

ORIGINAL

Características operativas de la ecografía en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren



D. Guavita-Navarro^{a,*}, C. Ibáñez^b, J. Cajamarca-Barón^a, D.E. Avendaño Rodríguez^c, J.L. Torres-Castiblanco^c, A.B. Villamizar Barahona^c, H.D. Burbano Burbano^c, A. Escobar Trujillo^a, J.F. Polo^d y A. Rojas-Villarraga^b

^a Departamento de Reumatología, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^b Vicerrectoría de investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^d Departamento de Patología, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

Recibido el 22 de febrero de 2022; aceptado el 1 de junio de 2022

Disponible en Internet el 25 de junio de 2022

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Sjögren;
Ultrasonografía;
Diagnóstico
imagenológico;
Sensibilidad y
especificidad

Resumen

Antecedentes y objetivo: Determinar las características operativas de la ecografía de glándula salival (EGS) en el diagnóstico del síndrome de Sjögren (SS) en una población de pacientes colombianos con síntomas secos.

Materiales y métodos: Estudio de pruebas diagnósticas en pacientes con síntomas secos que asistieron a la consulta de reumatología (2018-2020). Se obtuvieron datos sociodemográficos y clínicos a través de una encuesta, pruebas paraclínicas, oftalmológicas, biopsia de glándula salival menor, flujo salival no estimulado y EGS (puntuación 0-6 basada en De Vita). Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) (Stata 15®). Se desarrolló la curva de características operativas del receptor (COR).

Resultados: Se incluyó a 102 pacientes (34 con SS y 68 sin SS), edad media $\pm$ desviación estándar de $55,69 \pm 11,93$ años, 94% mujeres. La ecografía positiva (puntuación de 2 o más) fue más frecuente en el grupo de SS, (70,6% vs. 22,1%, $p < 0,0001$). La sensibilidad fue igual para el grado 2 y 3 (70,59%), con una especificidad mayor (89,71%) para el grado 3 (VPP 77,42% VPN 85,92). La curva COR a partir de la sumatoria de las glándulas por medio de ecografía, fue mejor que las de las glándulas independientes. La curva COR de la ecografía presentó una mayor área bajo la curva (0,72 [0,61-0,82]) que la del análisis histológico (puntuación por focos) (0,68 [0,59-0,78]), $p = 0,0252$.

Conclusión: La EGS es un método útil y confiable para la clasificación del SS. Se podría plantear su uso futuro dentro de los criterios clasificatorios del SS.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SERAM.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dianakt08@hotmail.com (D. Guavita-Navarro).

KEYWORDS

Sjogren's syndrome;
 Ultrasonography;
 Diagnostic imaging;
 Sensitivity and
 specificity

Operational characteristics of ultrasound in the diagnosis of Sjögren's syndrome**Abstract**

Background and objective: To determine the operational characteristics of salivary gland ultrasound (SGU) in the diagnosis of Sjögren's syndrome (SS) in a population of colombian patients with dry symptoms.

Materials and methods: Study of diagnostic tests in patients with dry symptoms who consecutively attended the rheumatology consultation (2018-2020). Sociodemographic and clinical data were obtained through a survey, paraclinical and ophthalmological tests, minor salivary gland biopsy, unstimulated salivary flow and SGU (score 0-6 based on De Vita) were done. Sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values (Stata 15[®]) were calculated. The receiver operating characteristics (ROC) curve was developed.

Results: 102 patients were included (34 SS and 68 non-SS), mean age 55.69 ($\pm$ 11.93) years, 94% women. Positive ultrasound (score of 2 or more) was more frequent in the SS group, (70.6% vs. 22.1%, $P < .0001$). The sensitivity was the same for grade 2 and 3 (70.59%), with a higher specificity (89.71%) for grade 3 (PPV 77.42% NPV 85.92). The ROC curve from the sum of the glands by means of ultrasound was better than those of the independent glands. The ROC curve of the ultrasound presented a greater area under the curve (0.72 [0.61-0.82]) than that of the histological analysis (focus score) (0.68 [0.59-0.78]), $P = .0252$.

Conclusion: Salivary gland ultrasound is a useful and reliable method for the classification of SS. Its use could be considered in the future within the SS classification criteria.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SERAM.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que causa inflamación (por infiltración linfoplasmocitaria) en las glándulas exocrinas, especialmente las glándulas lacrimales y salivares. Su etiología es desconocida, hasta la fecha; se sugiere que la exposición a factores ambientales específicos en individuos susceptibles puede desempeñar un papel crucial, llevando a la desregulación del sistema inmunológico y aparición de la enfermedad^{1,2}.

Afecta principalmente a mujeres entre los 40 y 60 años, su prevalencia varía a nivel mundial, oscila en un rango que va desde el 0,05% hasta el 4,6%^{3,4}. Su principal presentación clínica es el síndrome seco (ojo seco [xerofthalmia], boca seca [xerostomía]), pero hasta en el 25% de los pacientes puede presentarse como una enfermedad autoinmune sistémica, encontrándose compromiso hematológico (leucocitopenia, anemia, trombocitopenia), pulmonar (enfermedad intersticial), renal (enfermedad tubular y glomerular), cutáneo, entre otros^{3,5}. Los principales objetivos para el acercamiento al diagnóstico del SS son: documentar el ojo seco, objetivar el compromiso de la glándula salival y comprobar la autoinmunidad^{6,7}. Con respecto al ojo seco, se utiliza la prueba de Schirmer, la cual mide la producción de lágrimas, mediante una tira, tomando como corte para definir ojo seco < 5 mm en 5 min. Adicionalmente, el análisis de daño de superficie corneal/conjuntival mediante tinciones (fluoresceína y verde lisamina) permite determinar el puntuación de superficie ocular comprometida, indicando ojo seco si el valor es mayor de 5. Para evaluar objetivamente el compromiso de la glándula salival se utiliza el flujo salival no estimulado (FSNE), que mide la cantidad de saliva producida entre 5 a 15 min, considerándose positiva

si la producción recolectada es menor a 0,1 ml/min. La identificación de autoanticuerpos, entre los que se encuentran principalmente anti-Ro (anti-SSA) y anti-LA (anti-SSB), o la biopsia de glándula salival menor (BGSM) con uno o más agregados (o focos) ≥ 50 linfocitos en áreas perivasculares o periductales (sialoadenitis focal linfocítica), permiten comprobar el componente autoinmune^{6,7}.

Actualmente los criterios utilizados para la clasificación del SS son los del American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR), desarrollados en pacientes con signos y síntomas indicativos de SS, los cuales contienen 5 ítems: 1) alteraciones en la BGSM (3 puntos); 2) positividad para anticuerpos anti-Ro (3 puntos); 3) FSNE menor o igual a 0,1 ml/min (1 punto); 4) tinciones oculares alteradas en al menos un ojo (1 punto), y 5) prueba de Schirmer alterada en al menos un ojo (1 punto)⁸; un valor mayor o igual a 4 indica SS. Los hallazgos histopatológicos en la BGSM son considerados el «estándar de oro», con una puntuación por focos mayor o igual a 1 (*focus score* en inglés); sin embargo, la toma y el procesamiento de la muestra, así como el análisis del tejido, deben ser adecuados para obtener resultados interpretables⁹. Generalmente, para el compromiso de los síntomas secos se utilizan lágrimas artificiales (xerofthalmia) o secretagogos (xerostomía). El uso de terapias inmunomoduladoras o inmunosupresoras, generalmente se limita a pacientes con enfermedad sistémica activa, teniendo en cuenta igualmente la severidad del compromiso de órgano¹⁰.

Dada la heterogeneidad de la presentación clínica y la falta de criterios diagnósticos universalmente aceptados, se hace complicado el diagnóstico del SS, por lo que se han evaluado otros métodos que permitan acercarse al diagnóstico de esta patología, entre estos se encuentran los

diferentes estudios de imagen: sialografía¹¹, gammagrafía¹², cintigrafía¹², resonancia magnética¹³ y ecografía¹⁴. Esta última es actualmente la herramienta más usada y estudiada, teniendo en cuenta las ventajas que ofrece como son la disponibilidad, la ausencia de radiación ionizante y la fácil reproducibilidad⁴.

Autores como de Vita et al.¹⁵, Salaffi et al.¹⁶, Theander y Mandl¹⁷ y el grupo de trabajo de OMERACT¹⁸ han desarrollado clasificaciones y puntuaciones para la evaluación del compromiso glandular salival a través de la ecografía. Uno de los trabajos con mayor aceptación es el de de Vita et al.¹⁵, quienes además de describir, desarrollaron una clasificación por ecografía a partir de la evaluación de las glándulas parótidas y submandibulares en los pacientes con SS, con puntuación en un rango de 0 a 6, considerándose patológica mayor de 2 puntos, con sensibilidad del 66%, especificidad del 98%, valor predictivo positivo (VPP) del 97% y valor predictivo negativo (VPN) del 77%. A nivel de la población latinoamericana, son pocos los estudios^{19–22} que evalúan la ecografía como herramienta diagnóstica en el síndrome seco, por lo que decidimos llevar a cabo este trabajo, que tiene como objetivo determinar las características operativas de la ecografía en el diagnóstico del SS en una población de pacientes colombianos con síntomas secos.

Material y métodos

Diseño y población

Llevamos a cabo un estudio de pruebas diagnósticas, de tipo prospectivo, para la determinación de las características operativas de la ecografía de glándula salival en pacientes con síntomas secos que asistieron a la consulta de reumatología de un centro especializado en Bogotá, Colombia, en el periodo comprendido entre octubre del 2018 y marzo del 2020. El estudio fue aprobado por el comité de ética del centro de referencia. Todos los pacientes fueron informados sobre el estudio y firmaron el consentimiento informado. Los datos fueron anonimizados para mantener la privacidad de los pacientes.

Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta: síntomas secos con al menos una pregunta positiva de las contempladas como puerta de entrada en los criterios de ACR/EULAR⁸ y mayores de 18 años. Los criterios de exclusión fueron: antecedente de cirugía ocular u oral, exposición a radioterapia de cabeza o cuello, o antecedente de cirugía previa de glándulas salivales mayores.

Luego de verificar los criterios de inclusión y exclusión, los individuos se incluyeron de manera consecutiva y a través de una encuesta con cuestionario estructurado, se obtuvieron datos sociodemográficos, antecedentes generales, exposición a tóxicos y familiares. Adicionalmente, se obtuvieron de la historia clínica datos paraclínicos de enfermedades infecciosas, metabólicas (glucemia, perfil lipídico y TSH) y anticuerpos. A los individuos de quienes no se disponía de esos datos en el último mes, se les realizaron las pruebas serológicas el mismo día de la inclusión. Además, el reumatólogo experto evaluó el FSNE y el mismo día se realizó una BGSM, la cual se calificó de acuerdo con la puntuación por focos por lectura de un patólogo experto.

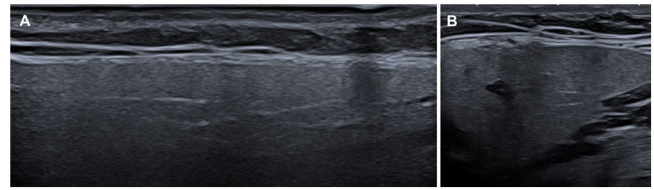


Figura 1 A) Ecografía de glándula parótida normal (grado 0) en un corte longitudinal con contornos bien definidos. No se observan áreas hipoeoicas, calcificaciones ni bandas parenquimatosas. B) Ecografía normal de glándula submandibular (grado 0) en un corte axial de ecogenicidad homogénea, no se observan áreas hipoeoicas ni calcificaciones.

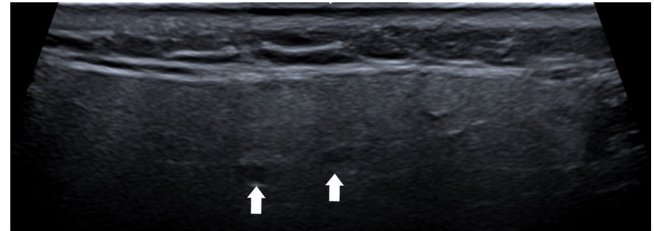


Figura 2 Ecografía de la glándula parótida con compromiso de grado 1. Cambios mínimos, leve alteración de la ecogenicidad del parénquima parotídeo y pequeñas áreas hipoeoicas (flechas) sin bandas ecogénicas.

Por parte del Servicio de Oftalmología, se realizó la prueba de Schirmer, así como la puntuación de tinción ocular o la puntuación de van Bijsterveld para la evaluación del criterio de xerofthalmia. Con los resultados de las pruebas realizadas, se revisó el cumplimiento de los criterios diagnósticos de SS primario propuestos por la ACR/EULAR 2016⁸, el cual se tomó como patrón de oro, estableciéndose el diagnóstico una puntuación ≥ 4 puntos.

Valoración por ecografía

A todos los pacientes se les realizó una ecografía de glándula salival mayor (parótida y submandibular de manera bilateral) por parte de un radiólogo experto, el mismo día de la inclusión y antes de la realización de la BGSM. Se utilizó un equipo de ecografía ToshibaTM Xario 200 (Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japón) con transductor lineal de alta frecuencia 10 MHz, de 4 cm de longitud. El examen se realizó con el paciente en decúbito supino con posición del cuello en extensión y rotación hacia al lado contralateral a evaluar. Se evaluaron las glándulas parótidas en el plano longitudinal y transversal y las glándulas submandibulares se evaluaron en el plano longitudinal.

La clasificación del compromiso glandular se realizó según el sistema de puntuación descrito por de Vita¹⁵:

- Grado 0: homogénea (fig. 1).
- Grado 1: Pequeñas áreas hipoeoicas sin bandas ecogénicas (fig. 2).
- Grado 2: múltiples áreas hipoeoicas de tamaños variables y dispersas en el parénquima o presencia de imágenes lineales múltiples o puntiformes sin sombra acústica.

- Grado 3: lesiones grandes hipoecoicas o confluentes o lesiones lineales o quísticas o áreas de calcificaciones.

La puntuación máxima es 6 y se obtiene por la sumatoria del mayor grado de cada par de glándulas parótidas y submandibulares. De tal modo que, si en el par de glándulas homónimas (p. ej., parótidas) hay discordancia (p. ej., derecha grado 3, izquierda grado 2), se utiliza el máximo grado del par (en este ejemplo 3), para ser sumado, con el grado máximo obtenido entre las 2 glándulas restantes (p. ej., submandibulares) y se obtiene así la puntuación total. La puntuación que se considera positiva para el SS es mayor o igual a 2.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el software STATA versión 15[®]. Las variables cuantitativas se describieron en medidas de tendencia central y dispersión y las cualitativas, en frecuencia absoluta y relativa. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN, teniendo en cuenta a los criterios clasificatorios del SS⁸ como el estándar de oro. La relación entre variables categóricas se evaluó mediante la prueba de la χ^2 al cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Se usó la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$. Con el objetivo de encontrar un indicador general de eficacia para la ecografía, se desarrolló la curva de características operativas del receptor (COR), conocida como ROC (de su nombre en inglés: *receiver operating characteristic curve*).

Resultados

Se incluyó a 102 pacientes que asistieron a la consulta durante el período de inclusión, a quienes se les realizó la ecografía de glándula salival y los demás procedimientos del estudio. De acuerdo con los criterios ACR/EULAR⁸ para SS y consenso clínico, 34 pacientes tuvieron diagnóstico de SS y 68 no cumplieron los criterios. Del total de pacientes, 76 (74,51%) se encontraban en edades entre los 41 y 65 años, con un promedio de edad de $55,69 \pm 11,93$ años; la mayoría de los pacientes ($n = 96$, 94,12%) fueron mujeres. En resumen, los pacientes con SS tuvieron mayor frecuencia de hipotiroidismo (con tendencia a la significación estadística sin alcanzarla), más antecedentes de neoplasias y, a su vez, menor exposición al tabaco en comparación con los no SS (estas 2 últimas diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,05$). No hubo diferencias en la frecuencia de otros antecedentes médicos según se muestra en la [tabla 1](#), así como tampoco en la presentación de nefropatía, neuropatía y otras comorbilidades ($p > 0,05$). En el grupo de pacientes con SS, el 33% ($n = 11$) presentó poliautoinmunidad (al menos otra enfermedad autoinmune adicional confirmada) y en el grupo sin SS, el 17,9% ($n = 12$) tenía alguna enfermedad autoinmune diferente al SS. No hubo diferencias en la frecuencia de autoinmunidad familiar entre los 2 grupos. La duración de síntomas secos a nivel ocular y oral, así como del uso de sustitutos para lágrimas y la frecuencia para beber líquidos, no tuvieron diferencias entre los 2 grupos. Todos los criterios para SS fueron significativamente

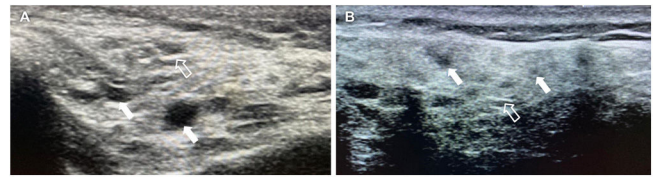


Figura 3 Ecografías de glándula salival mayor de pacientes incluidos en el estudio. A) Se aprecia una glándula parótida con compromiso de grado 3. Se observa ecogenicidad heterogénea del parénquima, con presencia de grandes áreas ovaladas hipoecoicas, algunas confluentes (flechas blancas gruesas). Adicionalmente se identifican algunas imágenes lineales ecogénicas en su interior (flecha blanca hueca). B) Se aprecia una glándula parótida con compromiso de grado 2 de acuerdo con la clasificación de de Vita, observándose ecogenicidad heterogénea del parénquima, con presencia de áreas ovaladas hipoecoicas de diferentes tamaños (flechas blancas gruesas). Se visibilizan algunas imágenes lineales ecogénicas en su interior (flecha blanca hueca).

Adaptado y modificado de Torres-Castiblanco et al.⁴, autoría propia, con permiso de Elsevier[®].

más frecuentemente positivos en el SS. Las características generales de los 2 grupos se encuentran en las [tablas 1 y 2](#). La ecografía positiva (puntuación de 2 o más) ([fig. 3](#)) fue más frecuente en el grupo de SS, con diferencia significativa (70,6% vs. 22,1%, valor $p < 0,0001$) y la puntuación de 0 fue más frecuente en el grupo sin SS.

Las características operativas de la ecografía se determinaron de acuerdo con los diferentes grados de compromiso glandular según la clasificación de de Vita et al.¹⁵ y los criterios clasificatorios para SS (ACR/EULAR)⁸ preestablecidos como patrón de oro. En la [tabla 3](#) se describen los valores de sensibilidad y especificidad encontrados para cada uno de los grados. Si bien en la clasificación de de Vita, el punto de corte para discriminar pacientes con SS de aquellos sin SS es la puntuación de 2, la sensibilidad fue igual con la puntuación de 3, encontrando una menor proporción de falsos positivos con esta puntuación. El VPP y VPN para la puntuación de 2 fueron del 61,54 y el 84,13%, respectivamente. En el caso de la puntuación 3, el VPP fue del 77,42% y el VPN fue del 85,92%.

En las curvas COR se construyeron 3 escenarios ([tabla 4](#)). La [figura 4](#) muestra el primer escenario con la curva COR entre la sumatoria de las puntuaciones de ecografía y la puntuación por cada glándula, observándose una diferencia significativa entre las áreas ($p = 0,0195$). Se puede observar que la curva COR que ofrece el diagnóstico a partir de la sumatoria de las glándulas por medio de ecografía es mejor que las de las glándulas independientes. Se resalta que las glándulas parótidas tienen una mayor área bajo la curva COR que aquellas submandibulares. La [figura 5](#) muestra el segundo escenario, con la curva COR entre la ecografía, FSNE y anti-Ro, observándose una mínima diferencia entre las áreas ($p = 0,0976$). Aunque la diferencia entre las áreas es pequeña, puede observarse que la curva COR que ofrece el diagnóstico a partir de anti-Ro, tiene una mejor área que las que ofrecen la ecografía y el FSNE. El tercer escenario se observa en la [figura 6](#), con la curva COR entre la ecografía, FSNE, anti-Ro y la puntuación por focos de la BGSM, observándose una diferencia significativa entre las áreas (p

Tabla 1 Características generales de los pacientes

Característica	SS (N = 34)	Sin SS (N = 68)	Valor de p
Sociodemográficas			
Sexo (femenino), n (%)	33 (97,06)	63 (92,65)	0,661
Edad en años, mediana (RIC)	58 (52-63)	55 (47,5-62)	0,288
Grupos de edad			0,768
18 a 40 años	6 (8,82)	2 (5,88)	
41 a 65 años	49 (72,06)	27 (79,41)	
Mayor de 65 años	13 (19,12)	5 (14,71)	
Ocupación, n (%)			0,449
Hogar	15/30 (50)	31/62 (50)	
Cesante	4/30 (13,33)	2/62 (3,23)	
Oficios manuales	4/30 (13,33)	8/62 (12,90)	
Oficina e intelectuales	1/30 (3,33)	3/62 (4,84)	
Otros	6/30 (20)	18/62 (29,03)	
Estrato socioeconómico, n (%)^a			0,654
1	7/32 (21,88)	13/66 (19,70)	
2	15/32 (46,88)	38/66 (57,58)	
3	9/32 (28,13)	12/66 (18,18)	
4	1/32 (3,13)	3/66 (4,55)	
Manifestaciones clínicas, n (%)			
Sequedad en ojos > 3 meses	28/32 (87,50)	57/67 (85,07)	1,000
Sensación de arena en los ojos	26/32 (81,25)	56/67 (83,58)	0,781
Uso de sustitutos para lágrimas > 3 veces al día	23/32 (71,88)	36 (53,73)	0,125
Sensación de boca seca > 3 meses	29/32 (90,63)	57/67 (85,07)	0,539
Beber con frecuencia líquidos para ayudar a tragar alimentos secos	27/32 (84,38)	45/67 (67,16)	0,093
Parotidomegalia actual	2/32 (6,25)	1/67 (1,49)	0,243
Parotidomegalia previa	2/31 (6,45)	3/67 (4,48)	0,650
Compromiso articular	18/31 (58,06)	48/67 (71,64)	0,247
Poliautoinmunidad ^b	11/33 (33,33)	12/67 (17,91)	0,128
AR	5/32 (15,63)	9/67 (13,43)	0,765
LES	3/32 (9,38)	1/67 (1,49)	0,098
EAT	0	1 (1,49)	
SSC	1/32 (3,13)	2/67 (2,99)	1,000
Antecedentes generales, n (%)			
Familiar con SS	3/32 (9,38)	4/67 (5,97)	0,678
Autoinmunidad familiar ^c	12/32 (37,50)	20/67 (29,85)	0,495
Diabetes	3/32 (9,38)	3/67 (4,48)	0,385
Hipotiroidismo	13/32 (40,63)	16/67 (23,88)	0,086
Neoplasia	6/31 (19,35)	3/67 (4,48)	0,026
Hipertensión	6/32 (18,75)	20/67 (29,85)	0,330
Enfermedad cardio-cerebrovascular	0	4 (5,88)	
Dislipidemia	1 (2,94)	2 (2,94)	1,000
Osteoartrosis	1 (2,94)	4 (5,88)	0,662
Exposición a tóxicos, n (%)			
Tabaquismo	3/32 (9,38)	27/67 (40,30)	0,002
Consumo de café	25/32 (78,13)	53/67 (79,10)	1,000
Solventes	3/32 (9,38)	12/67 (17,91)	0,374
Tintura de cabello	17/32 (53,13)	41/67 (61,19)	0,515

AR: artritis reumatoide; EAT: enfermedad autoinmune tiroidea; LES: lupus eritematoso sistémico; RIC: rango intercuartílico; SS: síndrome de Sjögren; SSC: esclerosis sistémica.

^a De acuerdo con la clasificación nacional, a menor grado, menor ingreso socioeconómico.

^b Presencia de al menos una enfermedad autoinmune adicional confirmada en el grupo de SS y en el grupo sin SS, presencia de al menos una autoinmune.

^c Definido como al menos un familiar en primer grado con enfermedad autoinmune confirmada.

Tabla 2 Características de tratamiento, laboratorio, ecográficas y criterios para síndrome de Sjögren

Característica	SS (N = 34)	Sin SS (N = 68)	Valor de p
Antecedentes farmacológicos, n (%)			
Antihipertensivos	8 (23,53)	8 (23,53)	0,363
Fármacos SNC	8 (23,53)	8 (23,53)	1,000
Levotiroxina	4 (11,76)	8 (11,76)	0,090
Hipolipemiantes/hipoglucemiantes	12 (35,29)	13 (19,12)	0,090
Pilocarpina	4 (11,76)	8 (11,76)	1,000
FARME actuales o previos ^a	4 (11,76)	2 (2,94)	0,094
Metotrexato	13/32 (40,63)	16/67 (23,88)	0,102
Azatioprina	6 (17,65)	11 (16,18)	1,000
Antimalárico	2 (5,88)	2 (2,94)	0,599
Sulfasalazina	5 (14,71)	3 (4,41)	0,113
FARME biológicos	1 (2,94)	2 (2,94)	1,000
Prednisona	3/31 (9,68)	2/67 (2,99)	0,322
Prednisona	11/31 (35,48)	17/67 (25,37)	0,341
Pruebas de laboratorio, n (%)			
Anti-LA	10/29 (34,48)*	3/63 (4,76)	0,000*
ANA	30/33 (90,91)	42/64 (65,63)	0,007*
Factor reumatoide	14/34 (41,18)	16/64 (25)	0,112
Linfopenia < 1.500	2/6 (33,33)	6/12 (50)	0,638
Glucemia anormal	3/31 (9,68)	9/64 (14,06)	0,745
Valor glucemia (mg/dl), mediana (RIC)	89 (77-96)	84 (75-94)	0,484
TSH anormal	4/31 (12,9)	0	0,011*
Valor TSH (μ UI/m), mediana (RIC)	2,1 (0,99-3,4)	(1,1-2,3)	0,321
Hallazgos en ecografía			
Ecografía positiva (puntuación 2 o mayor según de Vita), n (%)	24 (70,6)	15 (22,1)	0,000
Puntuación sumatoria ecografía, n (%)			
Puntuación 0	7 (20,59)	45 (66,18)	0,000
Puntuación 1	3 (8,82)	8 (11,76)	0,748
Puntuación 2	0	8 (11,76)	0,049
Puntuación 3	8 (23,53)	3 (4,41)	0,006
Puntuación 4	4 (11,76)	0	0,011
Puntuación 5	2 (5,88)	2 (2,94)	0,599
Puntuación 6	10 (29,41)	2 (2,94)	0,000
Criterios para SS, n (%)			
Biopsia positiva (puntuación por focos ≥ 1)	12 (35,3)	2 (2,9)	0,000*
Anti-Ro	26/33 (78,79)	3/65 (4,62)	0,000*
Flujo salival alterado	25 (73,5)	14 (20,6)	0,000*
Test de Schirmer positivo	25 (73,5)	28 (41,2)	0,002
Tinciones oculares positivas	13 (38,2)	6 (8,8)	0,0003

ANA: anticuerpos antinucleares; FARME: fármacos modificadores de la enfermedad; RIC: rango intercuartílico; SNC: sistema nervioso central; TSH: hormona estimulante del tiroides.

^a FARME convencionales sintéticos.

= 0,0252). Se puede observar que la curva COR que ofrece el diagnóstico a partir de anti-Ro, es mejor que las de las demás mediciones. Se resalta que la curva de la ecografía tiene una mayor área bajo la curva COR que la de la puntuación por focos.

Discusión

En el presente estudio realizado en una población con síntomas secos, perteneciente a un centro hospitalario en Bogotá, Colombia, se encontró que la ecografía de glándulas salivales tiene un mejor rendimiento frente a la puntuación por focos, que se calcula en la BGSM, con un punto de corte

de 3 en la clasificación de de Vita¹⁵, a diferencia del originalmente propuesto de 2 para clasificar a los pacientes con SS. Adicionalmente se identificó que los pacientes con SS incluidos tenían más antecedentes de neoplasias, mayor frecuencia de hipotiroidismo y menor exposición al tabaco frente a quienes no tenían SS.

A lo largo del tiempo se han valorado diferentes métodos de imagen no invasivos como posibles herramientas diagnósticas del SS. La resonancia magnética de la glándula salival¹¹ es un método confiable que ofrece varias técnicas con y sin contraste, aunque su uso no es común. La gammagrafía salival¹² es otra técnica que incluso estuvo incluida en los criterios clasificatorios; no obstante, hoy en día, ya está en desuso. Por último, la ecografía²³ es una técnica de bajo

costo, no invasiva y sin emisión de radiación ionizante que se abre camino como herramienta diagnóstica en el SS. En diferentes estudios, ha demostrado no solo tener un buen rendimiento, sino que además se correlaciona bien con la BGSM, títulos de anti-Ro y flujo salival²⁴. En nuestro estudio, su rendimiento es equiparable al del FSNE y ligeramente inferior cuando se compara con la presencia de anti-Ro. Además, frente a la puntuación por focos, los resultados de la curva COR favorecen al uso de la ecografía. Los resultados del trabajo de Salaffi et al., quienes también usaron la clasificación de de Vita para la evaluación ecográfica, coinciden con los nuestros, en que el rendimiento de la ecografía es superior a la BGSM¹⁶.

Para este estudio usamos la clasificación de de Vita et al.¹⁵, que consiste en una evaluación de las glándulas salivales mayores, con una puntuación en un rango de 0 a 6, considerándose patológica mayor de 2 puntos. No obstante, aunque en nuestro estudio fue más frecuente una puntuación de 2 en pacientes con SS, hubo un mejor rendimiento para clasificar a los pacientes con un corte de 3, lo que marca una diferencia con el estudio original.

Otra clasificación ecográfica es la de Salaffi et al.¹⁶, quienes puntúan la heterogeneidad de glándulas parótidas y submandibulares con un rango de 0 a 4. Salaffi et al. compararon la ecografía con la BGSM y demuestran, al igual que nosotros, que tiene un mejor desempeño, pero el estudio histopatológico se graduó por medio de Chisholm y Mason, el cual no está incluido en los criterios clasificatorios actuales de SS y tiene limitaciones conocidas con respecto a la puntuación por focos, como la sobrestimación de los focos⁹. Theander y Mandl¹⁷ también realizan una clasificación con una puntuación que va de 0 a 3, evaluando la heterogeneidad glandular. Hallazgos por encima de 2 puntos se consideraron patológicos, con una sensibilidad de 52% y una especificidad del 98%. En el 2019, el grupo OMERACT¹⁸ (del inglés, subtask force of the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) desarrolla una puntuación de 4 grados, a partir

Tabla 3 Niveles de sensibilidad y especificidad para las diferentes puntuaciones de compromiso glandular por ecografía

Puntuación ecografía según de Vita et al.	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
0	100	0
1	79,41	66,18
2	70,59	77,94
3	70,59	89,71
4	47,06	94,12
5	35,29	94,12
6	29,41	97,06

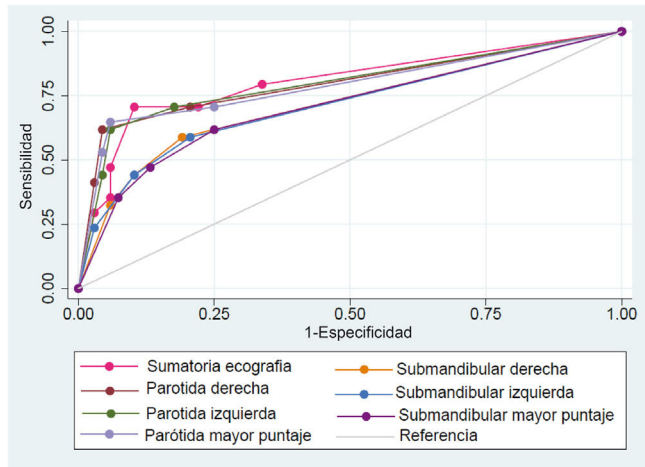


Figura 4 Curva COR utilizando únicamente ecografía de glándula salival mayor. Rinden mejor las glándulas parótidas y la sumatoria total de glándulas frente a las glándulas submandibulares.

Tabla 4 Valores de la curva de características operativas del receptor (COR) utilizando la ecografía en diferentes escenarios en pacientes con síntomas secos para la clasificación de síndrome de Sjögren

Prueba diagnóstica	Área bajo la curva COR	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%
Escenario curva 1. Obs: 102 $\chi^2 = 15,10$, $p = 0,0195$			
Sumatoria ecografía ^a	0,8047	0,0484	0,70991-0,89952
Parótida derecha	0,7980	0,0480	0,70384-0,89219
Parótida izquierda	0,7978	0,0470	0,70570-0,88989
Submandibular derecha	0,7141	0,0505	0,61518-0,81302
Submandibular izquierda	0,7119	0,0510	0,61191-0,81197
Parótida con mayor puntuación	0,7894	0,0497	0,69198-0,88674
Submandibular con mayor puntuación	0,7078	0,0520	0,60594-0,80972
Escenario curva 2. Obs: 94 $\chi^2 = 4,65$, $p = 0,0976$			
Ecografía clasificación según de Vita et al.	0,7276	0,0502	0,62925-0,82595
Flujo salival no estimulado	0,7760	0,0464	0,68503-0,86694
Anti-Ro	0,8633	0,0405	0,78392-0,94265
Escenario curva 3. Obs: 89 $\chi^2 = 9,33$, $p = 0,0252$			
Ecografía clasificación según de Vita et al.	0,7204	0,0534	0,61574-0,82512
Flujo salival no estimulado alterado	0,7575	0,0506	0,65824-0,85669
Anti-Ro	0,8832	0,0405	0,80385-0,96258
Puntuación por focos en glándula salival menor	0,6876	0,0495	0,59057-0,78458

^a Sumatoria ecografía = mayor puntuación de las parótidas + mayor puntuación de las submandibulares.

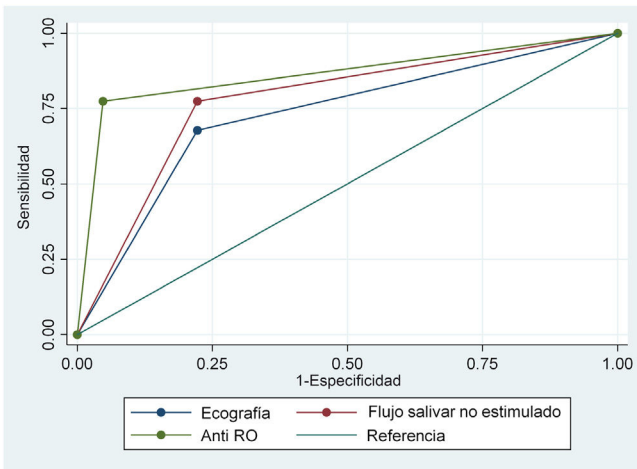


Figura 5 Curva COR involucrando ecografía de glándula salival mayor, anti-Ro y flujo salival. Mejor rendimiento del anti-Ro y el flujo salival, los cuales se encuentran dentro de los criterios para SS. La ecografía alcanza un 72% de área bajo la curva.

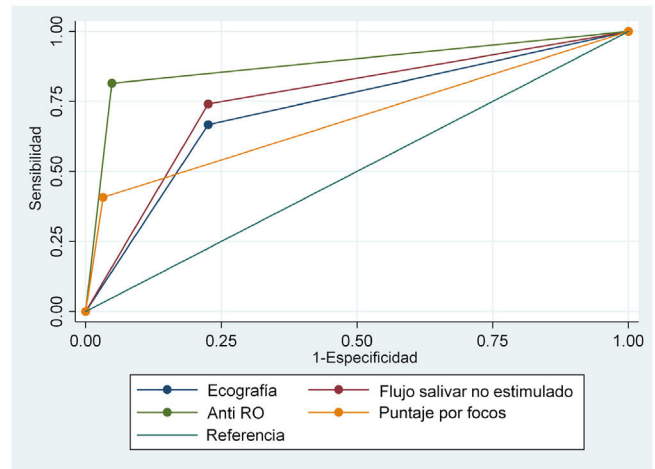


Figura 6 Curva COR involucrando las 4 pruebas (anti-Ro, flujo salival, puntuación por focos y ecografía de glándula salival mayor). En esta población específica tuvo mejor rendimiento la ecografía que la puntuación por focos, con mayor área bajo la curva.

de videos aportados por reumatólogos a nivel mundial con una muy buena confiabilidad intra e interlector.

Es natural que el lector se pregunte acerca de la elección de la puntuación de de Vita y no la de OMERACT, teniendo en cuenta que es la más reciente. Para el momento en que se desarrolló el protocolo del presente estudio, no se había publicado el trabajo de OMERACT. Ahora bien, no por ser el más actual es superior. Zabotti et al.²⁵ compararon las 2 clasificaciones evidenciando que la confiabilidad intraobservador de los 2 sistemas de puntuación es muy buena y no encuentra diferencias significativas entre los ecografistas aun teniendo diferentes niveles de experiencia. En el estudio de Zandonella Callegher et al.²⁶, aunque no era el objetivo principal del estudio, se demuestra que no hay diferencia entre los 2 sistemas de puntuación para la identificación de diferentes fenotipos del SS.

Al Tabaa et al.²⁷ llevan a cabo un estudio en donde incluyen pacientes con síndrome seco, con un grupo que cumple criterios para SS y otro que no. Al realizar la ecografía de glándula salival y calificarla con la puntuación de OMERACT, se encontró que era significativamente anormal en pacientes con el diagnóstico de SS vs. los que no lo tienen, con 51% vs. 8% para una puntuación de 2 y 43% vs. 3% para una puntuación de > 3, respectivamente. Estos resultados coinciden con los nuestros, en donde el 70,6% de los pacientes con ecografía positiva cumplían los criterios EULAR de SS. En el trabajo de Al Tabaa et al.²⁷ se encontró una alta concordancia (83%) de los hallazgos ecográficos frente a la puntuación por focos, no siendo similares a nuestros resultados.

En el 2009, Milic et al.²⁸ llevaron a cabo un trabajo con el fin de evaluar la puntuación ecográfica propuesta por Hoyer, frente a la gammagrafía y la BGSM, encontrando una sensibilidad de la ecografía del 87,1% y una especificidad de 90,8%. Años más tarde, en el 2012, Milic et al.²⁹ prueban la precisión diagnóstica de los criterios clasificatorios de SS reemplazando la sialogammagrafía por la ecografía, calificándola de acuerdo con la puntuación de Salaffi. El área bajo la curva de la ecografía (0,99) fue similar la de

la sialogammagrafía (0,98) y la de la BGSM (0,97), convirtiéndose en un método diagnóstico que puede reemplazar la sialogammagrafía, con una confiabilidad comparable a la de la BGSM.

En Latinoamérica son escasos los trabajos sobre ecografía. Busamia et al.²⁰, en 2016, evaluaron los cambios ecográficos para el diagnóstico de SS por medio de la puntuación de Chikui. Además de correlacionar hallazgos ecográficos con síntomas, como la severidad de la xerostomía, el agrandamiento de las glándulas salivales y la presencia de anticuerpos, se encontró una correspondencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) con la BGSM. La sensibilidad y la especificidad calculada en esta publicación para la ecografía fueron del 94,73 y el 73,33%, respectivamente. Estos resultados difieren de los encontrados en nuestro estudio, sin embargo, la clasificación usada es diferente.

Que la ecografía sea superior a la puntuación por focos nos plantea serios interrogantes frente a la evaluación de la BGSM y la posible inclusión de otras herramientas diagnósticas en los criterios clasificatorios. Además, aunque la puntuación por focos tiene una alta sensibilidad, la especificidad se puede ver comprometida, dado que podemos encontrar focos en otras condiciones no asociadas a SS, como infección por hepatitis C³⁰, inmunodeficiencias adquiridas³¹, cirrosis biliar primaria³¹, entre otras. Adicionalmente, es posible que este hallazgo se dé por los criterios estrictos de Fischer para BGSM, aplicados en este estudio⁹.

El presente estudio tiene varias limitaciones, dentro de las cuales se encuentra el método de evaluación ecográfica utilizado (de Vita et al.¹⁵), si bien ya se mencionó en los apartados anteriores, sus escasas diferencias con la clasificación que emergió a partir del OMERACT¹⁸ y su uso en estudios recientes. Este estudio se realizó en un único centro de atención terciaria y es importante tenerlo en cuenta si se considera generalizar sus resultados a otro tipo de centros de atención de pacientes con síntomas secos; no obstante, es necesario resaltar que tanto el estudio histopatológico como el ecográfico requieren de este nivel de atención para

su realización e interpretación por el grado de experiencia en el grupo de enfermedad y radiología. En nuestro estudio realizamos la construcción de curvas COR teniendo en cuenta la ecografía y algunos de los criterios clasificatorios para SS (los que brindan mayor puntuación), sin realizar una combinación de ecografía junto con algunos de estos criterios, como sí lo realizaron Al Tabaa et al.²⁷. Sin embargo, resaltamos que el objetivo del presente estudio no era reemplazar con la ecografía alguno de los criterios ya contenidos dentro del set de criterios clasificatorios para SS y adicionalmente por el tamaño de la muestra no se consideró prudente la realización de este tipo de combinaciones.

En conclusión, nuestro trabajo muestra resultados interesantes sobre todo a nivel de Latinoamérica, en donde casi no hay estudios similares; no solo evidenciamos los buenos resultados de la ecografía, los cuales son comparables a la BGSM, pruebas de FSNE y anticuerpos, sino también exponemos las características operativas necesarias para obtener estos resultados. El producto de nuestra investigación invita a considerar la ecografía como una herramienta que pudiera ser aceptada en el futuro como parte de los criterios clasificatorios del SS, pero también, se debe considerar de relevancia clínica en situaciones en donde los resultados de la biopsia no son concluyentes.

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 del 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 2019.

Autoría

1. Responsable de la integridad del estudio: ARV.
2. Concepción del estudio: CI, JLTC, ABVB, HDBB, AET, JFP y ARV.
3. Diseño del estudio: CI, JLTC, ABVB, HDBB, AET, JFP y ARV.
4. Obtención de los datos: DGN, JCB, DEAR, JLTC, ABVB, HDBB, AET, JFP y ARV.
5. Análisis e interpretación de los datos: DGN, CI, JCB, HDBB, AET, JFP y ARV.
6. Tratamiento estadístico: CI y ARV.
7. Búsqueda bibliográfica: DGN, CI, JCB, DEAR, JLTC, ABVB, HDBB, AET, JFP y ARV.
8. Borrador del artículo: DGN, CI, JCB, DEAR, AET y ARV.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: DGN, CI, JCB, JLTC, AET y ARV.
10. La aprobación definitiva de la versión que se presenta: DGN, CI, JCB, DEAR, JLTC, ABVB, HDBB, AET, JFP y ARV.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

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

1. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: A systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022;22:9–25, <http://dx.doi.org/10.1007/S10238-021-00728-6>.
2. Cajamarca J, Guavita D, Buitrago J, Gallego L, Cubides H, Arredondo AM, et al. Síndrome de Sjögren y evaluación de la calidad de vida. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27:140–51, <http://dx.doi.org/10.1016/J.RCREU.2020.06.011>.
3. 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. *Reumatol Clin*. 2020;16:286–9, <http://dx.doi.org/10.1016/J.REUMA.2018.09.005>.
4. Torres-Castiblanco JL, Villamizar Barahona AB, Avendaño Rodríguez DE, Burbano Burbano HD, Escobar Trujillo A, Polo JF, et al. Ecografía de la glándula salival mayor en pacientes con síndrome seco: descripción de una cohorte colombiana, reporte preliminar. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27:31–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.023>.
5. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: Comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;38:S10–22.
6. Pijoan Moratalla CM, Blanco Cáceres BA, Revenga Martínez M, Loarce Martos J, Morell Hita JL. Síndrome de Sjögren. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2021;13:1694–701, <http://dx.doi.org/10.1016/J.MED.2021.03.029>.
7. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16047, <http://dx.doi.org/10.1038/NRDP.2016.47>.
8. 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. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:9–16, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210571>.
9. Peña Carvajalino LF, Correa Rodríguez J, Polo Nieto JF, Ibáñez CI, Escobar A, Rojas-Villarraga A. Concordancia diagnóstica del sistema de graduación Chisholm Mason y Focus Score en la sialoadenitis linfocítica focal como aproximación al síndrome de Sjögren. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27:22–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.06.003>.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, de Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:3–18, <http://dx.doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-216114>.
11. 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>.
12. Infante J, 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>.
13. Ren Y, De, 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.
 14. 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:e0182287, <http://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0182287>.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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>.
 18. An OMERACT ultrasound working group reliability exercise 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. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:967–73, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215024>.
 19. Nitsche A, Pérez Dávila A, Selemé G, Palmas M, Martins R, Bertome V. Ecografía de glándulas submandibulares y parótida en síndrome de Sjögren. Nuestra experiencia. *Rev Argent Reum.* 1996;7:5–9.
 20. Busamía B, Gobbi C, Albiero E, Rhysk K, Yorio M. Ecografías de alta resolución de glándulas salivales mayores como marcadores de diagnóstico no invasivo de Síndrome de Sjögren. *Acta Odont Venez.* 2016;54:1–11.
 21. Kimura-Hayama E, Ciales-Vera S, Azpeitia-Espinosa L, Pacheco-Molina C, Reyes E, Lima G, et al. Elastographic ultrasound: An additional image tool in Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:1293–300, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13292>.
 22. Gutierrez M, Hernandez-Diaz C, Ventura-Rios L, Saldarriaga-Rivera LM, Ruta S, Alva M, et al. How is the ultrasound in rheumatology used, implemented, and applied in Latin American centers? Results from a multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2893–900, <http://dx.doi.org/10.1007/S10067-016-3382-Y>.
 23. Devauchelle-Pensec V, Zabotti A, Carvajal-Alegria G, Filipovic N, Jousse-Joulin S, de Vita S. Salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: Opportunities and challenges. *Rheumatology (Oxford).* 2019;60:3522–7, <http://dx.doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ079>.
 24. Kim J, Lee H, Park S, Kim S, Choe J, Kim J. Salivary gland ultrasonography findings are associated with clinical, histological, and serologic features of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2018;00:1–8, <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2017.1374451>.
 25. Zabotti A, Zandonella Callegger S, Tullio A, Vukicevic A, Hecvar A, Milic V, et al. Salivary gland ultrasonography in Sjögren's syndrome: A European Multicenter Reliability Exercise for the HarmonicSS Project. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:581248, <http://dx.doi.org/10.3389/FMED.2020.581248>.
 26. Zandonella Callegger S, Zabotti A, Giovannini I, Treppo E, Quartuccio L, de Vita S. Normal-appearing salivary gland ultrasonography identifies a milder phenotype of primary Sjögren's syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:602354, <http://dx.doi.org/10.3389/FMED.2020.602354>.
 27. Al Tabaa O, Gouze H, Hamroun S, Bergé E, Belkhir R, Pavy S, et al. Normal salivary gland ultrasonography could rule out the diagnosis of Sjögren's syndrome in anti-SSA-negative patients with sicca syndrome. *RMD Open.* 2021;7:e001503, <http://dx.doi.org/10.1136/RMDOPEN-2020-001503>.
 28. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, et al. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjögren's syndrome: A comparison with scintigraphy and biopsy. *J Rheumatol.* 2009;36:1495–500, <http://dx.doi.org/10.3899/JRHEUM.081267>.
 29. Milic V, Petrovic R, Boricic I, Radunovic G, Marinkovic-Eric J, Jeremic P, et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1081–5, <http://dx.doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KER431>.
 30. Carrozzo M, Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7534–43, <http://dx.doi.org/10.3748/WJG.V20.I24.7534>.
 31. Nieto Sánchez Á, García Martínez de Bartolomé R. Enfermedades sistémicas que afectan a las glándulas salivares. *Semin La Fund Española Reumatol.* 2010;11:94–9, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SEMREU.2010.03.005>.