estudios incluidos

Autor	Criterios SS	N	Casos	Controles	Técnica empleada	OCEBM	Calidad de la evidencia JBI
Márton et al. ²⁷	Criterios clasificatorios para SS AECG 2002	92	53,2%	46,7%	Técnica descrita por Sreebny et al. (1992) FSNE anormal $\leq 0,1$ ml/min	Nivel 4	9/10
Mumcu et al. ³⁸	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	24	58,3% SSp tratados con HQ por al menos 2 años	41,6% sujetos sanos	FSNE recogido entre las 9 y las 12 a. m., mediante la técnica de depositar saliva pasivamente durante 15 min	Nivel 4	9/10
Negoro et al. ³⁹	Criterios clasificatorios de Vitali et al.	78	Grupo A = 39,7% casos con SSp o SSs Grupo B = 41% casos con sicca no SS	19,2% sin sicca	FSNE se midió de acuerdo con la técnica descrita por Heinze et al. con algunas modificaciones: depositar sobre una copa de papel prepesado durante 15 min y posteriormente el peso equivalente a saliva es convertido a volumen para el cálculo FSNE anormal $< 1,5$ ml/15 min	Nivel 4	10/10
Ohyama et al. ⁴⁰	Criterios clasificatorios de SS del Research Committee on Sjögren Syndrome of the Ministry of Health and Welfare of the Japanese Government (Fujibayashi et al., 1993) y AECG 2002	126	71,4% con SS	28,5% controles sanos	FSNE mediante la técnica de depositar saliva (<i>spitting test</i>) durante 15 min FSNE anormal $< 1,5$ ml/15 min	Nivel 4	10/10
Pedersen et al. ²⁶	Criterios clasificatorios de SS europeos 1993	43	37,2%	62,7% sanos	FSNE recogido mediante técnica de drenaje por 15 min	Nivel 4	10/10
Rhodus et al. ⁴¹	Criterios clasificatorios de SS europeos 1993	20	50%	50%	FSNE recolectado entre las 9 y las 11 a. m. usando técnica estandarizada de Navazesh durante 5 min	Nivel 4	10/10
Rhodus ⁴²	Criterios clasificatorios para SS AECG 2002	27	66,6%	33,3%	FSNE se recogió entre las 9 y las 11 a. m. utilizando técnicas estándar apropiadas (Dawes, 1996; Sreebny, 1996)	Nivel 4	9/10
Rusthen et al. ⁸	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	64	49,2% SSp	51,5%	FSNE usando un protocolo estandarizado durante 15 min	Nivel 4	9/10

Tabla 1 (continuación)

Autor	Criterios SS	N	Casos	Controles	Técnica empleada	OCEBM	Calidad de la evidencia JBI
Van den Berg et al. ⁴³	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	176	35,2%	64,7%	FSNE según las pautas dadas en los criterios revisados de Estados Unidos y Europa para SS de Vitali et al. (2002), durante 15 min Se realizó la recogida a una hora fija del día (entre las 13:00 y las 15:00 h)	Nivel 3	11/11
Van Nimwegen et al. ⁴⁴	La clasificación ACR-EULAR se comparó con la clasificación de expertos, la clasificación AECG y ACR	114	30,9%	69,09%	FSNE según la clasificación ACR-EULAR, AECG y ACR FSNE anormal < 0,1 ml/min	Nivel 3	10/10
Vissink et al. ⁴⁵	Vitali et al., 1993-1997	93	71,25%	28,75%	FSNE según método de Navazesh en 5 min Recogida salival total entre la 1 y las 3 p. m.	Nivel 4	10/10
Wang et al. ²⁴	Vitali et al., 1993	53	47,6%	41,25%	FSNE según Vitali et al., 1993 Recogida después de ayunar por la mañana entre las 8 y las 10 a. m. por 10 min	Nivel 4	10/10
Baldini et al. ⁴⁶	Criterios clasificatorios para SS AECG 2002	65	84,6%	15,38%	FSNE se recogió temprano en la mañana en condiciones estándar	Nivel 4	10/10
Baldini et al. ⁴⁷	Criterios clasificatorios para SS AECG 2002	107	46,7%	53,2%	FSNE de acuerdo con lo estandarizado en los criterios clasificatorios AECG	Nivel 3	8/8
Barbosa et al. ⁴⁸	Criterios clasificatorios para SS AECG 2002	17	58,8%	41,2%	FSNE se llevó a cabo de acuerdo con el método de escupir por 5 min	Nivel 4	10/10
Berman et al. ⁴⁹	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	225	46,2%	53,7%	FSNE anormal < 0,1 ml/min	Nivel 4	9/10
Chaudhury et al. ⁵⁰	Criterios clasificatorios: europeos y AECG	54	44,4%	55,5%	FSNE recogido por técnica de drenaje pasivo (10 min) después de \geq 1 h de ayuno y el flujo se calculó gravimétricamente	Nivel 4	10/10
Cornec et al. ⁵¹	Criterios clasificatorios de la AECG y ACR	82	32,9%	67,07%	FSNE < 0,1 ml/min según estándares	Nivel 3	9/9
Dos Anjos Corvo et al. ⁵²	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	23	52,17%	47,8%	Recogida de saliva en la mañana después de un ayuno de 8 h FSNE método de escupir el volumen total producido durante 10 min	Nivel 4	10/10

Tabla 1 (continuación)

Autor	Criterios SS	N	Casos	Controles	Técnica empleada	OCEBM	Calidad de la evidencia JBI
Fernández-Martínez et al. ⁷	Criterios clasificatorios ACR/EULAR	120	50%	50%	FSNE recogido en ayunas, durante 15 min. Muestra recogida entre las 8 y las 11 a.m. depositando toda la saliva acumulada cada minuto	Nivel 4	10/10
Kitagawa et al. ⁵³	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	99	54,23%	45,76%	FSNE recogida en 10 min, en tubo calibrado	Nivel 3	8/8
Lee et al. ⁵⁴	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	138	68,1%	31,8%	FSNE según estándares de criterios clasificatorios usados	Nivel 3	10/11
Van Nimwegen et al. ²³	Criterios clasificatorios ACR/EULAR	110	40,35%	59,6%	FSNE mediante el método estandarizado	Nivel 3	5/10
Bookman et al. ⁵⁵	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	335	79,1%	20,8%	FSNE mediante el método estandarizado	Nivel 3	8/8
Busamia et al. ⁵⁶	Criterios clasificatorios AECG 2002	73	43,8%	56,1%	Saliva se recogió en la mañana en ayunas durante 10 min y fue pesada en balanza de precisión (Metler), determinándose un valor de flujo mediante la fórmula mg equivalente a ml por minuto	Nivel 3	8/8
Dos Anjos Corvo et al. ⁵⁷	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	31	61,2%	38,7%	FSNE mediante técnica de escupir libremente por 10 min		9/10
Giovelli et al. ⁵⁸	Criterios clasificatorios de SS AECG 2002	197	32,9%	67%	FSNE estandarizado en 15 min Las medidas se realizaron entre las 8 y las 9 a. m.	Nivel 3	10/10
Håkansson et al. ²⁵	Criterios de Copenhage	59	28,8%	71,1%	FSNE se recogió por 15 min según Heintze et al., 1983 FSNE anormal $\leq 1,5$ ml	Nivel 4	10/10
Kang et al. ⁵⁹	Criterios clasificatorios AECG	85	35,2%	64,7%	FSNE fue recogido por método de escupir durante 15 min Se expresó en ml/min	Nivel 4	10/10

ACR: American College of Rheumatology; ACR-EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; AECG: American-European Consensus Group; FSNE: flujo salival no estimulado; HQ: hidroxicloroquina; JBI: Joanna Briggs Institute; OCEM: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence Question; SS: síndrome de Sjögren; SSP: síndrome de Sjögren primario; SSS: síndrome de Sjögren secundario.

Tabla 2 – Principales técnicas utilizadas de acuerdo con la revisión sistemática de la literatura

Número de artículos	Técnica que utilizan
10	Realizan descripción detallada de toda la técnica (8 siguen los pasos de Navazesh sin hacer mención de los autores)
5	Informan que utilizaron una técnica estandarizada
6	Relacionan una técnica descrita previamente por un autor específico (Navazesh, Sreebny, Heinze, Dawes y Priya)
5	Describen que la técnica utilizada fue la indicada, de acuerdo con los criterios clasificatorios para SS con las que incluyeron a los pacientes (en su mayoría estos criterios clasificatorios utilizan la técnica de Navazesh)
2	Brindan tiempo y punto de corte en ml/min que clasificó a los pacientes como alterado, sin especificar mayores detalles
1	Aclaran que no utilizaron una técnica estandarizada

Tabla 3 – Descripción de la técnica estandarizada para la toma de FSNE según Navazesh

Se recomienda al paciente que se abstenga de ingerir cualquier alimento o bebida (excepto agua) una hora antes de la sesión de prueba.

Fumar, mascar chicle y tomar café también está prohibidos durante dicha hora

Se indica al paciente que se enjuague la boca varias veces con agua destilada y luego que se relaje durante 5 min

Se obtendrán medidas de flujo salival en reposo. Esto significa que antes y durante la recogida el paciente debe hacer todo lo posible para minimizar el movimiento, especialmente los movimientos de la boca

Para comenzar la recogida debe pedírsele al paciente que trague el remanente de saliva que tiene en su boca

Luego debe inclinar la cabeza hacia adelante sobre el tubo de recogida y el embudo, manteniendo la boca ligeramente abierta, permitiendo que la saliva drene dentro del tubo sin volver a tragar la misma durante toda la prueba

Debe mantener sus ojos abiertos durante la prueba

Al final de la recogida se le preguntará al paciente si tiene algún remanente de saliva en su boca y se le pedirá que la deposite en el tubo de ensayo. Este movimiento lo debe hacer rápido

los criterios previos para SS del American-European Consensus Group del año 2002¹¹, que han incluido el FSNE, por lo cual, a efectos de ser aplicados con el objetivo de clasificar pacientes con SS, el clínico que los utilice debe convertir la medida de los 5 min a 1 min. A través de la presente revisión sistemática de la literatura se encontró que esta es una de las técnicas más utilizadas, bien sea porque los autores la detallaban directamente, bien porque hacían referencia a los autores o a los consensos que han utilizado la misma. En la [tabla 3](#) se describen los diferentes pasos para realizar la medición.

Para el examen, debe recogerse la saliva durante 1 min de prueba para práctica y desecharla, ya sea en un vaso de plástico o papel. El ensayo real debe durar 5 min y la muestra debe guardarse para un análisis más detallado si se indica^{10,13}.

De acuerdo con los resultados de la presente revisión sistemática de la literatura, se describen principalmente 2 técnicas de recogida de saliva: la de drenaje, que es la descrita en la [tabla 3](#), por medio de la cual el paciente permite la salida espontánea de la saliva desde el labio inferior hacia un embudo que comunica con el dispositivo de recogida (vaso o tubo); y la de escupir, en la cual el paciente va acumulando la saliva en el piso de la boca y posteriormente la va escupiendo cada 60 s en el tubo colector directamente¹³. Esta última técnica se recomienda cuando la producción salival es muy baja y se desea minimizar la evaporación de la saliva. En la [figura 2](#) se representa la forma de recogida a través de estas 2 técnicas. Ambos métodos se consideran reproducibles y confiables.

Existen equipos o kits comerciales para la toma de sialometría, o se pueden utilizar del mismo modo dispositivos graduados para la recogida, como los denominados tubos graduados plásticos (o de microcentrífuga) y vasos plásticos graduados de precipitado, idealmente de boca ancha en el caso de realizar la técnica de escupir, en la cual no se emplea el

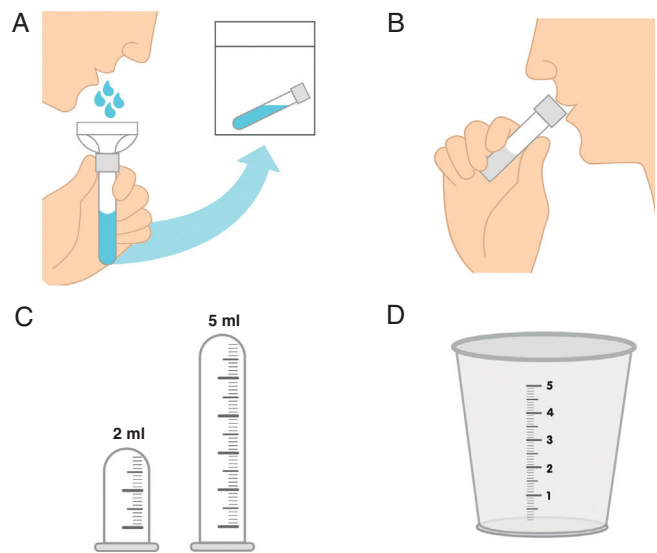


Figura 2 – Técnicas de recolección de saliva para la medición de FSNE. A. Técnica de drenaje utilizando embudo que permite el escurrimiento pasivo de la saliva a través del mismo para llegar al dispositivo de recogida. B. Técnica de escupir la saliva recogida en el piso de la boca cada 60 s utilizando directamente el dispositivo de recogida. C. Dispositivos de recogida tipo tubo vial o tubo plástico transparente de ensayo (microcentrífuga) graduados, ideal de 2 a 5 ml. D. Dispositivo de recogida tipo vaso plástico graduado de precipitado. Algunos autores indican que se podría utilizar el vaso o dispositivo de recogida directamente sin el embudo en la técnica de drenaje pasivo (técnica A).

Tabla 4 – Principales indicaciones para la realización del FSNE encontradas a través de la revisión sistemática de la literatura

Hora de la toma	La mayoría de los estudios indican que el mejor momento es realizar la prueba antes de las 11 a. m. Otros estudios recomiendan la toma entre la 1 y las 3 p. m.
Tipo de depósito de la saliva Dispositivo utilizado	Drenaje pasivo o escupiendo cada cierto intervalo durante el tiempo de toma Utilizando embudo (técnica de drenaje) o no utilizándolo (técnica de escupir). Se deposita la saliva en el dispositivo de recogida calibrado: vial o tubo plástico transparente de ensayo (microcentrífuga) o vaso plástico transparente graduado Algunos autores indican que se podría utilizar el vaso o dispositivo de recogida directamente sin el embudo en la técnica de drenaje pasivo
Duración de la prueba Indicaciones previas a la toma	5, 10 y hasta 15 min En la mayoría de las técnicas se indica evitar ingerir alimentos, uso de goma de mascar, tabaco, café o alcohol. Algunos también refieren evitar el uso de elementos de higiene oral una hora antes Realizar enjuagues con agua para remover restos de comida antes de la prueba Retirar prótesis dentales removibles antes de la prueba y evitar procedimientos dentales o de la cavidad oral 24 h antes de la prueba
Indicaciones especiales durante la prueba	No depositar secreciones de expectoración o nasales durante la prueba, evitando así contaminar la saliva con dichas secreciones Mantener silencio durante el período de la prueba
Punto de corte	Un resultado menor de 0,1 ml por minuto es considerado como positivo. Esto es el equivalente a 1,5 ml en 15 min
Formas de medición	En la mayoría se mide a través del volumen directamente en el dispositivo (vaso o tubo) de recogida graduado En otros se realiza gravimétricamente con dispositivos de recogida prepesados y realizando la conversión posterior de miligramos a mililitros

embudo. Sreebny et al. describen una de las técnicas que fue inicialmente validada para la medición del FSNE y que sigue vigente en la última década, recomendando no utilizar dispositivos de recogida costosos, sino un recipiente plástico que permita medirla³⁰⁻³⁴. En la [tabla 4](#) se describen las principales indicaciones para la recolección del FSNE que han mencionado otros autores diferentes a Navazesh, entre ellos, Sreebny, Dawes, y Priya y Prathibha^{35,36}.

Algunos estudios que han comparado los resultados del FSNE evaluado durante 15 min en diferentes horas de toma en la mañana recomiendan que para controlar las variaciones en el tiempo de toma de la prueba, se debería realizar siempre en un mismo momento de la mañana, pues si se toma horas más tarde, hacia el mediodía, el resultado puede variar, incrementándose dependiendo del ritmo circadiano²⁹. La variedad en la forma de recoger el FSNE, así como en el tiempo de su toma, se ha descrito igualmente en otras revisiones sistemáticas que abordan otras enfermedades que pueden producir sequedad, como la diabetes mellitus³⁷. Lo anterior pone de manifiesto la importancia de que se realice la toma adecuada de FSNE en pacientes con síntomas secos por los diferentes especialistas involucrados en el manejo y el abordaje diagnóstico de salud oral en el SS, lo cual no solo contribuirá a la clasificación de los pacientes, sino que muy seguramente podrá servir como herramienta de seguimiento clínico.

Existen otros factores adicionales a la hora y la forma de la toma del FSNE que pueden afectar su medición^{13,14}, entre los que se encuentran el grado de hidratación del paciente, su edad, la exposición a la luz, el estímulo olfatorio, el estado de reposo e incluso la estación del año (en países en donde estas se dan), por lo cual, la toma de la forma más sistematizada posible, de acuerdo con las indicaciones estandarizadas, es ideal para minimizar el error.

En nuestra revisión encontramos diferentes debilidades, como el diseño de los estudios, que en su mayoría fueron de corte transversal y casos y controles, de tal modo que el nivel de la evidencia a través de las Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence Question fue 3 y 4. Esta búsqueda sistemática no se ha registrado en un repositorio de protocolos. Teniendo en cuenta lo anterior, se requieren más investigaciones con tamaños muestrales mayores, que involucren poblaciones de controles más definidas, con una mayor homogeneidad en sus comorbilidades.

Con el presente estudio se pretende sensibilizar a los diferentes especialistas encargados de la salud oral y el abordaje de SS sobre la importancia del uso del FSNE, el cual tiene el mismo peso dentro de los criterios de clasificación actuales para el SS como el test de Schirmer o el test de puntaje de tinción ocular, como propuesta de su uso cotidiano por parte de reumatólogos, especialistas de salud oral, otorrinolaringólogos, etc., tal como se hace de manera más frecuente para el componente ocular en el contexto del diagnóstico de SS.

Los resultados de este trabajo permiten impulsar el estudio de la fisiología salival en síndrome seco por SS y por otras causas, así como favorecer la valoración objetiva de las técnicas para la medición del FSNE tanto en SS como en otras causas de xerostomía diferentes al SS, en estudios venideros. También, motivar su uso para emplearlo en la detección temprana de la hipofunción glandular salival, resaltando su probable bajo costo, validez y reproducibilidad, comprendiendo la importancia de la saliva en el mantenimiento de la salud oral, e implementar medidas y un seguimiento estricto de salud oral para evitar las complicaciones por esta disfunción.

Autoría

María Alejandra Martínez-Ceballos y Natalia Aguilera contribuyeron del mismo modo.

Financiación

Este trabajo no recibió financiación alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Daniel Salazar, médico interno, por su colaboración en la fase inicial en la búsqueda bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA. Health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome and xerostomia: A comparative study. *Gerodontology*. 2002;19:53-9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1741-2358.2002.00053.x>.
2. Anaya J, 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>.
3. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:931-9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1702514>.
4. 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 [Internet]*. 2015;74:1983-9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375>.
5. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1604716120, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>.
6. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:9-16, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>.
7. Fernández-Martínez G, Zamora-Legoff V, Hernández Molina G. Oral health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin [Internet]*. 2020;16:92-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.04.001>.
8. Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Aqrabi LA, Rykke M, Hove LH, et al. Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci*. 2017;125:265-71, <http://dx.doi.org/10.1111/eos.12358>.
9. Bolstad AI, Skarstein K. Epidemiology of Sjögren's syndrome—From an oral perspective. *Curr Oral Health Rep*. 2016;3:328-36, <http://dx.doi.org/10.1007/s40496-016-0112-0>.
10. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow. Challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:35S-40S, <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0353>.
11. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.6.554>.
12. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell F. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986;29:577-85, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780290501>.
13. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;694:72-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x>.
14. Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res*. 1982;61:1158-62, <http://dx.doi.org/10.1177/00220345820610100901>.
15. Jones JM, Watkins CA, Hand JS, Warren JJ, Cowen HJ. Comparison of three salivary flow rate assessment methods in an elderly population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000;28:177-84, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0528.2000.280303.x>.
16. Sasportas LS, Hosford AT, Sodini MA, Waters DJ, Zambricki EA, Barral JK, et al. Cost-effectiveness landscape analysis of treatments addressing xerostomia in patients receiving head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116:e37-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oool.2013.02.017>.
17. Han P, Suárez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res*. 2015;59:6-19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpor.2014.11.001>.
18. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:475-87, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21591>.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:e1-34, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
20. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos H, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein R, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome: Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36:340-7, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780360309>.
21. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2016 [consultado 06 Jul 20]. Disponible en: <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
22. The Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools [Internet]. 2018 [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: <http://joannabriggs-webdev.org/research/critical-appraisal-tools.html>.
23. Van Nimwegen JF, van Ginkel MS, Arends S, Verstappen GM, Haacke EA, van der Vegt B, et al. Performance of the proposed ACR-EULAR criteria for Sjögren's syndrome in a prospective multidisciplinary diagnostic cohort from daily clinical practice [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 Suppl 10 [consultado 31 May 2020]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/performance-of-the->

- proposed-acr-eular-criteria-for-sjogrens-syndrome-in-a-prospective-multidisciplinary-diagnostic-cohort-from-daily-clinical-practice/.
24. Wang SL, Zhao ZT, Li J, Zhu XZ, Dong H, Zhang YG. Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Arch Oral Biol.* 1998;43:39-43, [http://dx.doi.org/10.1016/s0003-9969\(97\)00092-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0003-9969(97)00092-7).
 25. Håkansson U, Jacobsson L, Lilja B, Manthorpe R, Henriksson V. Salivary gland scintigraphy in subjects with and without symptoms of dry mouth and/or eyes, and in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:326-33, <http://dx.doi.org/10.3109/03009749409099282>.
 26. Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H, Bergem HO, Jensen JL, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: Salivary gland function and clinical oral finding. *Oral Dis.* 1999;5:128-38, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.1999.tb00077.x>.
 27. Márton K, Boros I, Varga G, Zelles T, Fejérdy P, Zeher M, et al. Evaluation of palatal saliva flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2006;12:480-6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01224.x>.
 28. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: Non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009603, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009603.pub3>.
 29. Flink H, Tegelberg Å, Lagerlöf F. Influence of the time of measurement of unstimulated human whole saliva on the diagnosis of hyposalivation. *Arch Oral Biol.* 2005;50:553-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.10.015>.
 30. Sreebny L, Bánóczy J, Baum B, Al E. Saliva. Its role in health and disease. Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE). *Int Dent J.* 1992;42:287-304.
 31. Sreebny L, Yu A, Green A, Valdin A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1992;15:900-4, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.15.7.900>.
 32. Sreebny L. Saliva in health and disease: An appraisal and update. *Int Dent J.* 2000;50:140-61, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1875-595x.2000.tb00554.x>.
 33. Sreebny L, Valdin A. Xerostomia. A neglected symptom. *Arch Intern Med.* 1987;147:1333-7, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.147.7.1333>.
 34. Sreebny L, Zhu W. The use of whole saliva in the differential diagnosis of Sjögren's syndrome. *Adv Dent Res.* 1996;10:17-24, <http://dx.doi.org/10.1177/08959374960100010201>.
 35. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res.* 1987;66(Spec No):648-53, <http://dx.doi.org/10.1177/00220345870660S107>.
 36. Priya Y, Prathibha KM. Methods of collection of saliva-A review. *Int J Oral Health Dent.* 2017;3:149-53, <http://dx.doi.org/10.18231/2395-499X.2017.0032>.
 37. López-Pintor RM, Casañas E, González-Serrano J, Serrano J, Ramírez L, de Arriba L, et al. Xerostomia, hyposalivation, and salivary flow in diabetes patients. *J Diabetes Res.* 2016;2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4372852>, 437285243728616.
 38. Mumcu G, Biçakçıl M, Yılmaz N, Ozay H, Karaçaylı U, Cimilli H, et al. Salivary and serum B-cell activating factor (BAFF) levels after hydroxychloroquine treatment in primary Sjögren's syndrome. *Oral Health Prev Dent [Internet].* 2013;11:229-34, <http://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a30172>.
 39. Negoro A, Umemoto M, Fujii M, Kakibuchi M, Terada T, Hashimoto N, et al. Taste function in Sjögren's syndrome patients with special reference to clinical tests. *Auris Nasus Larynx.* 2004;31:141-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2004.01.005>.
 40. Ohyama K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, et al. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2015;21:224-31, <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12252>.
 41. Rhodus N, Dahmer L, Lindemann K, Rudney J, Mathur A, Bereuter J. s-IgA and cytokine levels in whole saliva of Sjögren's syndrome patients before and after oral pilocarpine hydrochloride administration: A pilot study. *Clin Oral Investig.* 1998;2:191-6, <http://dx.doi.org/10.1007/s007840050069>.
 42. Rhodus NL. Oral pilocarpine HCl stimulates labial (minor) salivary gland flow in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 1997;3:93-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.1997.tb00019.x>.
 43. Van den Berg I, Pijpe J, Vissink A. Salivary gland parameters and clinical data related to the underlying disorder in patients with persisting xerostomia. *Eur J Oral Sci.* 2007;115:97-102, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00432.x>.
 44. Van Nimwegen JF, van Ginkel MS, Arends S, Haacke EA, van der Vegt B, Sillevius Smitt-Kamminga N, et al. Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:818-25, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex495>.
 45. Vissink A, Kalk WWI, Mansour K, Spijkervet FKL, Bootsma H, Roodenburg JLN, et al. Comparison of lacrimal and salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:966-71, <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.129.9.966>.
 46. Baldini C, Giusti L, Ciregia F, da Valle Y, Giacomelli C, Donadio E, et al. Proteomic analysis of saliva: A unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2011;13:R194, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3523>.
 47. 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 [Internet].* 2015;17:146148, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0657-7>.
 48. Barbosa EC, Lindoso JBC, de Oliveira Conde NC, Passos LFS, Ribeiro SLE, Câmara J, et al. Oral manifestations and histopathology of minor salivary gland from patients with Sjögren's syndrome and its diagnosis in a public health system. *Rev Bras Odontol.* 2017;73:297, <https://doi.org/10.18363/rbo.v73n4.p.297>.
 49. Berman N, Dunham JS, Baker J, Vivino FB. Risk of cervical root and incisal caries in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66 Suppl 10:S1112-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2019.04.011>.
 50. Chaudhury NMA, Shirlaw P, Pramanik R, Carpenter GH, Proctor GB. Changes in saliva rheological properties and mucin glycosylation in dry mouth. *J Dent Res.* 2015;94:1660-7, <http://dx.doi.org/10.1177/0022034515609070>.
 51. Cornec D, Sarau A, Cochener B, Pers JO, Jousse-Joulin S, Renaudineau Y, et al. Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R74R747, <http://dx.doi.org/10.1186/ar4514>.
 52. Dos Anjos Corvo M, Eckley CA, Rizzo LV, Sardinha LR, Rodriguez TN, Bussoloti Filho I. Salivary transforming growth factor alpha in patients with Sjögren's syndrome and reflux laryngitis. *Braz J Otorhinolaryngol [Internet].* 2014;80:462-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.08.006>.
 53. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2012;31:105-12, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1789-z>.

54. Lee KA, Lee SH, Kim HR. Diagnostic and predictive evaluation using salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:165-72.
55. Bookman A, Caffery B, McComb RJ, Bailey D, Shen H, Cook R, et al. Documentation of significant non-serological differences between Primary Sjogren's Syndrome (PSS) and SICCA. *J Rheumatol.* 2010;37:1281-2.
56. Busamia B, Gobbi C, Demarchi M, Albiero E, Finkelberg A. Correlación de hallazgos serológicos y compuestos orgánicos en saliva en el síndrome de Sjögren. *Rev Argent Reum.* 2012;23:40-4.
57. Dos Anjos Corvo M, Eckley C, Liquidato B, Castilho G, de Arruda C. pH salivary analysis of subjects suffering from Sjögren's syndrome and laryngopharyngeal reflux. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78:81-6, <http://dx.doi.org/10.1590/s1808-86942012000100013>.
58. Giovelli RA, Santos MCS, Serrano ÉV, Valim V. Clinical characteristics and biopsy accuracy in suspected cases of Sjögren's syndrome referred to labial salivary gland biopsy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:30307, <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0482-9>.
59. Kang EH, Lee YJ, Hyon JY, Yun PY, Song YW. Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-Sjögren sicca in terms of TNF- α levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:970-6.