

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

***Evaluación ecográfica parotídea y submandibular de los
pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario***

Tesis doctoral

M. Isabel González Nieto

**Tesis doctoral: Evaluación ecográfica parotídea y submandibular de los
pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario**

Tesis presentada para optar al grado de Doctora

Doctoranda:

M. Isabel González Nieto

Directora:

Dra. Roser Solans Laqué

Tutor:

Dr. Albert Seva O'Callaghan

Año de depósito: 2023

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina.

Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

A mis padres

*Quisiera poseer la sabiduría
para poder marchar por el gran camino
sin temor a desviarme.*
道德經 (Tao Te Ching),
老子 (Lao Tse)

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis doctoral es el resultado del trabajo de investigación iniciado al terminar mi residencia de Medicina Interna en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona. Durante estos años han sido varias las personas que han sido testigos del trabajo y los esfuerzos que hemos tenido que realizar para que finalmente esta tesis pudiera salir adelante.

Gracias al tribunal por aceptar la valoración de esta tesis.

Gracias a la directora de esta tesis, la Dra. Roser Solans. Esta ha sido una carrera de fondo contra las adversidades que han ido apareciendo a lo largo del camino, pero no han podido con nosotras, incluso cuando parecía que no iba a salir adelante. Gracias por la confianza depositada en mí para la realización de este trabajo. Gracias por la paciencia y el tiempo empleado para que esta tesis cogiera la forma que tiene hoy día.

A los compañeros del servicio de Radiología y los administrativos, específicamente del área de Ecografía, indispensables para la realización de las ecografías de glándulas salivales que forman el núcleo de nuestro trabajo. Andrea, Marina y el Dr. Xavier Serres han sido parte fundamental para que este proyecto saliera adelante.

Gracias a los adjuntos del servicio de Medicina Interna, del área de Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes, y del servicio de Urgencias, que no han dudado en echarnos una mano cuando se la hemos solicitado, así como mis compañeras de HM Delfos, que de manera totalmente desinteresada acudieron cuando se las necesitaba.

Gracias a las pacientes y los controles, siempre dispuestos a participar en el estudio aun sabiendo que este podría no tener ningún tipo de repercusión directa sobre ellos mismos. Su solidaridad hacia los demás y su fe en nosotros invita a seguir creyendo en la medicina.

A todas aquellas personas que me han ayudado durante estos años, implicadas directa o indirectamente en esta tesis y que forman parte de ella.

A mis amigos, de diferentes lugares y en diferentes contextos, que me han escuchado y compartido conmigo las preocupaciones a lo largo de todo este tiempo: la mejor defensa de tesis es un buen ataque de tesis. Mención especial a Carmen y Paula, por estar siempre al pie del cañón.

Gracias a David, soporte fundamental, por su ayuda y apoyo en todos mis proyectos, especialmente en este.

Y gracias a mi familia; a los que ya no están, porque este momento les habría llenado de orgullo; a mi sobrina Martina, por ser la alegría de la casa; a mi hermana María, por seguir mostrando toda su fuerza y potencial a pesar de las adversidades; a mi hermano Gabriel, por convertirse en el pilar de nuestra familia, porque saber que él está ahí hace posible que yo esté aquí. Y a mis padres, que han hecho posible todo esto. Soy lo que ellos son y me han transmitido. Esta tesis es para vosotros.

ABREVIATURAS

ACR: *American College of Rheumatology.*

AECG: *American-European Consensus Group.*

AINEs: Antiinflamatorios no esteroides.

ANA: Anticuerpos antinucleares.

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

Anti-SSA: Anti-antígeno A relacionado con el síndrome de Sjögren.

Anti-SSB: Anti-antígeno B relacionado con el síndrome de Sjögren.

ARN: Ácido ribonucleico.

AUC-ROC: *Area under the receiver operating characteristic curve.*

BGSM: Biopsia de las glándulas salivales menores.

CBP: Colangitis biliar primaria.

DAP: Diámetro anteroposterior.

DCC: Diámetro craneocaudal.

DE: Desviación estándar.

DLL: Diámetro latero-lateral.

EM: Esclerosis múltiple.

EOC: Elastografía de ondas de corte.

ESSDAI: *EULAR Sjögren's syndrome disease activity index.*

ESSPRI: *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index.*

EULAR: *European League Against Rheumatism.*

¹⁸FDG: 18F-fluorodesoxiglucosa.

FR: Factor reumatoide.

HLA: Antígenos leucocitarios humanos.

IC: Intervalo de confianza.

IFN: Interferón.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

MALT: Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas

NIL: Neumonía intersticial linfoide.

NINE: Neumonitis intersticial no específica.

NIU: Neumonitis intersticial usual.

OMERACT: *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*.

OSS: Score de tinción ocular.

PA: Prolongación anterior.

PET/TC: Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

ROI: Regiones de interés.

SGUS: *Salivary gland ultrasound*.

SSp: Síndrome de Sjögren primario.

UWS: Flujo salival sin estimular.

VBS: Escala de van Bijsterveld.

VHC: Virus de la Hepatitis C.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios revisados del <i>American-European Consensus Group</i> de 2002	28
Tabla 2. Criterios aprobados por el <i>American College of Rheumatology</i> en 2012	29
Tabla 3. Criterios clasificatorios del <i>American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism</i> de 2016	30
Tabla 4. Dominios del índice ESSDAI y peso relativo	34
Tabla 5. Sistema de puntuación de DeVita <i>et al.</i>	37
Tabla 6. Sistema de puntuación según el score SGUS OMERACT	38
Tabla 7. Características de los pacientes y controles	74
Tabla 8. Estadísticas descriptivas y comparación de los parámetros de las glándulas salivales entre pacientes con SSp y los otros grupos	76
Tabla 9. Rendimiento diagnóstico de los parámetros SGUS para discriminar entre pacientes con SSp y pacientes <i>sicca</i>	78
Tabla 10. Estadísticas descriptivas y comparación del examen de ganglios linfáticos entre pacientes con SSp y los otros grupos	79
Tabla 11. Comparación de los hallazgos de SGUS entre pacientes con SSp según el score SGUS	81
Tabla 12. Comparación de las características demográficas, clínicas y serológicas de los pacientes con SSp según el score SGUS	84
Tabla 13. Precisión diagnóstica de los métodos de cribado para discriminar entre pacientes con SSp y pacientes <i>sicca</i>	86

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cuestionario que conforma el ESSPRI	33
Figura 2. Imágenes ecográficas de cuatro glándulas parótidas que ilustran el score SGUS OMERACT	65
Figura 3. Imagen representativa del patrón de vascularización por Doppler color	66
Figura 4. Imágenes representativas del elastograma mediante elastografía por ondas de corte	67
Figura 5. Medición de ganglio linfático intraparotídeo en su eje largo	68
Figura 6. Comparación de las áreas bajo la curva ROC para el diagnóstico del SSp de los diferentes criterios diagnósticos y el score SGUS	87

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUCCIÓN	17
1. 1. Historia y epidemiología	19
1. 2. Etiología y patogenia	20
1. 3. Manifestaciones clínicas	22
1. 3. 1. Manifestaciones glandulares	22
1. 3. 2. Manifestaciones extraglandulares	23
1. 4. Diagnóstico y clasificación	27
1. 5. Actividad de la enfermedad	32
1. 6. Técnicas de imagen	35
1. 6. 1. Ecografía convencional	36
1. 6. 2. Doppler color	39
1. 6. 3. Elastografía	40
1. 6. 4. Resonancia magnética nuclear	41
1. 6. 5. Tomografía por emisión de positrones	42
1. 7. Tratamiento	43
1. 7. 1. Tratamiento de la sequedad	43
1. 7. 2. Tratamiento del dolor	44
1. 7. 3. Tratamiento de las manifestaciones extraglandulares	45
1. 8. Pronóstico	46
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	49
3. HIPÓTESIS	53
4. OBJETIVOS	57
4. 1. Objetivo principal	59
4. 2. Objetivos secundarios	59
5. METODOLOGÍA	61
5. 1. Sujetos del estudio	63
5. 2. Ecografía de las glándulas salivales	63
5. 2. 1. Score de heterogeneidad	64
5. 2. 2. Tamaño de las glándulas salivales	65

5. 2. 3. Doppler color	66
5. 2. 4. Elastografía	67
5. 3. Ecografía de los ganglios linfáticos	68
5. 4. Variables	69
5. 4. 1. Variables clínicas	69
5. 4. 2. Exploraciones complementarias	69
5. 4. 3. Variables analíticas	70
5. 5. Análisis estadístico	70
6. RESULTADOS	71
6. 1. Sujetos del estudio	73
6. 2. Ecografía de las glándulas salivales	75
6. 3. Ecografía de los ganglios linfáticos	79
6. 4. Asociación entre el score SGUS y otros parámetros ecográficos	80
6. 5. Asociación entre el score SGUS y las características clínicas, histológicas y serológicas del SSp	83
6. 6. Rendimiento diagnóstico del score SGUS	85
7. DISCUSIÓN	89
8. CONCLUSIONES	99
9. LÍNEAS DE FUTURO	103
10. BIBLIOGRAFÍA	107
11. ANEXOS	119
11. 1. Póster 1	121

RESUMEN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de “síndrome *sicca*”, secundario a la afectación de las glándulas exocrinas. El SSp también puede causar diversas manifestaciones extraglandulares que pueden ser la primera manifestación de la enfermedad y condicionar su pronóstico. La ecografía de glándulas salivales (SGUS) es un procedimiento simple, no invasivo y fácilmente disponible que puede proporcionar información importante sobre las principales características de las glándulas salivales. Varios estudios recientes han evaluado la SGUS como herramienta para el diagnóstico del SSp, especialmente los scores de heterogeneidad del parénquima glandular, y cómo éstos se asocian con diferentes características del SSp.

El objetivo de este trabajo fue valorar la utilidad del score SGUS OMERACT (uno de los scores de consenso internacional más reciente) de heterogeneidad del parénquima glandular en el diagnóstico del SSp, así como identificar otros hallazgos ecográficos relevantes de las glándulas salivales mayores y los ganglios linfáticos adyacentes, que fueran útiles para diferenciar a los pacientes con SSp de aquellos afectados de síndrome seco-no Sjögren. Se evaluó a su vez la asociación entre este score de heterogeneidad del parénquima glandular y el resto de los parámetros ecográficos estudiados, así como su asociación con las características clínicas, histológicas y serológicas del SSp y se comparó su rendimiento diagnóstico.

Se incluyeron 53 pacientes con SSp de acuerdo a los criterios AECG de 2002, 30 pacientes con síndrome *sicca* sin criterios de SSp ni de otras enfermedades sistémicas autoinmunes, y 21 sujetos sanos. Las glándulas parótidas y submandibulares se examinaron mediante ecografía modo B, Doppler color y elastografía. Se evaluó la heterogeneidad del parénquima glandular mediante el score SGUS OMERACT, definiéndose una puntuación ≥ 2 como score positivo. Se consideraron los diámetros glandulares, el patrón de vascularización Doppler, la rigidez medida con elastografía de onda de corte, y el tamaño, la forma y el

número de los ganglios linfáticos adyacentes. Posteriormente, los pacientes con SSp se clasificaron en dos grupos según el score (positivo vs. negativo) y se compararon los hallazgos ecográficos, así como los datos demográficos, clínicos, histopatológicos y de laboratorio (incluida la determinación de anticuerpos monoespecíficos para Ro60 y Ro52) entre los dos grupos.

El score de heterogeneidad del parénquima glandular fue positivo en 32 pacientes con SSp (60,4%) frente a 6 pacientes *sicca* (20%, $p < 0,001$) y ningún sujeto sano ($p < 0,001$). Los pacientes con SSp presentaron además menor diámetro de las glándulas submandibulares en comparación con los demás grupos, y medidas mayores de las glándulas parótidas y mayor rigidez glandular en comparación únicamente con sujetos sanos. Los ganglios linfáticos fueron ligeramente más grandes en los pacientes con SSp, especialmente los intraparotídeos, sin características patológicas. El score SGUS positivo se asoció a su vez con diámetros submandibulares más pequeños. Respecto a las características del SSp, el score SGUS positivo se asoció con una mayor duración de la xeroftalmia ($p < 0,001$) y xerostomía ($p = 0,003$), con doble positividad para anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52 ($p = 0,004$) y con triple positividad para anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La ($p = 0,008$). El score SGUS presentó una sensibilidad del 60,4% y una especificidad del 80% para la clasificación del pSS en un contexto de síndrome *sicca*, con una curva AUC-ROC de 0,724.

Por tanto, el score SGUS OMERACT de heterogeneidad del parénquima glandular es un parámetro útil para el diagnóstico de SSp en un contexto de síndrome *sicca*. El score SGUS positivo se asocia con los diámetros de las glándulas submandibulares, la duración de los síntomas de sequedad y la serología específica del SSp. La precisión diagnóstica del SGUS es similar a la de otros ítems incluidos en el diagnóstico del SSp por lo que debería ser considerado una herramienta complementaria para el diagnóstico de esta entidad.

ABSTRACT

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of "sicca syndrome" secondary to the involvement of the exocrine glands. pSS can also cause various extraglandular manifestations that can be the first manifestation of the disease and condition its prognosis. Salivary gland ultrasound (SGUS) is a simple, noninvasive, and readily available procedure that can provide important information about the main features of the salivary glands. Several recent studies have evaluated SGUS as a diagnostic tool for pSS, especially glandular parenchymal heterogeneity scores, and how these are associated with different characteristics of pSS.

The objective of this study was to assess the usefulness of the SGUS OMERACT score (one of the most recent international consensus scores) for heterogeneity of the glandular parenchyma in the diagnosis of pSS, as well as to identify other relevant ultrasound findings of the major salivary glands and adjacent lymph nodes, which were useful to differentiate patients with pSS from those affected by *sicca*-non-Sjögren's syndrome. In addition, we investigated the association between this heterogeneity score and the rest of the ultrasound parameters included, as well as its association with the clinical, histological, and serological characteristics of pSS. Their diagnostic performances were then compared.

We included 53 patients with pSS according to the AECG criteria of 2002, 30 patients with *sicca* syndrome without pSS or any other systemic autoimmune disease criteria, and 21 healthy subjects. The parotid and submandibular glands were examined using B-mode ultrasound, color Doppler, and elastography. Heterogeneity of the glandular parenchyma was evaluated with the OMERACT score, defining ≥ 2 as a positive score. Gland diameters, Doppler vascularization pattern, stiffness measured with shear-wave elastography, and size, shape, and number of adjacent lymph nodes were considered. Subsequently, the patients with pSS were classified into two groups according to the score (positive vs. negative). The ultrasound findings were compared, as well as the demographic, clinical, histopathological,

and laboratory data (including the determination of monospecific antibodies for Ro60 and Ro52), between the two groups.

The glandular parenchymal heterogeneity score was positive in 32 pSS patients (60.4%) versus 6 *sicca* patients (20%, $p < 0.001$) and no healthy subjects ($p < 0.001$). Patients with pSS also presented smaller diameters of the submandibular glands compared to the other groups, larger measurements of the parotid glands and greater glandular rigidity compared only to healthy subjects. Lymph nodes were slightly larger in patients with pSS, especially intraparotid ones, without pathological features. The positive SGUS score was associated with smaller submandibular diameters. Regarding the characteristics of pSS, the positive SGUS score was associated with a longer duration of xerophthalmia ($p < 0.001$) and xerostomia ($p = 0.003$), with double positivity for anti-Ro60 and anti-Ro52 antibodies ($p = 0.004$), and with triple positivity for anti-Ro60, anti-Ro52, and anti-La antibodies ($p = 0.008$). The SGUS score presented a sensitivity of 60.4% and a specificity of 80% for the classification of pSS in the context of *sicca* syndrome, with an AUC-ROC curve of 0.724.

Therefore, the OMERACT score for glandular parenchymal heterogeneity is a useful parameter for the diagnosis of pSS in a *sicca* context. The positive SGUS score is associated with the submandibular glands' diameters, the symptoms' duration, and the specific serology of the pSS. The diagnostic accuracy of the SGUS is similar to that of other items included in the diagnosis of pSS, so it should be considered a complementary tool for the diagnosis of this entity.

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. Historia y epidemiología

El síndrome de Sjögren fue descrito por primera vez en el año 1930 por el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren [1]. Su primer caso fue una paciente de 49 años que sufría de artritis con sequedad extrema de ojos y boca, a la cual denominó *keratoconjunctivitis sicca*. Reconociendo la combinación inusual de síntomas, presentó el caso en la sociedad oftalmológica local. En 1933, ayudado por su esposa Maria, también oftalmóloga, describió diecinueve pacientes con ojo seco, trece de los cuales padecían a su vez artritis. Esta investigación sentó la base de su tesis doctoral, "Sobre el conocimiento de la queratoconjuntivitis" [1], que presentó en el Instituto Karolinska de Estocolmo, siendo fuertemente criticada. La importancia de su trabajo no se reconoció hasta 1943 cuando el oftalmólogo australiano Bruce Hamilton tradujo su tesis al inglés. Esto atrajo mucha más atención que la versión original en alemán y aseguró la reputación internacional de Sjögren y la difusión del síndrome. Durante varias décadas después, Sjögren continuó su trabajo en este campo añadiendo ochenta casos más a su serie original, manteniendo siempre su incertidumbre sobre la causa y la falta de tratamiento específico [1].

El Síndrome de Sjögren primario (SSp) es actualmente reconocido como una enfermedad autoinmune sistémica, con un predominio femenino/masculino en torno a 9:1 y una incidencia máxima aproximadamente a los 50 años de edad [2]. La enfermedad puede ocurrir de forma aislada o asociada con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas, como tiroiditis o colangitis biliar primaria (CBP, antes conocida como cirrosis biliar primaria) [3]. Cuando se presenta asociado con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia o la dermatomiositis, se denomina síndrome de Sjögren secundario, aunque esta terminología está en entredicho. La prevalencia estimada del SSp es de 0,3 a 1 por 1000 personas [2].

1. 2. Etiología y patogenia

La etiopatogenia del SSp es multifactorial. Se postula que la enfermedad podría aparecer como consecuencia de la interacción de algún factor ambiental con otros constitucionales, determinados genéticamente. Dicho factor desencadenaría una respuesta inmune alterada que se perpetuaría por diversos mecanismos y originaría los fenómenos autoinmunes del SSp, con la consiguiente destrucción del tejido afectado [4].

Los modelos actuales de fisiopatología de esta enfermedad implican la activación de las células epiteliales de la mucosa digestiva y respiratoria posiblemente por la estimulación viral o por la producción anormal de elementos virales endógenos [3]. Sin embargo, no se ha identificado todavía ningún agente con este papel específico. La investigación se ha centrado fundamentalmente en los virus (virus de la familia Herpes, como el virus de Epstein-Barr o el herpesvirus humano tipo 6; o el virus de la Hepatitis C (VHC)), los retrovirus (virus de la Inmunodeficiencia Humana, virus Linfotrópico de células T humanas I) o las partículas intracisternales de tipo A (partículas semejantes a virus codificadas a partir de genes semejantes a retrovirus). Hasta el presente, las evidencias epidemiológicas a favor de un agente transmisible son nulas, y los resultados de diferentes investigaciones de laboratorio son discordantes [4].

Este proceso de estimulación inicial conduciría a la activación de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, la producción de citocinas y la secreción de autoanticuerpos [3]. Todo ello, provocaría la hiperreactividad de los linfocitos B y la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, con presencia de centros germinales ectópicos [3, 4].

Una citocina clave en la patogenia inmunitaria del SSp es el interferón- α , el principal interferón (IFN) de tipo I, que ha atraído una atención cada vez mayor. Hay evidencia de una producción continua de IFN en pacientes con SSp, a nivel tanto sistémico como local en las glándulas salivales menores [5]. El sistema IFN tipo I puede ser activado por inductores exógenos o endógenos. Los estímulos exógenos clásicos implicados en su producción son los virus, lo que refuerza la teoría de una infección viral inicial como desencadenante del

desarrollo del SSp. Otra posibilidad, o segundo evento desencadenante, sería que un inductor endógeno fuese el responsable de la activación del sistema inmune. En este posible escenario, los virus provocarían apoptosis y necrosis de las células infectadas, exponiendo autoantígenos intracelulares en ampollas apoptóticas o liberando antígenos que contienen ácido nucleico. Estos autoantígenos, en combinación con el IFN tipo I, activarían el sistema inmunitario y desencadenarían la producción de autoanticuerpos [5]. Asimismo, se ha descrito la participación del IFN tipo II. Las células inflamatorias que rodean las células epiteliales expresarían proteínas inducidas por IFN- γ , produciendo interacciones de refuerzo con el sistema del IFN tipo I [6].

Los autoantígenos principales implicados en la patogenia del SSp son las proteínas de unión SSA (subunidades Ro52 y Ro60 kDa) y SSB (La, 48 kDa) que se hallan unidas a pequeñas moléculas de ácido ribonucleico (ARN) humano en el citoplasma y el núcleo celular [5]. Estas proteínas están implicadas en el procesamiento del ARN, y su secuencia de aminoácidos tiene importantes analogías con la secuencia de aminoácidos de diversas proteínas víricas implicadas a su vez en el procesamiento del ARN vírico, lo que refuerza la hipótesis del mimetismo molecular entre proteínas humanas y proteínas víricas para la generación de una reactividad cruzada antigénica y la producción de autoanticuerpos [4]. La presencia de anticuerpos dirigidos contra el antígeno A relacionado con el Síndrome de Sjögren (anticuerpos anti-SSA/Ro) y de anticuerpos contra el antígeno B relacionado con el síndrome de Sjögren (anticuerpos anti-SSB/La), se ha asociado con formas graves de la enfermedad, manifestaciones clínicas más tempranas, enfermedad más prolongada, agrandamiento glandular salival, mayor intensidad de la infiltración linfocítica de las glándulas salivales menores y ciertas manifestaciones extraglandulares como linfadenopatía, púrpura o vasculitis [4]. Los autoanticuerpos constituyen complejos inmunitarios que mantienen y amplifican a su vez la producción de IFN- α , lo que da como resultado un ciclo de activación continuado del sistema inmunitario que conduce al daño tisular [3].

Por último, los estudios del genoma humano han implicado distintos genes en la susceptibilidad al SSp, demostrando asociaciones entre el SSp y los genes vinculados al sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y a las vías del IFN [7-8]. Los más conocidos son los relacionados con el sistema HLA, en concreto el HLA-DR3 y el DQ2 [4], y en

más de la mitad de los pacientes con SSp es posible detectar un aumento de la expresión de genes relacionados con el interferón (tipo I o tipo II) [6-9].

1. 3. Manifestaciones clínicas

La característica principal del SSp es la exocrinopatía autoinmune, que condiciona la presencia de sequedad oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmia), conocidas como síndrome seco. La fatiga y el dolor articular son los otros dos síntomas principales. La combinación de síndrome seco, fatiga y dolor articular suele estar presente en más del 80% de los pacientes, con una importante repercusión en su calidad de vida [3].

Se pueden diferenciar una serie de síntomas glandulares y de manifestaciones extraglandulares que pueden estar presentes en pacientes con SSp [10-12]:

1. 3. 1. Manifestaciones glandulares

- Síndrome seco: la sequedad oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía) se hallan presentes en más del 95% de pacientes con SSp. La aparición de síntomas de sequedad en otras localizaciones (nasal, cutánea, vaginal), puede hacer sospechar el diagnóstico de SSp, aunque raramente son signos indicativos de SSp si se presentan de forma aislada [3, 10].

- Enfermedad ocular: la xeroftalmia condiciona prurito, sensación de cuerpo extraño, hiperemia conjuntival y fotofobia. Con el tiempo, conduce a lesiones en el epitelio ocular y aumenta la probabilidad de úlceras corneales, uveítis y escleritis. En los casos severos se puede llegar a presentar neuritis óptica y queratitis filamentosa [11].

- Enfermedad oral: en pacientes con SSp suelen presentarse complicaciones relacionadas con el déficit en la producción salival como caries, pérdidas dentales tempranas e infecciones orales recurrentes por *Candida albicans*, siendo hasta 10 veces más frecuentes

que en la población general. En casos más severos aparecen lesiones en mucosa, fisuras linguales, atrofia de las papilas filiformes y queilitis angular. Otras manifestaciones clínicas a nivel bucal incluyen halitosis, disgeusia, dificultad para hablar, dificultades para la adaptación de prótesis dentales y trastornos alimentarios secundarios [11].

- Hipertrofia glandular: hasta en un 30-50% de los pacientes con SSp existe hipertrofia o aumento de tamaño de las glándulas salivales, que puede iniciar de forma episódica (parotiditis, submaxilitis) o hacerse crónico [11]. La inflamación repentina de una sola glándula sugiere infección, mientras que la presencia de inflamación crónica o la presencia de nódulos parotídeos obliga a descartar linfoma [11-12]. Asimismo, puede aparecer tumefacción de las glándulas lagrimales por inflamación crónica de las glándulas.

1. 3. 2. Manifestaciones extraglandulares

Las manifestaciones sistémicas ocurren en aproximadamente el 30-40% de los pacientes con SSp [12], y son las que marcan el pronóstico de la enfermedad. Por una parte, la infiltración linfocítica de los órganos, más allá de las glándulas exocrinas, puede causar nefritis intersticial, CBP autoinmune y bronquiolitis obstructiva. Por otra parte, el depósito de inmunocomplejos, resultado de la hiperreactividad continua de las células B, puede dar lugar a manifestaciones como púrpura palpable, artritis, neumonitis intersticial y neuropatía periférica [3]. Asimismo se ha descrito fiebre intermitente hasta en un 40% de los pacientes con SSp, aunque sin alteraciones significativas en los reactantes de fase aguda (a diferencia de la fiebre de origen infeccioso). Su persistencia siempre obliga a descartar procesos linfoproliferativos.

Entre las principales manifestaciones extraglandulares cabe destacar:

- Fenómeno de Raynaud: es una de las manifestaciones extraglandulares más frecuentes y puede ser uno de los primeros signos del SSp. No se asocia con la aparición de úlceras isquémicas. Se debe descartar la existencia de induración cutánea y/o telangiectasias, que sugieran la existencia de una esclerodermia asociada [10].

- Artritis: su forma de presentación más frecuente es la poliartritis simétrica no erosiva. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las interfalángicas proximales y distales de ambas manos y las metacarpofalángicas, aunque también pueden afectarse grandes articulaciones (muñeca, rodillas o tobillos). La monoartritis es infrecuente. Se debe descartar la existencia de una artritis reumatoide asociada [10].

- Vasculitis cutánea: la manifestación más frecuente es la púrpura palpable, generalmente en las extremidades inferiores. Suele ser debida a vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso, aunque puede ser debida a depósito de crioglobulinas y complemento, y más raramente a vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) [3, 10]. Se debe descartar la existencia de una crioglobulinemia asociada.

- Afección cutánea: además de púrpura, los pacientes con SSp pueden presentar una gran variedad de lesiones cutáneas, entre las que cabe destacar el eritema anular, que puede confundirse con el lupus cutáneo subagudo, y el eritema nodoso, que es la paniculitis más frecuente del SSp. Así mismo, pueden presentar fotosensibilidad, especialmente los pacientes con anticuerpos anti-Ro. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen el liquen plano, vitíligo, anetodermia (atrofia dérmica), alopecia y linfomas cutáneos de células B [10-12].

- Afectación respiratoria: en el SSp puede existir afectación de la vía respiratoria y del parénquima pulmonar [11], siendo esta última una de las manifestaciones extraglandulares más graves y frecuentes en el SSp. La xerotráquea, a nivel de vía aérea, y la neumonitis intersticial, a nivel pulmonar, son las entidades más comunes [12]. La neumonitis intersticial tiene varias formas de presentación, entre ellas son más frecuentes la neumonía intersticial linfoide (NIL, caracterizada por la infiltración linfocítica del intersticio alveolar y los espacios de aire), la neumonitis intersticial usual (NIU, conocida también como fibrosis pulmonar idiopática, con proliferación nodular fibroblástica, fibrosis septal y focos cicatriciales parcheados), la neumonitis intersticial no específica (NINE, con inflamación fibrosante pulmonar con una apariencia no parcheada con marcado engrosamiento alveolar) y la neumonía organizada (también conocida como bronquiolitis obliterante, con afectación inflamatoria y fibrosante intraluminal de alveolos, pequeños bronquiolos y conductos

alveolares) [10-13]. También puede existir afectación pulmonar obstructiva, en la que hay un predominio de la afección bronquial por encima de la intersticial con frecuentes zonas de atrapamiento aéreo [10]. Dentro de este grupo, las bronquiectasias son la entidad más prevalente, llegándose a haber descrito en una proporción variable entre 7-54%, asociándose a una mayor frecuencia de infecciones respiratorias [13]. Además, los pacientes con síndrome de Sjögren pueden desarrollar linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) u otros tipos de linfoma de pulmón [12]. Raramente existe hipertensión pulmonar.

- Afección cardíaca: es una de las manifestaciones sistémicas más infrecuentes. Puede cursar con pericarditis, miocarditis o valvulopatía [10].

- Afección gastrointestinal: los pacientes con SSp pueden presentar diversas manifestaciones gastrointestinales cuya frecuencia y significado clínico oscilan de forma importante. La disfagia es frecuente en pacientes con SSp, y suele estar relacionada con la existencia de una xerostomía grave. No obstante, puede existir disfunción esofágica con alteración de la motilidad. La gastritis crónica es un hallazgo habitual en la endoscopia digestiva del paciente con SSp, a menudo asociada a la presencia de anticuerpos anti-célula parietal gástrica. Habitualmente se detecta gastritis superficial, y sólo en un 10% gastritis crónica con una inflamación moderada. La alteración en el ritmo deposicional en forma de estreñimiento es otra manifestación frecuente, atribuido a que tanto el intestino delgado como el colon pueden participar también del proceso generalizado de inflamación presente en los pacientes con SSp [10].

- Afectación hepática: puede aparecer una alteración del perfil hepático asintomática. Se debe descartar siempre la presencia de VHC o CBP [3, 10]. También puede ser debida a una hepatitis autoinmune.

- Afectación renal: la afectación renal se caracteriza por la existencia de una nefritis intersticial linfoidea y se asocia con acidosis sistémica, niveles bajos de proteinuria y pérdida progresiva de la función renal. La otra entidad más frecuente de enfermedad renal en el SSp es la acidosis tubular renal distal, consecuente a una tubulopatía que afecta a la secreción distal de iones de hidrógeno, cursando con acidosis e hipopotasemia. La

glomerulonefritis ocurre con menos frecuencia y se asocia con crioglobulinemia y ocasionalmente con vasculitis asociadas a ANCA [3, 10-11, 14].

- Afección urológica: la cistitis intersticial linfoidea es una de las manifestaciones probablemente más infradiagnosticadas en el SSp. Cursa con tenesmo y polaquiuria, con urocultivos negativos y sin respuesta a antibioterapia. Debe realizarse una cistoscopia y una biopsia vesical para confirmar el diagnóstico [10-12].

- Afectación del sistema nervioso periférico: puede aparecer hasta en un 20% de los pacientes con SSp, e incluye la polineuropatía mixta sensitivo-motora, la neuropatía sensitiva pura (que es la forma más frecuente de neuropatía periférica en el SSp), y la mononeuritis múltiple, que suele asociarse con crioglobulinemia [3, 10].

- Afectación del sistema nervioso central: el espectro de manifestaciones neurológicas en el paciente con SSp es muy amplio, e incluye desde formas asintomáticas con hallazgo exclusivo de lesiones T2-hiperintensas en sustancia blanca, a formas de afectación focal o difusa cerebral, de médula espinal (mielitis transversa o longitudinal) o epilepsia, siendo las más frecuentes las lesiones asintomáticas en sustancia blanca [10-12]. Puede aparecer un cuadro indistinguible de la esclerosis múltiple (*EM-like syndrome*). En algunas ocasiones la afectación neurológica es la primera manifestación de la enfermedad.

- Afectación tiroidea: hasta un 30-40% de los pacientes con SSp pueden presentar alteración en el perfil tiroideo, mayoritariamente en forma de hipotiroidismo subclínico (T4 normal, TSH elevada) y asociada a anticuerpos antitiroideos (tiroiditis de Hashimoto). El hipertiroidismo subclínico es menos frecuente que el hipotiroidismo subclínico y el hipertiroidismo autoinmune ha sido descrito de forma excepcional en pacientes con SSp [10-12].

1. 4. Diagnóstico y clasificación

A menudo se plantea el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario ante la presencia de la tríada característica de sequedad oral y ocular, dolor articular (o muscular) y fatiga. El principal desafío diagnóstico se basa en el hecho de que dichos síntomas son muy comunes en la población general y pueden estar asociados con fibromialgia u otros síndromes de dolor, mientras que el SSp es relativamente raro [3]. Las manifestaciones sistémicas pueden proporcionar a veces las primeras pistas sobre la enfermedad, y por lo tanto es muy importante preguntar de forma rutinaria a los pacientes sobre la posible existencia de artritis, fenómeno de Raynaud, lesiones cutáneas, parestesias, etc., y sobre la presencia de otras enfermedades autoinmunes entre los miembros de la familia [3, 10].

Las pruebas objetivas de sequedad oral y ocular son útiles para el diagnóstico y evaluación de la enfermedad. Los anticuerpos anti-Ro (anticuerpos anti-SSA/Ro), a menudo asociados con anticuerpos anti-La (anticuerpos anti-SSB/La), están presentes en dos tercios de los pacientes y deben determinarse cuando se sospeche un SSp [3, 10]. El factor reumatoide (FR) está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes, mientras que los anticuerpos contra el ADN de doble cadena suelen estar ausentes [3]. La biopsia de las glándulas salivales menores (BGSM) generalmente se recomienda para establecer el diagnóstico en ausencia de anticuerpos anti-SSA/Ro, dado que se trata de una técnica invasiva. Una biopsia que evidencia una sialoadenitis linfocítica focal con presencia de ≥ 1 foco (infiltrado de al menos 50 células inflamatorias)/4 mm² se considera sugestiva de SSp.

A raíz de los diferentes hallazgos clínicos y analíticos más característicos del SSp, diferentes criterios diagnósticos y clasificatorios se han desarrollado a lo largo de los años, principalmente con el objetivo de estandarizar a los pacientes incluidos en los estudios realizados sobre la enfermedad. Se han propuesto hasta 13 conjuntos de criterios de clasificación distintos desde mediados de la década de 1960 hasta la actualidad [15]. Entre ellos, los criterios de clasificación revisados del *American-European Consensus Group* (AECG) de 2002 han presentado la más amplia aceptación y adopción en la práctica clínica y en estudios de investigación sobre SSp [16]. Se caracterizan por la presencia de 6 grupos de criterios, 2 subjetivos consistentes en la presencia de síntomas oculares y orales, y 4

objetivos confirmados por parámetros de hipofunción de las glándulas lagrimales y salivales, anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, y observación histológica de focos linfocíticos en la biopsia de glándulas salivales [17] (Tabla 1):

Tabla 1. Criterios revisados del *American-European Consensus Group* de 2002

1. SÍNTOMAS ORALES (una respuesta positiva)	Sensación de boca seca por un período superior a tres meses
	Parotidomegalia recurrente
	Necesidad constante de beber líquidos
2. SÍNTOMAS OCULARES (una respuesta positiva)	Sensación de ojos secos por un período superior a tres meses
	Sensación de arenilla ocular recurrente
	Utilizar lágrimas artificiales más de tres veces al día
3. SIGNOS OCULARES (una prueba positiva)	Prueba de Schirmer inferior o igual a 5 mm a los 5 minutos
	Puntuación de 4 o más (escala de Bijsterveld) en la tinción con rosa de Bengala
4. ALTERACIÓN GLÁNDULAS SALIVALES (una prueba positiva)	Gammagrafía parotídea con déficit de captación y/o excreción
	Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares
	Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 minutos

5. HISTOPATOLOGÍA	Biopsia salival grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason
6. INMUNOLOGÍA (una prueba positiva)	Anti-Ro/SSA
	Anti-La/SSB
Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios, siendo obligatoria la inclusión de la biopsia salival o de los anticuerpos anti-Ro/La en los 4 criterios necesarios.	
Criterios de exclusión: VHC, VIH, Sarcoidosis, Tratamiento con anticolinérgicos, Radioterapia en cabeza-cuello.	

Sin embargo, ninguno de los 11 primeros conjuntos (los desarrollados desde 1965 hasta 2002, incluidos los criterios del AECG) habían sido respaldados por el *American College of Rheumatology* (ACR) o la *European League Against Rheumatism* (EULAR). Desde estas organizaciones científicas se ha reconocido la necesidad de un consenso internacional sobre los criterios de clasificación del SSp, establecido de acuerdo con las directrices publicadas tanto por el ACR como por el EULAR para ser aprobado por ambas organizaciones [18]. En 2012, el ACR aprobó un nuevo conjunto de criterios preliminares propuestos por la Alianza Clínica Colaborativa Internacional de Sjögren [19] (Tabla 2):

Tabla 2. Criterios aprobados por el *American College of Rheumatology* en 2012

Se clasifica como SS a pacientes con signos y síntomas sugestivos de SS y que cumplan al menos 2 de las 3 características siguientes:
1. Positividad sérica Anti-SSA/Ro y/o Anti SSB/La o (FR positivo y títulos de ANA $\geq 1:320$)
2. Biopsia de glándula salival menor demostrando sialoadenitis linfocítica focal con un “focus score” ≥ 1 foco/4 mm ²
3. Queratoconjuntivitis seca con un score de tinción ocular ≥ 3 (asumiendo que el

individuo no usa gotas oculares para el glaucoma a diario y que no tiene antecedentes de cirugía corneal o cirugía estética palpebral en los últimos 5 años)

Y finalmente en 2016 se publicaron los criterios clasificatorios de consenso de ACR/EULAR [18] (Tabla 3), que combinan características tanto de los criterios del ACR como del AECG y establecen una puntuación mínima para considerar el diagnóstico de SSp.

Tabla 3. Criterios clasificatorios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2016

Criterio	Puntuación
Focos de inflamación con infiltración linfocítica en la glándula salival labial y ≥ 1 foco en 4 mm ²	3
Presencia de anticuerpos anti-SS-A/Ro	3
Tinción conjuntival y corneal por lo menos en un ojo: ≥ 5 en escala de Whitcher y cols. ≥ 4 en escala de van Bijsterveld	1
Prueba de Schirmer ≤ 5 mm pasados 5 min por lo menos en un ojo	1
Secreción salival no estimulada valorada con el método de Navazesh y Kumar $\leq 0,1$ ml/min.	1
Interpretación: un resultado ≥ 4 ptos. sugiere síndrome de Sjögren primario.	
Estos criterios son aplicables a cualquier paciente con al menos un síntoma de sequedad ocular u oral (basado en preguntas del AECG), o sospecha de SS debido a características sistémicas derivadas de la medida ESSDAI con al menos un ítem de dominio positivo *.	

Casos excluyentes: irradiación anterior de cabeza y cuello, infección activa por VHC (confirmada mediante PCR), SIDA, sarcoidosis, amiloidosis, reacción de injerto contra huésped, enfermedad sistémica asociada a IgG4.

*Ver siguiente apartado 1.5 Actividad de la enfermedad

Dichos criterios se basan en una suma ponderada de distintos ítems, con pesos derivados de la opinión consensuada de expertos y del análisis de datos de pacientes [18]. Según los expertos, las mejoras de los criterios ACR/EULAR respecto a los criterios AECG incluyen que los síntomas orales y oculares, aunque se consideran muy importantes para la sospecha de SSp, no son imprescindibles; que el score de tinción ocular (OSS, *ocular staining score*) se incluye como una alternativa a escala de van Bijsterveld (VBS), y que se omiten la sialografía y la gammagrafía salival por considerarse obsoletos y no realizados de forma rutinaria en los centros de referencia de SSp [18, 20]. Así mismo, la serología positiva para anti-La, en ausencia de anti-Ro, ya no se considera un ítem en los criterios de clasificación, dada su rareza. La decisión de excluir los síntomas orales y oculares y la positividad de anti-La como ítems independientes en los criterios de clasificación se basó en que su inclusión no afectó al rendimiento global de la clasificación propuesta. Además, para la exclusión del anticuerpo anti-La se consideraron discusiones grupales y un estudio publicado previamente por Baer *et al.* [21], que demostró que la presencia de anticuerpos anti-La en ausencia de anticuerpos anti-Ro no tenía una asociación significativa con las características fenotípicas del SSp.

Respecto a los criterios del ACR de 2012, las mejoras incluyen la adición de la prueba de Schirmer y del flujo salival sin estimular (UWS, *unstimulated whole saliva*), el uso de un umbral más alto para la OSS (≥ 5) y el uso opcional de la VBS como alternativa a la OSS (en los casos en que un oftalmólogo capacitado en el OSS no esté disponible). Así mismo, se excluye la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) a título $\geq 1:320$ y de factor reumatoide (FR) positivo como criterio de clasificación. La decisión de excluir este ítem se basó en el análisis de pacientes que reveló que un número extremadamente pequeño de casos que cumplían con los criterios ACR presentaban anti-Ro/La negativos y ANA (título $\geq 1:320$) y FR positivos.

Además, los nuevos criterios ACR/EULAR tienen en consideración las manifestaciones sistémicas y los biomarcadores de activación de células B incluidos como dominios en el ESSDAI (descrito en el siguiente apartado), como ámbito de sospecha de la enfermedad, hecho que facilita el diagnóstico de formas sistémicas y más tempranas de SSp, cuando los síntomas de sequedad aún no están presentes o son poco prominentes. Así mismo, estos criterios actualizan las condiciones de exclusión, incluyendo la enfermedad relacionada con IgG4, restringiendo la infección por VHC como causa de exclusión a aquellos pacientes que presentan una PCR positiva, y permitiendo el diagnóstico de SSp en pacientes con linfoma preexistente, ya que el diagnóstico de SSp a veces se realiza después del diagnóstico de un linfoma.

1. 5. Actividad de la enfermedad

El EULAR ha validado dos índices para la evaluación de la actividad de la enfermedad. Un Índice informado por el paciente, denominado ESSPRI (*EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*) [22], que es la media de tres escalas analógicas visuales que evalúan la sequedad bucal y ocular, la fatiga y el dolor en un cuestionario simple administrado al paciente (Figura 1), especialmente útil para cuantificar la gravedad de los síntomas de los pacientes con SSp.

Figura 1. Cuestionario que conforma el ESSPRI

1) How severe has your dryness been during the last 2 weeks ?

No dryness	<input type="checkbox"/>	Maximal imaginable dryness										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) How severe has your fatigue been during the last 2 weeks ?

No fatigue	<input type="checkbox"/>	Maximal imaginable fatigue										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) How severe has your pain (joint or muscular pains in your arms or legs) been during the last 2 weeks ?

No pain	<input type="checkbox"/>	Maximal imaginable pain										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Seror R, et al. *EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2011;70:968-72.*

Y un Índice de actividad de la enfermedad, denominado ESSDAI (*EULAR Sjögren's syndrome disease activity index*) [23], que evalúa las complicaciones sistémicas de la enfermedad en 12 dominios aplicando un peso ponderado a cada dominio y según el grado de afectación (Tabla 4). El objetivo del ESSDAI y el ESSPRI es permitir evaluar todas las facetas del SSp y disponer de herramientas estandarizadas que permitan la comparación de resultados en ensayos clínicos y valoración del tratamiento [23].

Tabla 4. Dominios del índice ESSDAI y peso relativo

Dominio	Peso relativo	Actividad			
		Sin	Baja	Moderada	Alta
Constitucional <i>Exclusión de fiebre de origen infeccioso y pérdida voluntaria de peso</i>	3	0	1	2	
Linfadenopatía <i>Exclusión de infección</i>	4	0	1	2	3
Glandular <i>Exclusión de litiasis o infección</i>	2	0	1	2	
Articular <i>Exclusión de osteoartritis</i>	2	0	1	2	3
Cutáneo <i>Calificar como "Sin actividad" características estables y duraderas relacionadas con el daño</i>	3	0	1	2	3
Pulmonar <i>Calificar como "Sin actividad" características estables de larga duración relacionadas con el daño o compromiso respiratorio no relacionado con la enfermedad (uso de tabaco, etc.)</i>	5	0	1	2	3
Renal <i>Calificar como "Sin actividad" las características estables de larga duración relacionadas con el daño y la afectación renal no relacionada con la enfermedad. Si se ha realizado una biopsia, califique primero la actividad en función de las características histológicas</i>	5	0	1	2	3
Muscular	6	0	1	2	3

<i>Exclusión de debilidad por corticoides</i>					
Sistema nervioso periférico <i>Calificar como "Sin actividad" características estables de larga duración relacionadas con daño o compromiso no relacionado con la enfermedad</i>	5	0	1	2	3
Sistema nervioso central <i>Calificar como "Sin actividad" características estables de larga duración relacionadas con daño o compromiso no relacionado con la enfermedad</i>	5	0	1	2	3
Hematológico <i>Para anemia, neutropenia y trombocitopenia, solo se debe considerar la citopenia autoinmune. Exclusión de deficiencia de vitaminas o hierro, citopenia inducida por fármacos</i>	2	0	1	2	3
Biológico	1	0	1	2	
<p>La puntuación ESSDAI varía de 0 a 123.</p> <p>Los umbrales para actividad moderada y alta son 5 y 13, respectivamente.</p> <p>Una reducción de 3 puntos se considera la mejoría mínima clínicamente relevante.</p> <p>Un objetivo del tratamiento es la reducción de la puntuación a un valor inferior a 5.</p>					

1. 6. Técnicas de imagen

Desde la retirada de las pruebas de sialografía y gammagrafía salival en los dos últimos conjuntos de criterios de clasificación de SSp, el desafío consiste en encontrar la técnica de imagen adecuada para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico del SSp.

1. 6. 1. Ecografía convencional

En los últimos años, el interés por la ecografía convencional en modo B de glándulas salivales (SGUS, *Salivary Gland Ultrasound*) ha aumentado considerablemente. Es un procedimiento no invasivo, seguro, repetible y de bajo costo.

Ecográficamente, las glándulas salivales, especialmente las glándulas parótidas y las submaxilares, son homogéneas en sujetos sanos. El parénquima es más ecogénico (más brillante) que el tejido circundante (tejido conectivo y músculos), siendo similar al tejido tiroideo [24]. Por el contrario, en pacientes con SSp se pueden observar un gran número de anomalías: cambios de tamaño glandular (a menudo parotidomegalia y atrofia de las glándulas submandibulares); desaparición del borde posterior o de todos los bordes de las glándulas en comparación con los tejidos circundantes; heterogeneidad del parénquima con áreas hipoeoicas, a menudo descritas como lesiones pseudoquísticas; bandas hiperecoicas y/o calcificaciones; o agregados múltiples. Las áreas hipoeoicas, responsables de la heterogeneidad de las glándulas salivales, corresponden a una infiltración de la glándula por células inflamatorias y/o también por depósitos de grasa dentro de la glándula. Los pseudoquistes corresponden a la ectasia de los conductos salivales lobulillares secundaria al infiltrado inflamatorio. Con el tiempo, estos pseudoquistes pueden presentar, aunque no sistemáticamente, pequeños agregados puntiformes. La glándula salival puede destruirse, lo que lleva a una infiltración adiposa difusa, que es responsable de la desaparición de los bordes de la glándula que se vuelven indiferenciables de los tejidos circundantes. En esta etapa, el parénquima glandular también se caracteriza por la presencia de bandas hiperecogénicas secundarias a la fibrosis postinflamatoria. En su mayoría, todas las glándulas salivales se ven afectadas por este fenómeno, pero se pueden observar diferentes etapas simultáneamente en las diferentes glándulas del mismo paciente. La afectación parenquimatosa de una glándula salival aislada no favorece el diagnóstico de SSp y deben descartarse otras causas [25].

Desde la descripción del primer sistema de puntuación de la afectación glandular propuesto por DeVita *et al.* en 1992 [26] (Tabla 5), han surgido un gran número de sistemas de puntuación de los daños glandulares observados en el SSp [25, 27-33].

Tabla 5. Sistema de puntuación de DeVita *et al.*

Para glándulas parótidas:	Puntuación
<i>Heterogeneidad leve:</i> estructura microareolar difusa o localizada	1
Para glándulas parótidas o submandibulares:	
<i>Heterogeneidad evidente:</i> evidentes áreas hipocogénicas múltiples y dispersas, generalmente de tamaño variable y no uniformemente distribuidas, y/o múltiples densidades puntiformes o lineales sin sombra	2
<i>Heterogeneidad grave:</i> grandes áreas hipocogénicas circunscritas o confluentes, y/o densidades lineales macroscópicas, y/o quistes múltiples o calcificaciones múltiples, que resultan en daño severo a la arquitectura glandular	3
Rango 0-6 Suma de puntuaciones únicas (0-3) por cada par de glándulas parótidas o submandibulares.	
Si glándulas homónimas son discordantes para el grado de heterogeneidad, el grado más alto debe ser considerado para la puntuación (0-3) del par.	

La heterogeneidad del parénquima es la anomalía principal que se evalúa en todos los sistemas de puntuación. Algunos también caracterizan y clasifican las lesiones pseudoquísticas (número y tamaño) y las bandas fibrosas hiperecoicas, mientras que los agregados puntiformes generalmente no se puntúan. La sensibilidad de la SGUS es variable, oscilando entre el 63 y el 95% en los diferentes estudios, pero con una especificidad mayor, entre 80% y 95% [25]. Las variaciones se podrían atribuir a la utilización de sistemas de

puntuación con umbrales patológicos diferentes. Sin embargo, al comparar los rendimientos diagnósticos de los diferentes sistemas de puntuación [34-36], no se encontraron diferencias significativas, lo que indica que a pesar de las discrepancias entre ellos, la valoración de la heterogeneidad del parénquima parece una herramienta útil para la evaluación de las glándulas salivales en el SSp. Además, se ha evaluado su correlación con el fenotipo clínico de los pacientes con SSp, la histopatología de las glándulas salivales menores, la función salival y la presencia de autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, ANA y FR [27, 37-43].

En un esfuerzo por homogeneizar los sistemas de puntuación de la SGUS (de manera similar a lo sucedido con los criterios de clasificación de la enfermedad), en 2019 un grupo de expertos validó las lesiones anormales elementales a estudiar en las glándulas salivales, y propuso una estrategia de puntuación de consenso internacional siguiendo las recomendaciones del *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT, organización con el objetivo de mejorar el diseño de estudios y la medición de resultados en reumatología) [36, 44], para fomentar su uso en la práctica diaria, y ponderar su valor en comparación con otras variables clínicas, inmunológicas, histológicas y funcionales [25]. El score SGUS OMERACT se detalla en la tabla 6.

Tabla 6. Sistema de puntuación según el score SGUS OMERACT

Evaluación cuantitativa de heterogeneidad del parénquima glandular	Puntuación
Parénquima normal	0
<i>Cambio mínimo:</i> falta de homogeneidad leve sin áreas anecoicas/hipoecoicas y/o glándula grasa	1
<i>Glándula grasa:</i> homogeneidad difusa con glándula hiperecoica en comparación con el tejido adyacente	1
<i>Cambio moderado:</i>	2

falta de homogeneidad moderada con áreas anecoicas/hipoecoicas focales pero rodeadas de tejido normal	
<i>Cambio severo:</i> falta de homogeneidad difusa con áreas focales anecoicas/hipoecoicas que ocupan toda la superficie de la glándula no rodeadas de tejido normal y/o glándula fibrosa	3
<i>Glándula fibrosa:</i> bandas hiperecoicas que se desarrollan en tejido fibrótico indistinguible del tejido blando adyacente.	3
Rango 0-3 Puntuación anormal ≥ 2	
Se evalúan glándulas parótidas y submandibulares. Para la puntuación se considera la glándula con peor puntuación.	

El score SGUS OMERACT ha demostrado su asociación con el diagnóstico de SSp, independientemente de otros criterios (anticuerpos anti-SSA, hallazgos histológicos en la BGSM o prueba funcional salival/lagrimal) [25].

1. 6. 2. Doppler color

La vascularización de las glándulas salivales en el SSp no se ha estudiado de forma exhaustiva mediante técnicas de imagen y, en la actualidad, no existe acuerdo sobre la mejor forma de evaluarla.

El patrón hipervascular parece estar directamente relacionado con la extensión de los cambios parenquimatosos, siendo mayor en las glándulas con mayor heterogeneidad parenquimatosa y mayor número de estructuras cistiformes. La hipervascularización se

observa generalmente como un patrón difuso, derivado de la presencia de pequeños vasos, tanto periféricos como distribuidos al azar dentro de las glándulas, visibles como señales puntiformes. Una forma de evaluarla es mediante el recuento de puntos en la región de interés (ROI) [25, 32]. Sin embargo, también se ha descrito hipovascularización en contexto de una reducción del volumen glandular, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad.

Otra forma de abordar la vascularización es mediante la evaluación de la arteria facial, determinando su índice de resistencia, que refleja la resistencia al flujo arterial originado por el lecho microvascular distal al sitio de la medición. En condiciones normales, el flujo se modifica tras la estimulación salival con limón, mostrando una disminución significativa del índice de resistencia. En pacientes con SSp, la forma de onda mostró un flujo sistólico-diastólico con una reducción del índice de resistencia, con poca o ninguna modificación después de la estimulación salival, lo que sugiere la presencia de hipervascularización distal (vasodilatación inflamatoria de las arterias de las glándulas salivales) [44-48]. Sin embargo, no se ha definido ningún umbral patológico reproducible para el índice de resistencia o el pico sistólico para su uso en la práctica clínica [48].

1. 6. 3. Elastografía

La elastografía por ultrasonido es una técnica que se describió por primera vez a principios de la década de 1990 [25]. Esta técnica evalúa la elasticidad del tejido, que es la capacidad para resistir la deformación inducida por una fuerza aplicada y/o para volver a su forma original después de la supresión de esa fuerza. Hay dos técnicas principales disponibles: la elastografía de compresión manual o de *strain* y la elastografía de ondas de corte (EOC). En la compresión manual, el desplazamiento del tejido se mide mediante la correlación de las ondas que usan la misma dirección a la propagación de la onda que sale del transductor antes y después de la compresión ejercida por el operador. En la EOC no se usa compresión manual, se apoya normalmente el transductor y se estudian las ondas que se generan de modo perpendicular a la propagación de la onda que sale del transductor.

Estas técnicas permiten la visualización en tiempo real de un elastograma cuantitativo en color superpuesto al modo B, lo que permite al operador guiarse por la información tanto anatómica como de rigidez del tejido [25]. Esto es particularmente importante dada la heterogeneidad del parénquima salival en el SSp. Desde 2014, varios estudios han evaluado el rendimiento de la elastografía para el diagnóstico de SSp [49-54]. Todos estos estudios han demostrado una pérdida de elasticidad glandular durante el SSp, particularmente en las parótidas. Las técnicas de EOC han sido las más evaluadas, mostrando una sensibilidad entre el 77 y 92%, y una especificidad muy variable entre el 50 y 92%, aunque siempre con peor rendimiento que la SGUS [25]. Estas variaciones pueden depender de los modos de EOC elegidos (velocidad o elasticidad) y del grupo control (sujetos sanos, síndrome seco u otras patologías inflamatorias).

1. 6. 4. Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es un examen no invasivo, no irradiante, que permite un estudio anatómico de las glándulas salivales (mediante secuencia ponderada T1 sin saturación grasa y T2 con saturación grasa) y también funcional (sialografía por RMN). La sialografía por RMN tiene mejor rendimiento en comparación con la sialografía convencional y tiene las ventajas de que no se necesita inyección de contraste y no es invasiva [25]. La RMN tiene además la ventaja de ser la referencia estándar para la evaluación de tumores parotídeos, en particular el linfoma, que es una complicación posible del SSp.

El parénquima parotídeo normal aparece como una señal intermedia homogénea (inferior a la grasa subcutánea) con excepción de los vasos y conductos salivales que se caracterizan por hipointensidad en T1. Las imágenes en T2 resaltan la arquitectura de los lóbulos de las glándulas al disminuir las señales adicionales de los tejidos grasos interlobulillares. Un sialograma parotídeo normal suele mostrar una arborización armoniosa de los conductos salivales sin ninguna dilatación. En el SSp los aspectos característicos son los hallazgos de áreas de alta intensidad en las glándulas salivales en T1, asociadas con áreas de alta intensidad en imágenes en T2, con disminución del área de intensidad intermedia [55-56]. Los focos de ectasia de los conductos salivales se objetivan mediante sialografía por

RMN, llegando incluso a la desaparición de los mismos secundaria a la destrucción de los conductos salivales intraparotídeos en la etapa más avanzada de la enfermedad. La combinación de áreas grasas >5%, asociadas a disminución del parénquima intacto (<90%) sustituido por imágenes de intensidad alta en T2 y con un número de focos de dilatación de los conductos salivales >6, mostró un excelente rendimiento para el diagnóstico de SSp (sensibilidad 96%, especificidad 100%) [57], llegando a ser superior incluso a lo descrito para SGUS. Sin embargo, la RMN en la práctica clínica habitual se sigue reservando como examen clave para la orientación diagnóstica y la evaluación de la extensión local del MALT, principalmente por la accesibilidad y el coste de la técnica.

1. 6. 5. Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) es una herramienta de imagen relevante para evaluar la actividad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La captación de 18F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸FDG) se puede observar con frecuencia en el SSp y se distribuye principalmente en las glándulas salivales, los ganglios linfáticos y los pulmones. Debido a que se sabe que los pacientes con SSp tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma de células B, existe una justificación para fomentar el papel del PET-TC en esta enfermedad [25]. El agrandamiento de las glándulas parótidas, con SUV_{máx} > 4,7 y/o la presencia de lesiones pulmonares focales ha demostrado ser muy sugestivo de linfoma (sensibilidad 80%, especificidad 83,3%) [58]. Sin embargo, la captación de ¹⁸FDG en los ganglios linfáticos es un hallazgo común en el SSp (53% en pacientes con linfoma frente a 43% en pacientes sin linfoma) sin mostrar ninguna diferencia significativa [58]. Las ventajas del PET/TC, considerando también su accesibilidad y su coste, se reservan particularmente para la detección de linfoma en pacientes con SSp y para la localización del mejor lugar para realizar la biopsia diagnóstica. Su utilidad aún es limitada para el diagnóstico del SSp.

1. 7. Tratamiento

1. 7. 1. Tratamiento de la sequedad

El primer escalón terapéutico es el tratamiento sustitutivo local [59]. Hay diferentes tipos de sustitutos de la saliva que se han empleado (geles, aceites y aerosoles) que imitan la lubricación salival. La respuesta es variable, dependiendo del grado de afectación y la aceptación del paciente. Asimismo, hay pacientes en los que actúan mejor los factores estimulantes mecánicos o gustativos, como el chicle o los caramelos, especialmente en aquellos que mantienen cierto grado de reserva funcional glandular. Los exámenes dentales regulares y la higiene oral son cruciales para reducir los riesgos de caries y enfermedad periodontal asociados con la xerostomía [3]. En el caso de la sequedad ocular, las lágrimas artificiales durante el día y los geles nocturnos constituyen el tratamiento de primera línea. Se recomienda evitar el uso de lentes de contacto. En pacientes con xeroftalmia muy intensa y queratopatía difusa, se recomienda la aplicación de suero autólogo o colirio de ciclosporina, que se explica a continuación. Asimismo, puede plantearse la oclusión temporal de los conductos lagrimales mediante la inserción de tapones [59]. Para la sequedad cutánea se recomiendan las cremas hidratantes y jabones preparados a base de avena y para la sequedad vaginal el uso de lubricantes e hidratantes vaginales, preferiblemente sin antisépticos para evitar su efecto irritante [3, 12, 59].

Respecto al tratamiento farmacológico, una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados ha demostrado el beneficio de los agonistas muscarínicos (clorhidrato de pilocarpina y de cevimelina) para el tratamiento de la sequedad oral y, en menor medida, la sequedad ocular en pacientes con SSp [3]. El principal efecto secundario de los agonistas colinérgicos es la sudoración, que puede minimizarse con un aumento gradual de la dosis. En España, no está comercializado el clorhidrato de cevimelina. Las gotas oculares de glucocorticoides no se recomiendan, ya que no han demostrado eficacia [60] y se asocian a efectos adversos, incluido la lesión de la córnea y el aumento de la presión intraocular. El uso de ciclosporina A tópica al 0,05% presenta un perfil de seguridad aceptable, aunque la respuesta terapéutica suele estabilizarse después de los 6 meses de tratamiento [59].

Los corticoides sistémicos y fármacos inmunomoduladores, así como las terapias biológicas, no están indicados para el tratamiento de las manifestaciones de sequedad en el SSp, ya que no se ha demostrado su efectividad [59].

1. 7. 2. Tratamiento del dolor

Faltan ensayos aleatorios que evalúen la eficacia de los fármacos analgésicos en el SSp [3]. Las manifestaciones de dolor, como las artralgias y la mialgias, generalmente se tratan con analgésicos, antiinflamatorios no esteroides (AINEs) e hidroxicloroquina [12]. Los analgésicos simples (p. ej. paracetamol) se plantean como tratamiento de primera línea del dolor generalizado y los AINEs para el dolor articular [3]. Otra dificultad es la baja tolerancia a los AINEs que pueden presentar los pacientes con SSp resultante de la disfagia secundaria a la disminución del flujo salival y la motilidad esofágica, así como la mayor frecuencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico [3]. En ese caso, los AINEs se pueden administrar como crema tópica o como óvulo rectal para pacientes con dificultad para la ingesta de comprimidos.

Entre los fármacos de acción lenta, la hidroxicloroquina es útil para disminuir las artralgias y las mialgias, como en algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) [12]. Cuando se toma en dosis de 6-8 mg/kg al día, la hidroxicloroquina tiene un rango de seguridad muy bueno, aunque existe una pequeña posibilidad (probablemente menos de uno entre 1000) de toxicidad macular, por lo que se recomiendan controles oftalmológicos periódicos (generalmente cada 6-12 meses) y retirar el fármaco en caso necesario [12].

El dolor neuropático en pacientes con SSp generalmente se trata con gabapentina, pregabalina o duloxetina, que se asocian con menos sequedad oral y ocular que dosis bajas de amitriptilina. Ningún fármaco ha demostrado ser eficaz para la fatiga.

De nuevo, el resto de fármacos inmunomoduladores y las terapias biológicas (en concreto los ensayos controlados aleatorizados de infliximab y etanercept [61-62]) no han

mostrado una mejora significativa del dolor articular ni de la fatiga que es tan común entre los pacientes con SSp [3].

1. 7. 3. Tratamiento de las manifestaciones extraglandulares

Los corticoides constituyen la base del tratamiento de la mayoría de las manifestaciones extraglandulares, a pesar de la falta de estudios. Para la afectación sistémica, incluidas las lesiones vasculíticas de la piel, la neumonitis, la neuropatía y la nefritis, se utilizan corticosteroides en dosis similares a las utilizadas en el LES. Los corticosteroides son efectivos pero están limitados por sus efectos secundarios habituales, que incluyen osteoporosis, diabetes, efectos cardiovasculares y alteración del estado de ánimo. En los pacientes con SSp se debe tener en cuenta además la aceleración de la enfermedad periodontal y la candidiasis oral consecuente a este tratamiento [3, 12, 59]. Se debe recordar el tratamiento preventivo de la osteoporosis corticoidea con calcio, vitamina D y un bifosfonato, si es necesario [59].

Hasta la fecha, ningún fármaco inmunomodulador ha demostrado ser eficaz en el SSp. Las manifestaciones orgánicas graves se tratan de acuerdo con las guías para LES u otras enfermedades del tejido conectivo [3]. Los agentes que se usan comúnmente incluyen hidroxicloroquina (que tiene actividad anti-IFN), metotrexato, micofenolato sódico, azatioprina y ciclosporina [3], para ayudar a reducir el uso de corticoides. Los estudios sugieren la eficacia de la hidroxicloroquina en el tratamiento de síntomas generales y artralgiás, comentado anteriormente, junto con mejoría en la mayoría de los parámetros analíticos, inmunológicos y disminución de las adenopatías [12, 59]. De forma aislada se ha descrito un efecto beneficioso en pacientes con vasculitis leucocitoclástica tratados con micofenolato o leflunomida [59]. En algunos pacientes con SSp se puede utilizar ciclosporina, pero la tendencia a la nefritis intersticial limita la utilidad del fármaco. Para los pacientes que presentan a su vez CBP, es importante el uso de ácido ursodesoxicólico [12].

En lo referente a los agentes biológicos, los estudios realizados con rituximab han mostrado una mejoría de las manifestaciones sistémicas, especialmente en pacientes con

vasculitis inducida por crioglobulinemia, inflamación parotídea persistente o recurrente, neuropatía y afectación renal [60, 63-64], aunque son pocos los agentes biológicos que se han estudiado rigurosamente en el SSp [3]. De momento, la falta de indicación aprobada para el tratamiento del SSp obliga al uso compasivo de estos fármacos. No se disponen de datos con respecto a la eficacia del rituximab para la prevención del linfoma en presencia de factores de riesgo del mismo. En caso de aparición de linfoma, el esquema R-CHOP es la pauta habitual de tratamiento, combinando rituximab, corticoides y quimioterápicos, entre ellos la ciclofosfamida.

1. 8. Pronóstico

Puede realizarse una aproximación pronóstica del paciente en función de las características clínicas e inmunológicas que presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad. El riesgo de linfoma de células B es de 15 a 20 veces mayor entre los pacientes con SSp que en la población general (riesgo global del 5 a 10%) [65-66], hallazgo que se ha atribuido a la hiperactividad crónica de células B. Los linfomas son en su mayoría linfomas no Hodgkin de células B, con predominio del tipo histológico de zona marginal de bajo grado, especialmente en etapas más tempranas de la enfermedad. A menudo se desarrollan en órganos en los que el SSp está activo, como las glándulas salivales y, por lo tanto, son principalmente MALT [59]. La presencia de alguno de los siguientes factores se asocia a peor evolución de la enfermedad y mayor riesgo de desarrollo de linfoma [3, 59]:

- Afectación grave de las glándulas salivales (grado >III en la gammagrafía parotídea), parotidomegalia, crecimiento progresivo de las glándulas
- Manifestaciones extraglandulares previas o activas en el momento del diagnóstico (especialmente vasculitis), con puntuación >5 en el ESSDAI
- Manifestaciones clínicas asociadas a linfoproliferación (parotidomegalia, adenopatías, esplenomegalia)
- Presencia de centros germinales ectópicos
- BGSM con “focus score” >3

- Alteraciones inmunológicas (hipocomplementemia, crioglobulinemia, linfopenia a expensas de CD4, banda monoclonal y factor reumatoide)
- Mutaciones germinales en TNFAIP3

La mayoría de estas características se evalúan mediante examen clínico o análisis de sangre, fácilmente disponibles. Se recomienda realizar de forma anual una analítica con un hemograma y recuento de linfocitos, electroforesis de proteínas, factor reumatoide, factores del complemento C3 y C4 y crioglobulinas. En pacientes que se consideran de mayor riesgo, las evaluaciones se recomiendan cada 6 meses. Cuando se sospeche un linfoma, las pruebas de imagen como la RMN o el PET/TC pueden ser útiles, aunque el diagnóstico requiere una biopsia confirmatoria.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El SSp es una enfermedad autoinmune sistémica que compromete principalmente las glándulas exocrinas y presenta síntomas derivados de la hiposecreción de estas glándulas [3]. Sin embargo, el SSp también puede causar diversas manifestaciones extraglandulares que pueden ser la primera manifestación de la enfermedad y condicionar su pronóstico [3, 10-12]. Se han utilizado diferentes criterios para clasificar y diagnosticar el SSp. Los criterios actuales contemplan la presencia de síntomas oculares y orales de sequedad, o sospecha de SSp debida a la presencia de manifestaciones sistémicas; parámetros objetivos de hipofunción ocular y oral; presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB; e histología compatible [17]. En los últimos criterios clasificatorios se excluyeron la sialografía y la gammagrafía salival para evaluar la afectación de las glándulas salivales, considerándose obsoletas [18]. En ausencia de anticuerpos anti-Ro, la BGSM es obligatoria para clasificar a los pacientes como afectados de SSp. Aunque la BGSM muestra un buen equilibrio entre sensibilidad y especificidad (82,4% y 86,2%, respectivamente) [68] e incluso se considera el “gold standard” para el diagnóstico de la enfermedad, es una técnica invasiva. En este escenario, existe una clara necesidad de hallar un procedimiento preciso que pueda ser una alternativa a la BGSM para diagnosticar el SSp.

En los últimos años, el interés por la SGUS ha aumentado considerablemente. Es un procedimiento no invasivo, seguro, repetible y de bajo costo. En pacientes con SSp se han documentado cambios estructurales y anomalías en el parénquima glandular, como áreas hiperecogénicas, hipoecogénicas y alteración de la homogeneidad. Varios estudios y revisiones recientes [25, 27-32] han evaluado los scores de heterogeneidad del parénquima como herramienta para el diagnóstico del SSp. Otros parámetros ecográficos relevantes, como las medidas del tamaño de las glándulas salivales y las características de los ganglios linfáticos adyacentes, se han descrito sin conclusiones claras [24, 28, 45, 66]. Otras técnicas asociadas, como el Doppler color, que puede aportar información sobre la vascularización del tejido glandular, y la elastografía, que igualmente es una técnica no invasiva para identificar la fibrosis y la inflamación en los tejidos de las glándulas salivales, también pueden complementar la información obtenida por ecografía convencional [25, 32, 44-54]. A pesar del constante desarrollo y validación de estas técnicas de imagen, su implementación como primera línea para el diagnóstico y/o seguimiento de pacientes con SSp sigue siendo objeto de estudio [24-33].

El objetivo principal de la presente tesis doctoral es investigar la utilidad del score de heterogeneidad del parénquima de las glándulas salivales en el diagnóstico del SSp. Asimismo, se analizan otros parámetros ecográficos, como las medidas del tamaño de las glándulas y el examen de los ganglios linfáticos adyacentes, el patrón de vascularización glandular mediante Doppler color, y la elasticidad de las glándulas salivares mediante EOC, con el objetivo de valorar la afectación glandular y diferenciar a los pacientes con SSp de aquellos afectados de síndrome seco-no Sjögren. Además, se analiza si existe asociación entre el grado de heterogeneidad del parénquima glandular y el resto de los parámetros ecográficos estudiados, así como si presenta asociación con las características clínicas, histológicas y serológicas de los pacientes con SSp. Por último, se valora el rendimiento diagnóstico de la SGUS.

3. HIPÓTESIS

La SGUS tiene utilidad en el diagnóstico de los pacientes afectados de SSp:

- Los hallazgos eco-elastográficos permiten identificar a los pacientes con SSp y diferenciarlos de los pacientes con síndrome seco no-Sjögren.

- La SGUS aporta valor diagnóstico frente a la gammagrafía y la biopsia de glándulas salivales.

- La gravedad de la enfermedad puede estar relacionada con el grado de afectación objetivado en la SGUS.

4. OBJETIVOS

4. 1. Objetivo principal

Evaluar la utilidad de la estimación del score ecográfico SGUS OMERACT de heterogeneidad del parénquima de las glándulas parótidas y submandibulares para el diagnóstico del SSp.

4. 2. Objetivos secundarios

- Investigar la utilidad de la estimación de otros parámetros ecográficos (tamaño de las glándulas salivales y características y número de los ganglios linfáticos adyacentes), así como de la ecografía Doppler color y la elastografía de las glándulas parótidas, en el diagnóstico de SSp.

- Analizar si la SGUS y/o las demás técnicas ecográficas realizadas, permiten diferenciar a los pacientes con SSp de los afectados de síndrome seco-no Sjögren (*sicca*), así como su rendimiento diagnóstico.

- Analizar si existe correlación entre el score SGUS OMERACT de heterogeneidad del parénquima glandular y el resto de parámetros ecográficos incluidos en el estudio.

- Investigar si existe asociación entre los hallazgos clínicos, histológicos y serológicos y el score de heterogeneidad del parénquima glandular.

5. METODOLOGÍA

5. 1. Sujetos del estudio

En el estudio realizado en la presente tesis doctoral se incluyó un grupo de pacientes afectados de SSp de acuerdo a los criterios de clasificación del AECG de 2002 [17]; un grupo de pacientes con síntomas de sequedad oral y ocular que se sometieron a tres o más de las pruebas objetivas (oral, ocular, serología e histología) y que no cumplían los criterios de clasificación de SSp del AECG de 2002 ni de otra enfermedad autoinmune (grupo *sicca*); y un grupo control de sujetos sanos apareados por edad y por sexo. Todos los pacientes eran mayores de edad, fueron reclutados entre junio de 2019 y enero de 2022 en las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes (Servicio de Medicina Interna), del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona, España), y firmaron un consentimiento informado escrito antes de su inclusión en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, cumpliendo la normativa de Buenas Prácticas Clínicas (CPMP/ICH/135/95), y el Real Decreto 1090/2015.

5. 2. Ecografía de las glándulas salivales

Las glándulas parótidas y submandibulares se examinaron con equipos Canon Aplio i700/i800, con transductor lineal de alta frecuencia (7-15 MHz), en modo B, Doppler y EOC. Los pacientes fueron colocados en decúbito supino, con la cabeza inclinada y el cuello extendido. Se examinaron las glándulas parótidas y submandibulares en los planos longitudinal y transversal en ambos lados. Seguimos la recomendación de que no es necesario examinar la glándula sublingual, ya que es más heterogénea y difícil de definir que las otras glándulas salivales [24]. La SGUS fue realizada por dos ecografistas clínicos del servicio de Radiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron entrenados para su realización, de manera ciega a los hallazgos clínicos o al diagnóstico definitivo de los sujetos.

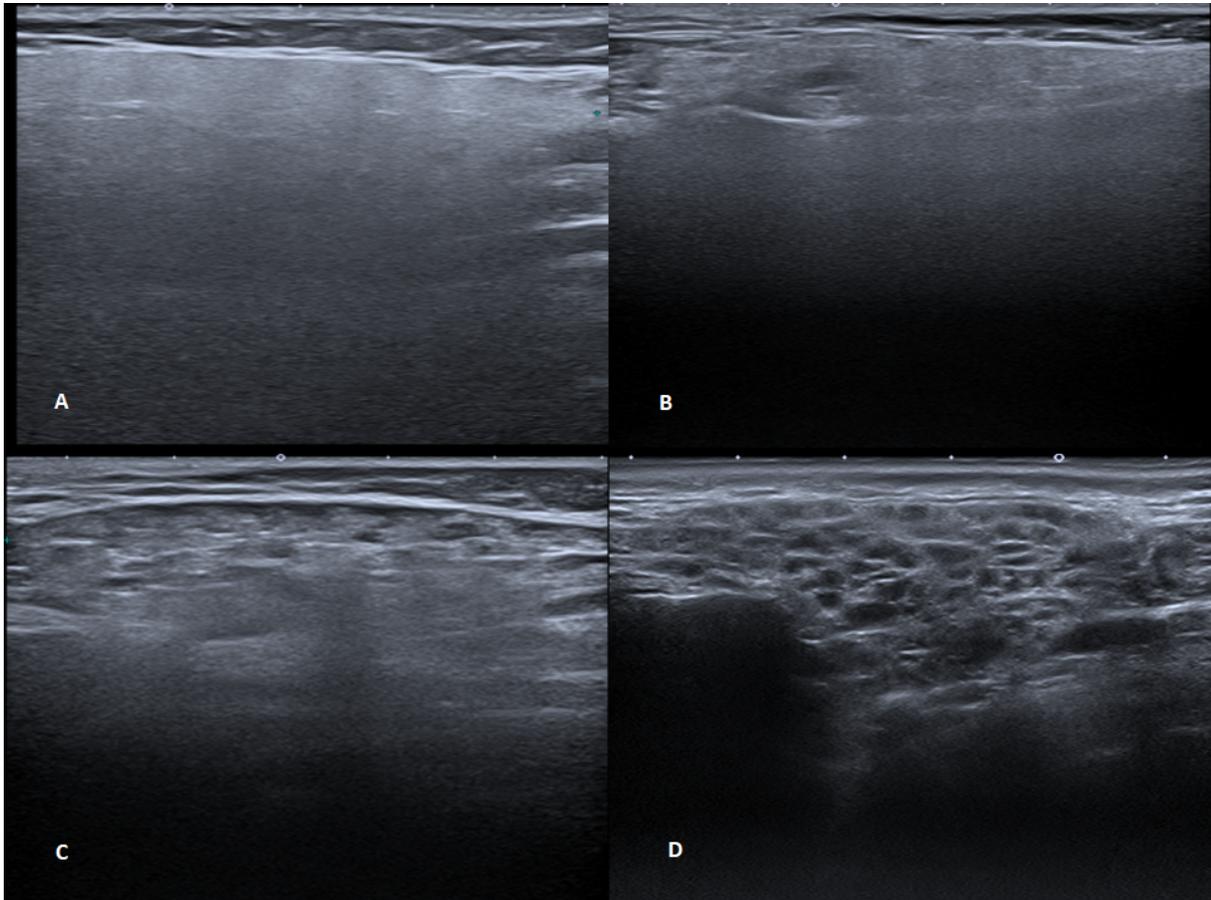
5. 2. 1. Score de heterogeneidad

La homogeneidad glandular y la presencia de áreas hipoecogénicas se evaluaron y calificaron con un rango de 0 a 3, utilizando el score SGUS OMERACT descrito previamente en la tabla 6 [36, 44]. Según esta escala, se consideraron (Figura 2):

- Score 0: parénquima normal
- Score 1: heterogeneidad leve sin áreas anecoicas/hipoecoicas o glándula grasa
- Score 2: falta de homogeneidad moderada con áreas anecoicas/hipoecoicas focales pero rodeadas de tejido normal
- Score 3: falta de homogeneidad difusa con áreas anecoicas/hipoecoicas focales que ocupan toda la superficie de la glándula pero están rodeadas de tejido normal o glándula fibrosa.

En cada paciente se obtuvieron 4 scores (1 score por glándula). Se consideró el score de la glándula con peor puntuación, y este debía estar presente en al menos otra de las 4 glándulas. Un score final ≥ 2 se definió como positivo.

Figura 2. Imágenes ecográficas de cuatro glándulas parótidas que ilustran el score SGUS OMERACT



(A) aspecto homogéneo (Score 0); (B) aspecto heterogéneo inespecífico con pocas áreas hipoeoicas, pocas bandas hiperecoicas rodeadas de parénquima normal (Score 1); (C) aspecto heterogéneo patológico moderado con numerosas áreas hipoeoicas y bandas hiperecoicas pero con pocas áreas parenquimatosas normales (Score 2) y (D) aspecto heterogéneo patológico grave sin parénquima normal (Score 3).

5. 2. 2. Tamaño de las glándulas salivales

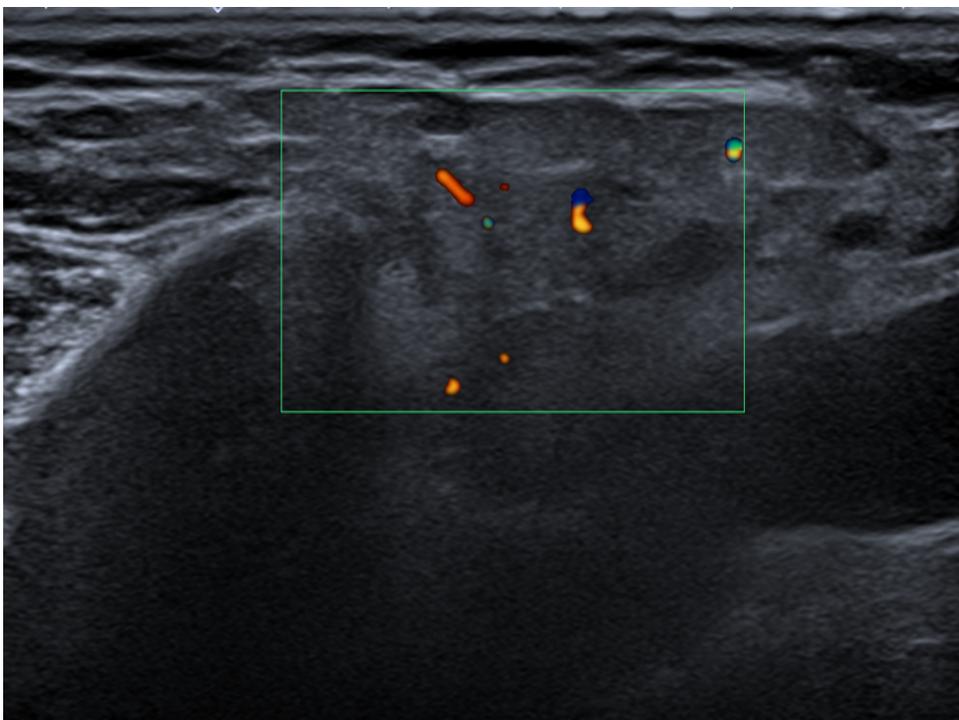
Las medidas de tamaño de las glándulas se consideraron como las distancias máximas para el diámetro craneocaudal (DCC) en el plano longitudinal, y para los diámetros anteroposterior (DAP) y latero-lateral (DLL) en el plano transversal, durante la oclusión dental.

También consideramos la longitud y el ancho de la prolongación anterior (PA) de las glándulas parótidas y el diámetro distal del conducto de Stensen.

5. 2. 3. Doppler color

La vascularización glandular se evaluó según el patrón del Doppler color, de acuerdo a las señales puntiformes distribuidas tanto en la periferia como en el interior de las glándulas, sin estimulación salival (Figura 3). Este patrón se calificó en una escala de 0 a 4. Se consideró que el grado 0 correspondía a un patrón de hipovascularización, el grado 1 a la normalidad y los grados 2-3 a los cambios de hipervascularización. En cada paciente se obtuvieron 4 grados, y se consideró el grado más alto que debía estar presente en al menos 2 glándulas.

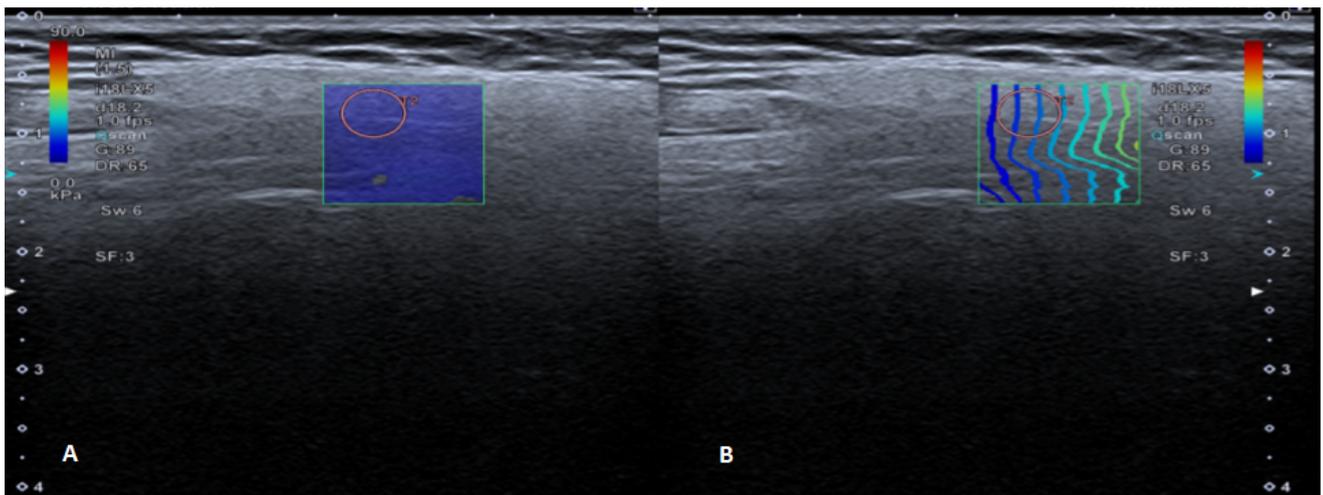
Figura 3. Imagen representativa del patrón de vascularización por Doppler color.



5. 2. 4. Elastografía

Para la valoración mediante elastografía, aplicamos la modalidad de EOC, obteniendo una visualización en tiempo real del elastograma cuantitativo en color superpuesto al modo B (Figura 4). El modo de propagación se intercambió al modo de elasticidad después de congelar la imagen, y la rigidez se midió en kilopascales (kPa). Medimos tres ROIs diferentes en cada glándula, para obtener un valor medio para cada una, evitando las estructuras vasculares y la periferia de la glándula donde normalmente se observa una mayor rigidez [52].

Figura 4. Imágenes representativas del elastograma mediante elastografía por ondas de corte.



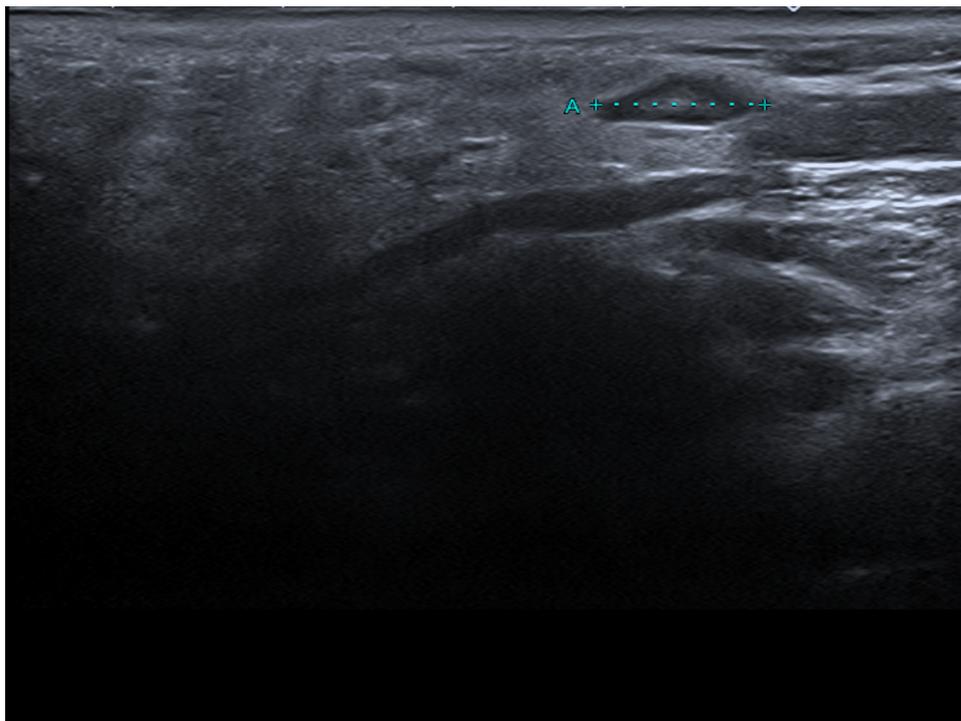
(A) modo de elasticidad y (B) modo de propagación.

5. 3. Ecografía de los ganglios linfáticos

Para el examen de los ganglios linfáticos se consideró la presencia de los ganglios submandibulares, parotídeos superficiales (preauriculares), intraparotídeos y yugulodigástricos, en lados derecho e izquierdo. En caso de que no fuesen detectados en ninguno de los lados, se consideraron ausentes.

En el caso de los ganglios presentes, se evaluó la forma y el tamaño (el diámetro del eje largo, Figura 5) y, en el caso de los ganglios intraparotídeos, el número. Consideramos un ganglio linfático no patológico al ser de forma ovoide, hipoecogénico con respecto al músculo adyacente y que con frecuencia contiene un hilio graso ecogénico [69].

Figura 5. Medición de ganglio linfático intraparotídeo en su eje largo.



5. 4. Variables

Los datos demográficos, clínicos, serológicos y los resultados de las exploraciones complementarias de los participantes del estudio se recopilaron de la historia clínica en el momento en que se realizó la SGUS. Se incluyó la edad, sexo y etnia de los participantes.

5. 4. 1. Variables clínicas

Los datos clínicos recogidos incluyeron la fecha de diagnóstico de la enfermedad, la duración de la xeroftalmia y la xerostomía en años (después de haber estado presentes durante al menos tres meses), y los episodios de parotiditis. Se consideró parotiditis cuando el paciente hubiera presentado al menos un episodio de dolor o molestias, agrandamiento e inflamación glandular y, en ocasiones, fiebre [70], y fuese confirmado por un médico, al menos el primer episodio.

5. 4. 2. Exploraciones complementarias

Para la valoración de la función ocular, se consideró el resultado de los exámenes oftalmológicos de la prueba de Schirmer, en la que la humectación lagrimal de 5 mm o menos después de 5 minutos se consideró anormal, y la tinción de la córnea (SICCA OSS), según el sistema de clasificación para evaluar la queratoconjuntivitis sicca usando fluoresceína y verde de lisamina.

Para la función oral, se obtuvo el resultado de la gammagrafía de glándulas salivales, estableciendo como punto de corte sugestivo de SSp el grado \geq III (deterioro funcional moderado) según la clasificación de Schall (escala I-IV) [71].

La BGSM se consideró positiva con un focus score \geq 1, realizada en el momento del diagnóstico en aquellos pacientes que dieron su consentimiento.

5. 4. 3. Variables analíticas

Se recogió la presencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, analizados mediante ELISA o inmunoblot, incluyendo la determinación de anticuerpos mono-específicos para Ro60 y Ro52. Los ANA se evaluaron por inmunofluorescencia indirecta en células Hep-2. Se determinó el FR por nefelometría (positivo, > 14 U/ml).

5. 5. Análisis estadístico

Las variables fueron categorizadas como cualitativas dicotómicas u ordinales, y cuantitativas, según sus características. Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo de los sujetos incluidos. Las variables cualitativas se expresaron como números totales y proporciones (%), y las continuas como media y desviación estándar (DE).

Para el estudio de los datos cualitativos, se empleó el análisis de Chi-cuadrado de independencia o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student con corrección de Welch. Las correlaciones entre parámetros se analizaron mediante la prueba R de Pearson para variables con distribución normal y la prueba de Spearman para variables con distribución no normal. El análisis de regresión logística se utilizó para el estudio de dependencia entre parámetros. Se empleó el área bajo la curva de características operativas del receptor (AUC-ROC) para evaluar el rendimiento de los distintos métodos diagnósticos. Se consideró significativo un valor de p de dos colas <0,05 en todos los estadísticos empleados.

Los análisis se realizaron con la aplicación XLMiner Analysis ToolPack (Frontline Systems Inc.), IBM SPSS Statistics versión 20.0 (IBM Corp) y R Language Environment (EasyROC) [72].

6. RESULTADOS

6. 1. Sujetos del estudio

Se realizó la SGUS a 83 pacientes, 53 pacientes con SSp según los criterios del AECG [17] y 30 pacientes con síntomas *sicca* no Sjögren, que no cumplían los criterios de clasificación de la AECG ni presentaban otra enfermedad autoinmune, enfermedad relacionada con IgG4, sarcoidosis, hepatitis C o tratamiento previo con un inhibidor de puntos de control (*checkpoint inhibitors*). Se incluyeron además 21 sujetos sanos sin síntomas *sicca*, que constituyeron el grupo de control sano.

La mayoría de los participantes fueron mujeres. Los pacientes con SSp fueron más jóvenes que los pacientes con síndrome seco-no Sjögren (*sicca*) (59,4 y 68,3 años, respectivamente, $p < 0,001$), y los controles sanos a su vez más jóvenes que los pacientes con SSp (44,8 años, $p < 0,001$). Los pacientes con SSp y los pacientes *sicca* presentaron una duración similar de los síntomas y de evolución de la enfermedad. La xeroftalmia fue más frecuente en pacientes con SSp que en pacientes *sicca* (86% vs. 45%, $p < 0,001$). La BGSM fue diagnóstica en el 81% de pacientes con SSp, siendo negativa en todos los pacientes *sicca* en los que se realizó. Treinta y siete pacientes con SSp (70%) presentaron doble positividad para anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52, y 27 (51%) presentaron además anticuerpos anti-La positivos. Ningún paciente presentó anticuerpos anti-La en ausencia de anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52. Cinco pacientes con SSp presentaron anticuerpos anti-Ro60 aislados, y 4, anticuerpos anti-Ro52 aislados. Un paciente *sicca* presentó anticuerpos anti-Ro52 aislados, con biopsia negativa. Se detectaron ANA con un título $\geq 1:160$ en 48 pacientes con SSp (91%) y en 15 pacientes *sicca* (50%). Veintiocho pacientes con SSp (53%) también presentaron FR positivo. Ningún paciente con SSp presentó FR positivo en ausencia de ANA $\geq 1:320$, mientras que 5 pacientes *sicca* (17%) presentaron FR positivo y solo uno de ellos (3% del total) tenía además ANA $\geq 1:320$; ninguno de estos presentaba anticuerpos anti-Ro ni anti-La ni biopsia compatible con diagnóstico de SSp. Todas las características de los pacientes y controles se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Características de los pacientes y controles

Variables	Pacientes SSp n=53	Pacientes <i>sicca</i> n=30	Sujetos sanos n=21	p-value
Edad (años)	59,4 ± 12,4	68,3 ± 10,4	44,8 ± 11,7	<0,001
Sexo biológico femenino	52 (98%)	29 (97%)	20 (95%)	0,490
Duración enfermedad (años)	7,2 ± 7,2	6,1 ± 4,2		0,381
Duración xeroftalmia (años)	11,5 ± 8,0	12,7 ± 7,7		0,506
Duración xerostomía (años)	11,2 ± 7,6	12 ± 7		0,625
Xeroftalmía objetiva	44/51 (86%)	13/29 (45%)		<0,001
Gammagrafía anormal	26/40 (65%)	12/28 (43%)		0,070
Parotiditis	12 (23%)	9 (30%)		0,459
BGSM positiva	17/21 (81%)	0/26 (0%)		<0,001
Anti-Ro60+/anti-Ro52-	5 (9%)	0		0,154
Anti-Ro60-/anti-Ro52+	4 (8%)	1 (3%)		0,649
Anti-Ro60+/anti-Ro52+	37 (70%)	0		<0,001
Anti-La+	27 (51%)	0		<0,001
Anti-Ro60+/anti-Ro52+/anti-La+	27 (51%)	0		<0,001
ANA ≥1:160	48 (91%)	15 (50%)		<0,001
FR+	28 (53%)	5 (17%)		0,001
ANA ≥1:320/FR+	28 (53%)	1 (3%)		<0,001

Anti-Ro60+/anti-Ro52+/FR+	24 (45%)	0		<0,001
Anti-Ro60+/anti-La+/FR+	21 (40%)	0		<0,001

ANA: anticuerpos antinucleares; BGSM: biopsia de glándula salivar menor; FR: factor reumatoide; SSp: síndrome de Sjögren primario.

Los valores se expresan como n (%) o como media \pm DE. Los valores de *p* significativos están marcados en negrita.

6. 2. Ecografía de las glándulas salivales

Los pacientes con SSp, en comparación con los pacientes *sicca*, presentaron una mayor proporción de score SGUS positivo (60,4% vs. 20%, $p<0,001$). En lo referente a los tamaños glandulares, en los pacientes con SSp los diámetros de glándulas submandibulares eran más pequeños, siendo estadísticamente significativos para el DAP de la glándula submandibular derecha (31,2 mm vs. 34,9 mm, $p=0,036$) y el DLL de la glándula submandibular izquierda (23,3 mm vs. 26,5 mm, $p=0,020$). Todas las medidas se encuentran detalladas en la tabla 8.

En comparación con los sujetos sanos, los pacientes con SSp presentaron una mayor proporción de score SGUS positivo (60,4% vs. 0%, $p<0,001$). Respecto a los tamaños, en los pacientes con SSp los diámetros de las glándulas parótidas eran de mayor tamaño, así como el ancho de la PA, el conducto de Stensen presentaba mayor dilatación distal, y los diámetros de las glándulas submandibulares eran más pequeños, siendo estas medidas estadísticamente significativas para casi todos los tamaños (Tabla 8).

Solo 3 pacientes, pertenecientes al grupo de SSp, presentaron hipervascularización según el patrón Doppler color. Sin embargo, esta cifra no supuso una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 8).

En cuanto a la EOC, no se encontraron diferencias significativas en los valores obtenidos entre pacientes con SSp y pacientes *sicca*. En comparación con los sujetos sanos, los pacientes con SSp presentaron un aumento de la rigidez (valores de EOC mayores) en las cuatro glándulas, siendo estadísticamente significativo para las glándulas parótidas y la glándula submandibular izquierda (Tabla 8).

Tabla 8. Estadísticas descriptivas y comparación de los parámetros de las glándulas salivales entre pacientes con SSp y los otros grupos

Variables	Pacientes SSp	Pacientes <i>sicca</i>		Sujetos sanos	
	n=53	n=30	p-value	n=21	p-value
Score SGUS positivo	32 (60,4%)	6 (20%)	<0,001	0	<0,001
Hipervascularización	3 (5,8%)	0	0,549	0	0,554
Glándula parótida derecha					
DCC (mm)	55,4 ± 10,1	56,9 ± 8,4	0,453	52 ± 3,9	0,048
DAP (mm)	31,4 ± 6	31,6 ± 7	0,914	25,7 ± 4,4	<0,001
DLL (mm)	24,6 ± 4,2	24,8 ± 4,6	0,841	21,5 ± 3	<0,001
Ancho PA (mm)	4,4 ± 1,6	3,9 ± 1,4	0,115	2,8 ± 1,1	<0,001
Longitud PA (mm)	26,3 ± 14,1	30,8 ± 13,2	0,177	27,7 ± 13,8	0,697
Stensen distal (mm)	1,1 ± 0,5	1 ± 0,5	0,454	0,6 ± 0,2	<0,001
EOC (kPa)	11 ± 6,4	10,9 ± 4,5	0,886	8,7 ± 1,3	0,017
Glándula parótida izquierda					
DCC (mm)	56,5 ± 6,8	58 ± 7,2	0,372	56,3 ± 6,1	0,223
DAP (mm)	30,2 ± 7,2	32,3 ± 8,9	0,265	25,7 ± 4,7	0,003

DLL (mm)	24 ± 3,5	24,2 ± 4,4	0,807	22,2 ± 3,4	0,051
Ancho PA (mm)	4,8 ± 1,5	4,6 ± 1,8	0,603	2,7 ± 1,1	<0,001
Longitud PA (mm)	27,3 ± 13,1	27,6 ± 11,2	0,928	27,7 ± 13,8	0,697
Stensen distal (mm)	1,1 ± 0,5	1 ± 0,6	0,848	0,6 ± 0,2	<0,001
EOC (kPa)	11 ± 4,4	11 ± 4,3	0,996	8,7 ± 1,3	0,017
Glándula submand. derecha					
DCC (mm)	13,2 ± 4,7	14,4 ± 3,2	0,187	17,9 ± 2,9	<0,001
DAP (mm)	31,2 ± 5	34,9 ± 8,1	0,036	35,4 ± 2,7	<0,001
DLL (mm)	24,4 ± 5,7	25,1 ± 7,4	0,674	31 ± 8,1	0,002
EOC (kPa)	9,3 ± 2,6	9,8 ± 2,7	0,392	8,4 ± 1,6	0,086
Glándula submand. izda					
DCC (mm)	13,6 ± 4,9	14,8 ± 3,8	0,225	16,7 ± 3,5	0,004
DAP (mm)	31,4 ± 4,8	33,7 ± 5,9	0,071	33,5 ± 4,2	0,070
DLL (mm)	23,3 ± 6,4	26,5 ± 5,6	0,020	30 ± 5,4	<0,001
EOC (kPa)	10,3 ± 3,5	11,1 ± 2,8	0,248	9 ± 1,6	0,048

DAP: diámetro anteroposterior; DCC: diámetro craneocaudal; DLL: diámetro latero-lateral; EOC: elastografía de ondas de corte; PA: prolongación anterior; SSp: síndrome de Sjögren primario; SGUS: *salivary gland ultrasound*. Los valores se expresan como n (%) o como media ± DE. Los valores de *p* significativos están marcados en negrita.

Para establecer la relación y ausencia de disparidad entre las medidas del lado derecho e izquierdo, se analizaron las correlaciones en el grupo de pacientes con SSp. Se encontraron correlaciones positivas (el aumento o disminución de tamaño en uno de los

lados conlleva la misma respuesta en el otro lado) entre todas las medidas del lado derecho e izquierdo de las glándulas parótidas (DCC $r=0,406$, $p=0,003$; DAP $r=0,58$, $p<0,001$; DLL $r=0,531$, $p<0,001$; ancho de la PA $r=0,428$, $p=0,004$; longitud de la prolongación anterior $r=0,422$, $p=0,004$; diámetro distal del conducto de Stensen $r=0,569$, $p<0,001$; EOC $r=0,61$, $p<0,001$) y entre todas las medidas del lado derecho e izquierdo de las glándulas submandibulares (DCC $r=0,594$, $p<0,001$; DAP $r=0,273$, $p=0,048$; DLL $r=0,632$, $p<0,001$; EOC $r=0,34$, $p=0,014$) de manera estadísticamente significativa, tal y como era esperado.

Seleccionando los parámetros estadísticamente significativos en pacientes con diagnóstico de SSp en un contexto *sicca* (el score SGUS positivo y los diámetros de las glándulas submandibulares DAP y DLL), se calcularon los valores AUC-ROC para establecer el parámetro con mejor rendimiento diagnóstico. El score SGUS positivo presentó la mejor AUC-ROC para diferenciar pacientes con SSp de pacientes *sicca* (Tabla 9).

Tabla 9. Rendimiento diagnóstico de los parámetros SGUS para discriminar entre pacientes con SSp y pacientes *sicca*

Variables	Valor de corte	Sensibilidad	Especificidad	AUC-ROC (IC 95%)
Score SGUS	≥ 2	60,4%	80%	0,72 (0,65 - 0,80)
Glándulas submandibulares				
DAP (mm)	≤ 32	59%	68%	0,64 (0,55 - 0,72)
DLL (mm)	≤ 24	59%	59%	0,58 (0,49 - 0,68)

AUC-ROC: *area under the receiver operating characteristics curve*; DAP: diámetro anteroposterior; DLL: diámetro latero-lateral; IC: intervalo de confianza; SGUS: *salivary gland ultrasound*.

6. 3. Ecografía de los ganglios linfáticos

La proporción de pacientes en la que se detectaron ganglios a nivel parotídeo superficial, intraparotídeo y submandibular fue similar en todos los grupos (Tabla 10). Todos los participantes presentaron ganglios yugulodigástricos. Los ganglios linfáticos fueron ligeramente de mayor tamaño en los pacientes con SSp en comparación con los pacientes *sicca*, siendo estadísticamente significativo para los ganglios linfáticos intraparotídeos derechos ($p=0,032$), el submandibular izquierdo ($p=0,035$) y el yugulodigástrico derecho ($p=0,021$). De manera similar, en comparación con sujetos sanos, los ganglios linfáticos fueron más grandes en pacientes con SSp, siendo estadísticamente significativo para el ganglio parotídeo superficial derecho ($p=0,038$), los intraparotídeos derechos e izquierdos ($p=0,001$ y $p=0,016$, respectivamente) y el yugulodigástrico izquierdo ($p=0,021$). Al correlacionar el tamaño de los ganglios linfáticos intraparotídeos con las medidas de la glándula parótida sugestivas de hipertrofia o de agrandamiento parotídeo, no se encontraron correlaciones significativas (ancho PA $r=0,005$, $p=0,983$; diámetro distal del conducto de Stensen $r=0,143$, $p=0,456$; DAP de la parótida $r=0,147$, $p=0,438$).

No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto al número de ganglios intraparotídeos ni en la forma de los ganglios linfáticos.

Tabla 10. Estadísticas descriptivas y comparación del examen de ganglios linfáticos entre pacientes con SSp y los otros grupos

Variables	Pacientes SSp	Pacientes <i>sicca</i>		Sujetos sanos	
	n=53	n=30	p-value	n=21	p-value
Parotídeo superficial anterior	24 (45%)	19 (63%)	0,114	11 (52%)	0,581
Derecho (mm)	8,7 ± 3,2	8,4 ± 3,3	0,853	6,7 ± 3,6	0,038
Izquierdo (mm)	6,8 ± 2,5	7,2 ± 2	0,637	6,4 ± 2,9	0,740

Intraparotídeos	39 (74%)	21 (70%)	0,726	17 (81%)	0,565
Derecho (nº)	1,6 ± 0,89	1,6 ± 0,74	0,275	2,2 (1,21)	0,156
Derecho (mm)	6,7 ± 3,3	5,2 ± 1,2	0,032	4,2 ± 2,4	0,001
Izquierdo (nº)	1,9 ± 1,2	1,7 ± 1	0,118	1,77 ± 0,8	0,715
Izquierdo (mm)	6,4 ± 2,4	5,5 ± 2	0,167	4,6 ± 2,7	0,016
Submandibular	42 (79%)	25 (83%)	0,650	16 (76%)	0,774
Derecho(mm)	9,1 ± 3,2	7,5 ± 3,1	0,121	8,1 ± 4,5	0,292
Izquierdo (mm)	10 ± 3,2	8,2 ± 2,6	0,035	10,2 ± 5,5	0,868
Yugulodigástrico dcho. (mm)	14,8 ± 4,9	12,2 ± 4,6	0,021	13,1 ± 3,5	0,121
Yugulodigástrico izdo. (mm)	14,2 ± 4,2	12,4 ± 4,1	0,060	12,5 ± 2,2	0,021

SSp: síndrome de Sjögren primario.

Los valores se expresan como n (%) o como media ± DE. Los valores de *p* significativos están marcados en negrita.

6. 4. Asociación entre el score SGUS y otros parámetros ecográficos

Se clasificó a los pacientes con SSp en dos grupos según el score SGUS positivo (score SGUS OMERACT ≥2, n=32) y negativo (score SGUS OMERACT <2, n=21). Se encontraron diferencias significativas para los diámetros DCC y DAP de la glándula submandibular derecha (p=0,018 y p=0,015, respectivamente), siendo de menor tamaño en los pacientes con score SGUS positivo (Tabla 11). Los 3 pacientes con patrón de hipervascularización presentaron score SGUS positivo, no siendo un hallazgo estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias en lo referente a los valores de EOC, ni en la presencia, tamaño, forma o número de ganglios linfáticos.

Tabla 11. Comparación de los hallazgos de SGUS entre pacientes con SSp según el score SGUS

Variables	Score SGUS positivo n=32	Score SGUS negativo n=21	p-value
Hipervascularización	3 (9%)	0	0,269
Glándula parótida derecha			
DCC (mm)	54,7 ± 10,9	56,3 ± 9,1	0,582
DAP (mm)	31,5 ± 5,4	31,3 ± 7	0,899
DLL (mm)	24,3 ± 3,9	25 ± 4,7	0,587
Ancho PA (mm)	4,3 ± 1,6	4,5 ± 1,5	0,743
Longitud PA (mm)	21,8 ± 12,5	32,5 ± 14,2	0,011
Stensen distal (mm)	1,1 ± 0,7	0,9 ± 0,2	0,106
EOC (kPa)	11,3 ± 7,7	10,6 ± 3,9	0,692
Glándula parótida izquierda			
DCC (mm)	56,3 ± 6,1	56,9 ± 7,8	0,751
DAP (mm)	30 ± 6,4	30,4 ± 8,4	0,832
DLL (mm)	23,6 ± 3,3	24,5 ± 3,9	0,400
Ancho PA (mm)	4,8 ± 1,5	4,7 ± 1,6	0,774
Longitud PA (mm)	25 ± 12,1	30,3 ± 14,1	0,178
Stensen distal (mm)	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,956
EOC (kPa)	11,7 ± 4,5	10 ± 4,3	0,184

Glándula submand. derecha			
DCC (mm)	11,8 ± 2,9	15,4 ± 6,1	0,018
DAP (mm)	29,9 ± 6,4	33,2 ± 4,4	0,015
DLL (mm)	24,2 ± 5,3	24,9 ± 6,3	0,675
EOC (kPa)	9,2 ± 2,7	9,4 ± 2,5	0,782
Glándula submand. izquierda			
DCC (mm)	13 ± 4,8	14,6 ± 4,9	0,234
DAP (mm)	31,3 ± 5,3	31,4 ± 4,1	0,948
DLL (mm)	22,9 ± 7	23,9 ± 5,7	0,600
EOC (kPa)	10,1 ± 3,1	10,9 ± 4,1	0,750
Ganglios linfáticos			
Parotídeo superficial anterior	15 (47%)	9 (43%)	0,774
Derecho (mm)	9,3 ± 3,6	8,0 ± 2,7	0,403
Izquierdo (mm)	7,1 ± 2,7	5,7 ± 1,2	0,232
Intraparotídeos	22 (69%)	17 (81%)	0,362
Derecho (nº)	1,4 ± 0,8	1,8 ± 1	0,280
Derecho (mm)	6,4 ± 3,3	7 ± 3,2	0,653
Izquierdo (nº)	1,8 ± 1,1	2 ± 1,3	0,681
Izquierdo (mm)	6,4 ± 2,6	6,4 ± 2,1	0,986
Submandibular	25 (78%)	17 (81%)	0,999

Derecho(mm)	9 ± 3	9,2 ± 3,5	0,857
Izquierdo (mm)	10,2 ± 3,3	9 ± 3	0,619
Yugulodigástrico dcho. (mm)	14,9 ± 5,1	14,6 ± 4,7	0,826
Yugulodigástrico izdo. (mm)	15,2 ± 4,5	12,4 ± 3,4	0,039

DAP: diámetro anteroposterior; DCC: diámetro craneocaudal; DLL: diámetro latero-lateral; EOC: elastografía de ondas de corte; PA: prolongación anterior; SGUS: *salivary gland ultrasound*.

Los valores se expresan como n (%) o como media ± DE. Los valores de *p* significativos están marcados en negrita.

Tras el análisis de regresión logística de los diámetros de las glándulas submandibulares, tanto derechos como izquierdos, se confirmó la relación de dependencia del score SGUS con el DAP y DCC submandibulares derechos ($\beta = -0.313$, $p=0.024$; y $\beta = -0.227$, $p=0.019$, respectivamente): a medida que su tamaño es menor, mayor probabilidad hay de obtener un score SGUS positivo.

6. 5. Asociación entre el score SGUS y las características clínicas, histológicas y serológicas del SSp

Se compararon las características clínicas, histológicas y serológicas de los pacientes con SSp según su score SGUS (positivo: score SGUS OMERACT ≥ 2 , $n=32$; y negativo: score SGUS OMERACT < 2 , $n=21$). La duración de la xeroftalmia y xerostomía fue significativamente mayor en el grupo con score SGUS positivo (14,1 vs. 7,6 años, $p<0,001$ y 13,4 vs. 7,9 años, $p=0,003$, respectivamente). La doble positividad para los anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52, así como la triple positividad para los anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La, se asociaron significativamente con el score SGUS positivo ($p=0,004$ y $p=0.008$, respectivamente). No se encontraron diferencias en cuanto a la edad y el sexo, ni en la proporción de pacientes con xeroftalmia objetiva, gammagrafía anormal, parotiditis, BGSM

positiva, positividad de anticuerpos anti-Ro60 o anti-Ro52 aislados, título de ANA $\geq 1:160$ o positividad de FR entre los grupos (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de las características demográficas, clínicas y serológicas de los pacientes con SSp según el score SGUS.

Variables	Score SGUS positivo	Score SGUS negativo	p-value
	n=32	n=21	
Edad (años)	58 \pm 11,8	61 \pm 13,3	0,520
Sexo biológico femenino	32 (100%)	20 (95%)	0,396
Duración enfermedad (años)	8,2 \pm 8,6	5,8 \pm 4	0,176
Duración xeroftalmia (años)	14,1 \pm 9,6	7,6 \pm 2,9	<0,001
Duración xerostomía (años)	13,4 \pm 8,5	7,9 \pm 4,1	0,003
Xeroftalmia objetiva	26/30 (87%)	18 (86%)	0,999
Gammagrafía anormal	17/24 (71%)	9/16 (56%)	0,343
Parotiditis	10 (31%)	2 (10%)	0,095
BGSM positiva	10/11 (91%)	7/10 (70%)	0,311
Anti-Ro60+/anti-Ro52-	1 (3%)	4 (19%)	0,074
Anti-Ro60-/anti-Ro52+	3 (9%)	1 (5%)	0,999
Anti-Ro60+/anti-Ro52+	27 (84%)	10 (48%)	0,004

Anti-Ro60+/anti-Ro52+/anti-La+	21 (66%)	6 (29%)	0,008
ANA \geq 1:160	31 (97%)	17 (81%)	0,074
ANA \geq 1:320/FR+	20 (63%)	8 (38%)	0,082
Anti-Ro60+/anti-Ro52+/FR+	18 (56%)	6 (29%)	0,048
Anti-Ro60+/anti-La+/FR+	16 (50%)	5 (24%)	0,090

ANA: anticuerpos antinucleares; BGSM: biopsia de glándula salival menor; FR: factor reumatoide; SGUS: *salivary gland ultrasound*.

Los valores se expresan como n (%) o como media \pm DE. Los valores de *p* significativos están marcados en negrita.

6. 6. Rendimiento diagnóstico del score SGUS

El análisis de regresión logística mostró que la asociación del score SGUS con el diagnóstico de SSp es independiente de los otros criterios (la BGSM, la doble positividad anti-Ro60 y anti-Ro52, la triple positividad anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La, la presencia de ANA \geq 1:320 y FR, las pruebas objetivas de xeroftalmia y la gammagrafía salival) incluidos en nuestro estudio.

Se calcularon los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)) de los diferentes criterios diagnósticos del SSp incluidos y el score SGUS (Tabla 13). Además se realizó el análisis de las curvas AUC-ROC para comparar la precisión diagnóstica entre dichos criterios y el score SGUS (Tabla 13, Figura 6).

La sensibilidad para el score SGUS fue del 60,4% y la especificidad del 80%, siendo su especificidad muy superior al de la gammagrafía salival. El VPP fue del 84,2%, superior al de

las pruebas objetivas de xeroftalmia así como al de la gammagrafía, con un VPN similar al de la gammagrafía y los patrones serológicos de triple positividad anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La y ANA \geq 1:320 y FR (Tabla 13).

La BGSM presentó el mejor rendimiento diagnóstico (AUC-ROC 0,905), seguido de la doble positividad para anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52 (AUC-ROC 0,849). El rendimiento diagnóstico del score SGUS fue similar al de la triple positividad para anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La, la combinación de ANA \geq 1:320 y FR positivo, y las pruebas oftalmológicas (AUC-ROC 0,754, 0,747 y 0,714, respectivamente). La gammagrafía salival presentó el rendimiento diagnóstico más bajo (AUC-ROC 0,627).

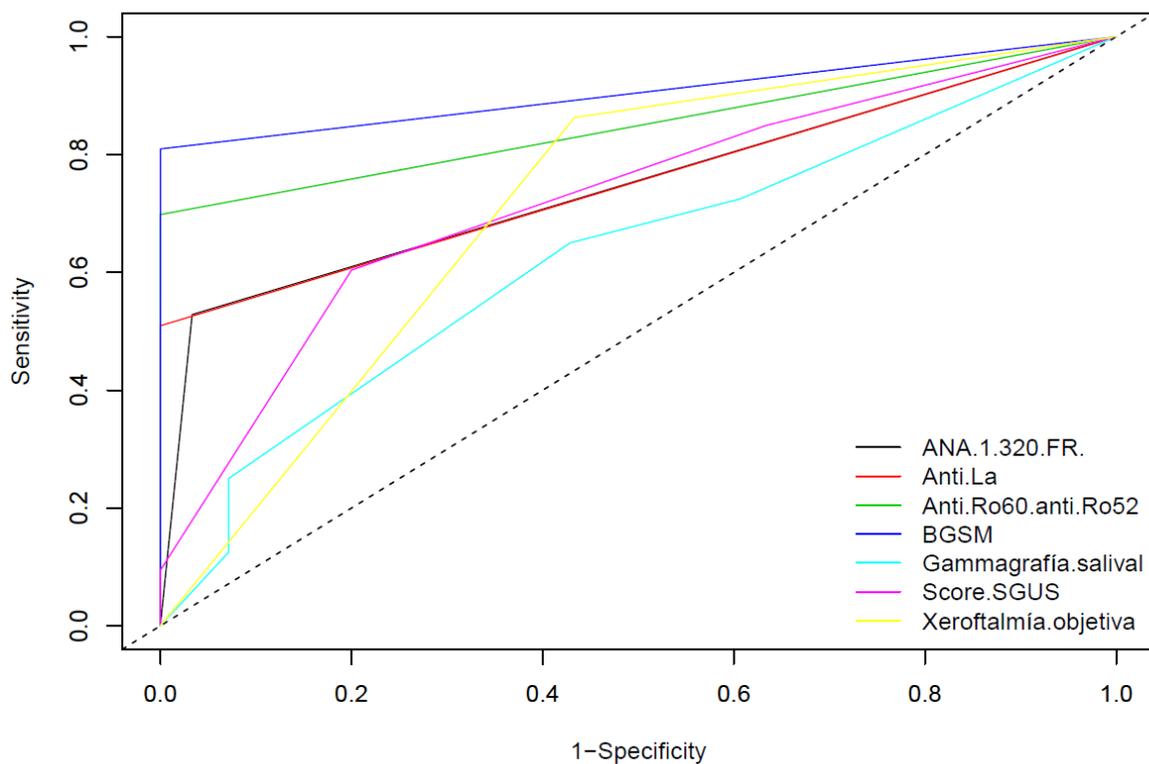
Tabla 13. Precisión diagnóstica de los métodos de cribado para discriminar entre pacientes con SSp y pacientes *sicca*

Variables	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	AUC-ROC (IC 95%)
Score SGUS	60,4%	80%	84,2%	53,3%	0,724 (0,62 - 0,83)
Xeroftalmía objetiva	86,3%	56,7%	77,2%	70,8%	0,715 (0,61 - 0,82)
Gammagrafía salival	65%	57,1%	68,4%	53,3%	0,627 (0,50 - 0,76)
BGSM	81%	100%	100%	85,2%	0,905 (0,82 - 0,99)
Anti-Ro60+/ anti-Ro52+	69,8%	100%	100%	65,2%	0,849 (0,79 - 0,91)
Anti-Ro60+/ anti-Ro52+/anti-La+	50,9%	100%	100%	53,6%	0,755 (0,67 - 0,82)

ANA \geq 1:320/FR+	52,8%	96,7%	96,6%	53,7%	0,747 (0,61 - 0,82)
----------------------	-------	-------	-------	-------	------------------------

ANA: anticuerpos antinucleares; AUC-ROC: *area under the receiver operating characteristics curve*; BGSM: biopsia de glándula salival menor; IC: intervalo de confianza; FR: factor reumatoide; SGUS: *salivary gland ultrasound*.

Figura 6. Comparación de las áreas bajo la curva ROC para el diagnóstico del SSp de los diferentes criterios diagnósticos y el score SGUS



ANA: anticuerpos antinucleares; BGSM: biopsia de glándula salival menor; FR: factor reumatoide; SGUS: *salivary gland ultrasound*.

7. DISCUSIÓN

El SSp es, probablemente, la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestro medio [2]. El proceso diagnóstico de un paciente con sospecha clínica de SSp comprende característicamente tres pasos secuenciales: diagnóstico clínico del síndrome seco, objetivación de su presencia y diagnóstico de la alteración autoinmune [59].

Si bien las manifestaciones clínicas y analíticas ante las que sospechar la enfermedad pueden ser muy diversas, las pruebas de objetivación de hipofunción lagrimal y salival siguen siendo el primer paso para el diagnóstico y la clasificación, siendo necesario para confirmar el diagnóstico la presencia de auto-anticuerpos específicos anti-Ro/SSA o la presencia de una sialoadenitis linfocítica focal con presencia de infiltrados de al menos 50 células inflamatorias (focus score ≥ 1) en una BGSM o biopsia parotídea [17-18]. En este contexto, en los últimos años la ecografía convencional en modo B de glándulas salivales (SGUS) ha permitido observar un gran número de anomalías características en pacientes con SSp, que podrían facilitar el diagnóstico de la enfermedad, así como su cribado. Sin embargo, existen distintos tipos de puntuación del daño glandular en la SGUS, y todavía se considera una herramienta de investigación, no incluyéndose su realización en los criterios diagnósticos [25].

En la presente tesis doctoral, se realizó una evaluación ecográfica de las glándulas salivales, que incluía la estimación del grado de heterogeneidad del parénquima utilizando el score SGUS OMERACT, las medidas de tamaño glandular, el patrón de vascularización, la elasticidad de las glándulas salivales, y el examen de los ganglios linfáticos adyacentes, con el fin de describir parámetros ecográficos útiles que permitiesen diagnosticar a los pacientes afectados de un SSp entre los que consultan por síndrome seco. Además, se investigó si existía asociación entre el grado de heterogeneidad glandular (score SGUS OMERACT) y las características clínicas, histológicas y e inmunológicas del SSp, incluyendo la determinación de anticuerpos monoespecíficos para Ro60 y Ro52. Por último, se evaluó el rendimiento diagnóstico de los diferentes métodos de cribado en comparación con el del score SGUS OMERACT.

El score de heterogeneidad ecográfico fue positivo (score SGUS OMERACT ≥ 2) en una proporción significativamente mayor de pacientes con SSp que en pacientes con síndrome

seco-no Sjögren (*sicca*) (60 % frente a 20 %, $p < 0,001$) y también que en sujetos sanos (0 %, $p < 0,001$), siendo nuestros hallazgos similares a los descritos en estudios previos [20, 24-25, 27-32, 45, 68], en los que la heterogeneidad del parénquima glandular fue la principal anomalía observada en pacientes con SSp. Aunque existen diferentes sistemas de puntuación de SGUS, elegimos el sistema SGUS OMERACT porque es un score de consenso internacional, validado [36, 44], fácil de emplear y muy ajustado a nuestros hallazgos ecográficos. Nuestros resultados confirman que el score SGUS OMERACT ≥ 2 está claramente asociado con el SSp, incluso en un contexto de síndrome seco no secundario a SSp.

El estudio del tamaño de las glándulas salivales, estimado mediante la medición de los diámetros de las glándulas parótidas y submandibulares, puso de manifiesto que los diámetros submandibulares eran más pequeños en pacientes con SSp en comparación con pacientes *sicca* y sujetos sanos. Los tamaños parotídeos y el diámetro distal del conducto de Stensen fueron de mayor magnitud en ambas glándulas parótidas en pacientes con SSp, pero solo en comparación con sujetos sanos. Por lo tanto, nuestros hallazgos corroboran que en los pacientes con SSp las glándulas submandibulares suelen presentar atrofia o menor tamaño, las glándulas parótidas hipertrofia y los conductos salivales dilatación, en línea con lo descrito previamente [24]. Sin embargo, solo los diámetros de las glándulas submandibulares fueron útiles para distinguir entre pacientes con SSp y pacientes *sicca*. Este hallazgo es relevante respecto a estudios previos, en los que no se hallaron diferencias entre pacientes con SSp y *sicca* al considerar otras formas de medida del tamaño glandular, como el área de superficie glandular [28, 68] o los volúmenes glandulares [45]. Dado que el tamaño de las glándulas salivales varía según los sujetos, no recomendamos una evaluación sistemática de los diámetros glandulares para diagnosticar el SSp, pero pueden ser una herramienta útil para evaluar la atrofia de las glándulas submandibulares y el agrandamiento de las glándulas parótidas en el seguimiento de pacientes con SSp.

El patrón de hipervascularización glandular, valorado de acuerdo a un aumento de las señales Doppler puntiformes distribuidas por el parénquima glandular, solo se observó en 3 pacientes con SSp, hecho que no permitió estimar su significación estadística. Aunque realizamos esta evaluación sin estimulación previa de las glándulas salivales, otros estudios han demostrado que el patrón de vascularización no se modifica después de la estimulación [25, 32]. Además, a pesar de que Carotti *et al.* [32] describieron que el patrón hipervascular

podía estar directamente relacionado con los cambios parenquimatosos, no existe en la actualidad un modelo estandarizado de evaluación Doppler para valorar dicha hipervascularización [25]. Recientemente se ha propuesto que la reducción del índice de resistencia de la arteria facial [32, 47-48] podría ser una mejor aproximación de este patrón respecto a la valoración de señales puntiformes en el parénquima de la glándula, siendo necesarios más estudios en esta dirección en el futuro.

En cuanto a la utilidad de la elastografía en el diagnóstico de SSp, los pacientes con SSp presentaron valores más altos de EOC en las cuatro glándulas salivales en comparación con los sujetos sanos, hallazgo que confirma un aumento de la rigidez del tejido glandular en los pacientes con SSp. Sin embargo, no hallamos diferencias significativas entre las medidas de EOC de los pacientes con SSp y la de los pacientes *sicca*. Por tanto, la técnica de EOC fue útil para evaluar la rigidez glandular, pero no para diferenciar pacientes con síndrome seco de los afectados de SSp. En estudios previos [49, 73-77], a pesar de describir una especificidad muy variable, se habían objetivado diferencias entre los grupos de estudio. La discrepancia puede deberse a los distintos modos de elastografía utilizados y a que los grupos control son diferentes, hecho que dificulta realizar una comparación real entre resultados.

En relación al examen de los ganglios linfáticos, hallamos diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de algunos ganglios (principalmente intraparotídeos derechos), siendo ligeramente de mayor tamaño en los pacientes con SSp que en los pacientes *sicca* y en sujetos sanos. A pesar de este ligero aumento en el tamaño, ninguno de los tamaños se encontraba en rango patológico ni presentaba alteraciones patológicas en su forma [67]. Respecto al número de ganglios, habitualmente pueden observarse 3 ganglios intraparotídeos: uno a nivel proximal, uno medio y uno distal en el lóbulo superficial de la glándula parótida, y se ha descrito que en pacientes con SSp podría haber un aumento del número de estos ganglios [23]. Sin embargo, en nuestro estudio, no hallamos diferencias ni en el número de ganglios linfáticos intraparotídeos, ni en la proporción de pacientes en la que se encontraron presentes entre los diferentes grupos. Tampoco hallamos ninguna relación significativa entre el tamaño de los ganglios linfáticos intraparotídeos y las medidas de las glándulas parótidas, o el diámetro distal del conducto de Stensen. Por todo ello, aunque no recomendamos una evaluación sistemática

de los tamaños ganglionares para el diagnóstico de SSp, sí es recomendable evaluar periódicamente tanto el tamaño como la forma de los ganglios linfáticos adyacentes a las glándulas salivales en pacientes con SSp, ya que son factores pronósticos para el desarrollo de linfoma en caso de presentar alteraciones.

Respecto a la asociación entre el score SGUS OMERACT y los otros parámetros ecográficos evaluados, el grupo de pacientes con score SGUS positivo presentó unos diámetros de la glándula submandibular derecha (DCC y DAP) de menor tamaño, siendo un hallazgo estadísticamente significativo. Además, se objetivó una asociación de dependencia estadísticamente significativa entre dichos parámetros, demostrando que la probabilidad de presentar un score SGUS OMERACT ≥ 2 es mayor a medida que disminuyen los valores de estos diámetros de la glándula submandibular. Hasta la fecha, no se había descrito este hallazgo ecográfico.

No hallamos diferencias en el patrón de hipervascularización glandular (a pesar de que los tres pacientes con patrón de hipervascularización presentaban score SGUS positivo), los valores de EOC, ni en la presencia, tamaño, forma o número de ganglios linfáticos entre los grupos de acuerdo a su score SGUS. En comparación con estudios previos, Lee *et al.* [45] describieron volúmenes glandulares menores tanto para las glándulas parótidas como submandibulares en los pacientes con score de heterogeneidad positivo. Sin embargo, al no hallar diferencias significativas en los volúmenes glandulares entre pacientes con SSp y pacientes con síndrome *sicca* idiopático, el estudio de volúmenes glandulares no se consideró un parámetro ecográfico de utilidad para el diagnóstico de SSp. Por otro lado, se ha descrito un incremento de los valores de EOC [50, 52], y del índice de resistencia de la arteria facial en la evaluación Doppler color [30], a medida que aumenta la heterogeneidad del parénquima glandular. No obstante, es necesario tener en cuenta que el score de heterogeneidad, los procedimientos ecográficos y los grupos control son diferentes en los estudios publicados, hecho que dificulta en gran manera realizar una comparación adecuada de los resultados de dichos estudios. Hasta donde sabemos, no se han descrito previamente asociaciones del score SGUS OMERACT con otros parámetros ecográficos, siendo la primera vez que se describe su asociación con los diámetros de las glándulas submandibulares.

Por último, analizamos si existía alguna asociación entre el score SGUS OMERACT y las características clínicas, histológicas y serológicas en pacientes afectados de SSp. En nuestro estudio, los pacientes con score SGUS positivo presentaron significativamente mayor duración de la xerostomía y la xeroftalmia, y mayor proporción de doble positividad para anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52 y de triple positividad para anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La. En lo referente a la duración de los síntomas, nuestros hallazgos coinciden con estudios previos en los que se ha descrito un inicio más temprano de los síntomas clínicos [27] o mayor duración de los mismos [43] en pacientes con SSp y scores de heterogeneidad anormales. En cuanto a los patrones serológicos, el score de heterogeneidad SGUS se había asociado previamente con anticuerpos anti-Ro/SSA [41, 43], doble positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La [27, 45, 78-79] y positividad anti-La [42]. Nuestro estudio confirma todas estas asociaciones. Además, al realizar la determinación de anticuerpos monoespecíficos frente a Ro60 y Ro52, encontramos que el patrón serológico más característico en los pacientes con SSp fue la presencia de anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La (triple positividad), presente en el 51% de los casos, y en el 66% de los pacientes con un score SGUS positivo. Existen datos contradictorios relacionados con el papel de los anticuerpos monoespecíficos anti-Ro52 en enfermedades autoinmunes y específicamente en el SSp. Por un lado, los anticuerpos anti-Ro52 se han asociado con las principales características clínicas, histopatológicas e inmunológicas del SSp [80-81], mientras que, en otros trabajos, su positividad aislada se ha considerado de bajo valor diagnóstico en las enfermedades autoinmunes en ausencia de otros auto-anticuerpos [82-83] y no asociada con el diagnóstico de SSp [84-86]. En los estudios en los que se analizó la determinación de anticuerpos monoespecíficos anti Ro60 y Ro52 [84-86] en pacientes con enfermedades autoinmunes, la doble positividad anti-Ro60 y anti-Ro52 fue el patrón más frecuente y el SSp el diagnóstico más probable, especialmente en aquellos pacientes que presentaban además anticuerpos anti-La. En relación al score de heterogeneidad glandular, Armağan *et al.* [86], y La Paglia *et al.* [87] describieron que la positividad anti-Ro60 y principalmente la doble positividad anti-Ro60 y anti-Ro52, pero no los anticuerpos anti-Ro52 aislados, se asociaban con la gravedad del score glandular en pacientes con SSp, particularmente con la afectación parotídea. De modo similar en nuestro estudio, la presencia aislada de anticuerpos anti-Ro60 o antiRo52 no se asoció al diagnóstico de SSp ni al score SGUS positivo, pero la combinación de anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52 se asoció

con el diagnóstico de SSp y también con el grado de afectación glandular, y en ambos casos especialmente cuando los anticuerpos anti-La también estaban presentes. Respecto a los anticuerpos anti-La, en nuestro estudio ningún paciente presentó anticuerpos anti-La en ausencia de anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52, hecho que respalda la no inclusión de dichos anticuerpos en la clasificación de SSp, tal y como establecen los últimos criterios de clasificación ACR/EULAR [18], ya que la presencia de anti-La en ausencia de anticuerpos anti-Ro/SSA es extremadamente rara. Sin embargo, la positividad anti-La puede tener otras implicaciones. Gerly *et al.* [88] demostraron que el grado de infiltración en el tejido de la glándula salival era significativamente mayor en pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La que en aquellos con anticuerpos anti-Ro/SSA aislados. Lee *et al.* [45] concluyeron que la doble positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La era un factor predictivo de destrucción glandular severa, por lo que recomendaron realizar la prueba de ambos tipos de anticuerpos para predecir la gravedad del daño exocrino. Nuestros resultados respaldan la asociación de los anticuerpos anti-La con una mayor afectación de las glándulas salivales.

No hallamos relación entre la presencia de un título de ANA $\geq 1:320$ y un FR positivo y el score SGUS, si bien esta asociación fue más frecuente en pacientes con SSp que en pacientes *sicca*. La presencia de ANA y FR ya no se considera un hallazgo específico del SSp [18, 41] y, en nuestro estudio, en línea con lo descrito previamente [41, 43], los anticuerpos anti-Ro/SSA explicaron los hallazgos del score SGUS mejor que el resto de pruebas de laboratorio. Por lo tanto, nuestra recomendación es realizar la determinación de anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52, así como anticuerpos anti-La, para ayudar en el diagnóstico del SSp y predecir el grado de afectación de las glándulas salivales.

No hallamos asociación significativa entre el score SGUS y los resultados patológicos de las pruebas de Shirmer y OSS, la gammagrafía salival ni la BGSM, a diferencia de estudios previos [25, 27, 37, 39-41, 43], quizás porque no se realizaron de forma simultánea, si no al diagnóstico de la enfermedad. Mossel *et al.* [43] describieron que los pacientes con score SGUS positivo presentaban una puntuación significativamente peor en todos los elementos individuales de los criterios ACR/EULAR: biopsia glandular, prueba de Schirmer, OSS y UWS, en comparación con pacientes con scores SGUS negativos. Las diferencias entre nuestros resultados y los estudios previos podrían ser debidos también al score SGUS aplicado, a los

criterios diagnósticos utilizados (criterios AECG vs. criterios ACR/EULAR), y a la forma en que se recopilaron los parámetros, ya que en nuestro estudio las variables fueron consideradas de forma categórica como ausentes/presentes, en lugar de considerarse una escala continua. Por ello, reevaluamos nuestros resultados considerando la gammagrafía y la BGSM como variables continuas, para identificar posibles asociaciones entre el score SGUS positivo y una puntuación peor en estos ítems. En el caso de la gammagrafía salival, de acuerdo a la escala de Schall con grados del I al IV [71], encontramos que los pacientes con score SGUS positivo tenían peor puntuación gammagráfica, sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0,103$). Concluimos por lo tanto que no se encontraron diferencias entre los grupos según el score SGUS, ya fuera considerada variable dicotómica vs. continua. En cuanto a La BGSM, al considerarla como una escala numérica, de acuerdo al número de acúmulos de >50 linfocitos objetivado en las muestras histológicas, tampoco se observaron diferencias significativas ($p=0,598$) entre los grupos según el score SGUS. La falta de asociación entre la BGSM y el score SGUS podría deberse al pequeño número de pacientes con BGSM y al tiempo transcurrido entre la BGSM y la realización de la SGUS. En nuestro centro, la BGSM se reserva para los pacientes con serología negativa para confirmación del diagnóstico de SSp, dada la naturaleza invasiva de la técnica.

Respecto al rendimiento diagnóstico del score SGUS OMERACT, hallamos que dicho score se asocia de manera independiente con el diagnóstico de SSp, corroborando lo demostrado anteriormente [89]. El mayor rendimiento diagnóstico objetivado en nuestro estudio para distinguir pacientes con SSp y pacientes *sicca* de acuerdo a los criterios de clasificación AECG de 2002 lo presentaron la BGSM (AUC-ROC 0,905) y la doble positividad para anticuerpos anti-Ro60 y anti-Ro52 (AUC-ROC 0,849). El rendimiento del score SGUS fue similar al de la triple positividad para anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La, la combinación de ANA $\geq 1:320$ y FR positivo, y las pruebas oftalmológicas (AUC-ROC 0,724, 0,754, 0,747 y 0,714, respectivamente), y superior al de la gammagrafía salival, que presentó el rendimiento diagnóstico más bajo (AUC-ROC 0,627). En comparación con estudios previos, el rendimiento diagnóstico del score SGUS obtenido en nuestro estudio ha sido inferior a los descritos previamente con valores de AUC-ROC de 0,86 hasta 0,95 [90-92]. Destaca también el hallazgo previo de rendimientos diagnósticos similares entre el score SGUS y la gammagrafía [90], con valores medios de 0,86 para la SGUS y 0,82 para la gammagrafía,

considerándose comparables. Se podría inferir que estas discrepancias son debidas principalmente al número de pacientes incluidos en nuestro estudio. Sin embargo, en nuestra cohorte no encontramos una asociación significativa entre el resultado patológico de la gammagrafía salival (estadio III o IV) y el diagnóstico de SSp, siendo similares los hallazgos gammagráficos en pacientes con SSp y *sicca*, así como entre pacientes con score SGUS positivo y negativo. Además, el rendimiento diagnóstico del SGUS respecto a la gammagrafía fue superior. Por todo ello, nuestros resultados apoyan el uso de SGUS como método diagnóstico alternativo a la gammagrafía salival en la evaluación glandular de los pacientes afectados de SSp, especialmente para diferenciarlos de los afectados de síndrome seco idiopático (*sicca*).

Por último, el hecho de que la SGUS presentase un rendimiento similar al de las pruebas oftalmológicas, que son criterios diagnósticos de las tres últimas clasificaciones (AECG, ACR y ACR/EULAR [17-19]) y al de las pruebas serológicas consideradas también criterio diagnóstico (anti-La en el caso de los criterios de AECG y ACR [17, 19] y ANA $\geq 1:320$ + FR según la clasificación del ACR [19]), apoya la inclusión del score SGUS como un ítem más en los criterios diagnósticos del SSp.

8. CONCLUSIONES

-La ecografía es una herramienta útil para valorar la afectación de las glándulas salivales en el SSp, y el score de heterogeneidad del parénquima glandular (específicamente el sistema de puntuación SGUS OMERACT), tiene un alto grado de rendimiento diagnóstico.

-La elastografía de ondas de corte revela un aumento de la rigidez de las glándulas salivales en los pacientes con SSp, aunque en nuestro estudio no permitió diferenciar a los pacientes afectados de síndrome de Sjögren primario de los afectados de un síndrome seco idiopático (*sicca*).

-Los pacientes con SSp presentan un mayor tamaño de los ganglios linfáticos adyacentes a las glándulas salivales, si bien, no observamos un mayor número de ganglios ni cambios en su forma que permitiesen diferenciar a los pacientes afectados de SSp de los afectados de un síndrome seco idiopático (*sicca*).

-El score SGUS OMERACT se asocia a diámetros más pequeños de la glándula submandibular derecha en pacientes con SSp (a menor diámetro de la glándula submandibular, mayor heterogeneidad), hecho no descrito previamente.

-El score SGUS OMERACT es mayor en pacientes con mayor duración de la xeroftalmia y la xerostomía, y en pacientes con doble y triple positividad serológica (anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La).

-El rendimiento diagnóstico del score SGUS OMERACT es similar al de otros ítems clasificatorios del SSp, por lo que puede ser una herramienta complementaria para el diagnóstico de esta entidad y debería incluirse en los criterios clasificatorios.

9. LÍNEAS DE FUTURO

Los resultados de la presente tesis doctoral aportan nueva información que da soporte al uso de la ecografía de las glándulas salivales como herramienta para el diagnóstico del SSp y el estudio de la afectación de las glándulas salivales en el mismo.

Los hallazgos obtenidos por SGUS en sus diferentes modos (modo B, Doppler color y EOC), y los obtenidos en el estudio de los ganglios linfáticos adyacentes, han evidenciado diferencias significativas entre los diferentes grupos, siendo de especial relevancia los distintivos en un contexto *sicca*. Identificar la correlación entre estos parámetros y el diagnóstico podría permitir identificar nuevos parámetros ecográficos que sean útiles para el diagnóstico de la enfermedad. Nuevos abordajes en los ámbitos del Doppler color y la elastografía, investigando nuevos parámetros, podrían identificar diferencias significativas que en este estudio no se han obtenido.

Las asociaciones obtenidas entre el score SGUS y las características clínicas y serológicas del SSp podrían ayudar a predecir el grado de afectación de las glándulas salivales en estos pacientes, especialmente por la relación con la triple positividad para anticuerpos anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La.

Finalmente, sería necesario un seguimiento prospectivo de los pacientes para objetivar si se producen cambios en las glándulas salivales en el tiempo, especialmente del score SGUS. En un estudio previo [93] se demostró que la heterogeneidad del parénquima del SG no cambió entre dos exámenes ecográficos realizados en un intervalo de dos años durante la historia natural de la enfermedad sin tratamiento, por lo que llevaría a pensar que los cambios en el parénquima se establecen ya desde el inicio de la enfermedad. Asimismo, el seguimiento prospectivo puede llevar a identificar el score SGUS como un factor pronóstico para la aparición de linfoma o formar parte de las estrategias terapéuticas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Pearce JMS. Henrik Sjögren and his syndrome. Hektoen International Journal, Hektoen Institute of Medicine [Internet]. 2018 [Consultado Jun 2022]. Disponible en: <https://hekint.org/2018/09/11/henrik-sjogren-and-his-syndrome>
2. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1983-9.
3. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(10):931-9.
4. Solans R, Labrador M, Angel Bosch J. Etiopatogenia del síndrome de Sjögren [Etiopathogenesis of Sjögren's syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(19):750-5.
5. Nordmark G, Eloranta ML, Ronnblom L. Primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(10):2054-62.
6. Hall JC, Casciola-Rosen L, Berger AE, Kapsogeorgou EK, Cheadle C, Tzioufas AG, et al. Precise probes of type II interferon activity define the origin of interferon signatures in target tissues in rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:17609-14.
7. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet*. 2013;4:1284-92.
8. Taylor KE, Wong Q, Levine DM, McHugh C, Laurie C, Doheny K, et al. Genome-wide association analysis reveals genetic heterogeneity of Sjögren's syndrome according to ancestry. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1294-305.
9. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:2770-5.
10. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Guía de práctica clínica SEMI. Síndrome de Sjögren. Guía de diagnóstico 2009. SEMI 2009. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/guia_sjogren_dx_2009.pdf
11. Reyes Jaraba CA, Pájaro Galvis NE, Vergara Serpa OV, Conquett Huertas JY, Echenique Torres OD, Cortina Gutiérrez A, et al. Síndrome de Sjögren: epidemiología y manifestaciones clínicas. *Rev Colomb Reumatol*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.12.007>.

12. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31.
13. Mestre-Torres J, Solans-Laqué R. Pulmonary involvement in Sjögren's syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(4):181-5.
14. Jasiak M, Karras A, Le Guern V, Krastinova E, Mesbah R, Faguer S, et al. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:362-70.
15. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):31-8.
16. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis*. Published online first. 2012. 10.1136/annrheumdis-2012-202565.
17. 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(6):554-8.
18. 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. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45.
19. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. New Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A data-driven expert-clinician consensus approach within the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64:475–87.
20. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):269.

21. Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, Lam MY, Challacombe S, Daniels TE, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1557–61.
22. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:968-72.
23. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1103-9.
24. Schäfer VS, Schmidt WA. Ultraschalldiagnostik beim Sjögren-Syndrom [Ultrasound diagnostics in Sjögren's syndrome]. *Z Rheumatol.* 2017;76(7):589-94.
25. Jousse-Joulin S, Coiffier G. Current status of imaging of Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(6):101592.
26. 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;10:351e6.
27. Hammenfors DS, Brun JG, Jonsson R, Jonsson MV. Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):56-62.
28. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boisramé-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):216-25.
29. Baldini C, Zabotti A, Filipovic N, Vukicevic A, Luciano N, Ferro F, et al. Imaging in primary Sjögren's syndrome: the 'obsolete and the new'. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36Suppl112(3):215-21.
30. Caraba A, Babalic FC, Iurciuc S, Iurciuc M. The Utility of Major Salivary Gland Ultrasonographic Parameters in the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Dis Markers.* 2019:1716848.
31. Luciano N, Ferro F, Bombardieri S, Baldini C. Advances in salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36Suppl114(5):159-64.

32. Carotti M, Salaffi F, Di Carlo M, Barile A, Giovagnoni A. Diagnostic value of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: the role of grey-scale and colour/power Doppler sonography. *Gland Surg.* 2019;8Suppl3:S159-67.
33. Martel A, Coiffier G, Bleuzen A, Goasguen J, de Bandt M, Deligny C, Magnant J, et al. What is the best salivary gland ultrasonography scoring methods for the diagnosis of primary or secondary Sjögren's syndromes? *Joint Bone Spine.* 2019;86(2):211e7.
34. Zhang X, Zhang S, He J, Hu F, Liu H, Li J, et al. Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome: comparison of two scoring systems. *Rheumatology.* 2015;54(9):1680e7.
35. Qi X, Sun C, Tian Y, Han Y, Peng C, Jin H, et al. Comparison of the diagnostic value of four scoring systems in primary sjögren's syndrome patients. *Immunol Lett.* 2017;188:9e12.
36. Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, Naredo E, Ohrndorf S, Backhaus M, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:967-73.
37. Luciano N, Baldini C, Tarantini G, Ferro F, Sernissi F, Varanini V, et al. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2198-204.
38. Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(1):129-34.
39. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands – a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2008;35:285–93.
40. Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1102-7.

41. Kim JW, Lee H, Park SH, Kim SK, Choe JY, Kim JK. Salivary gland ultrasonography findings are associated with clinical, histological, and serologic features of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(4):303-10.
42. Silva JL, Faria DS, Neves JS, Cerqueira M, Peixoto D, Teixeira F. Salivary gland ultrasound findings are associated with clinical and serologic features in primary Sjögren's syndrome patients. *Acta Reumatol Port*. 2020;45(1):76-7.
43. Mossel E, van Nimwegen JF, Stel AJ, Wijnsma RF, Delli K, van Zuiden GS, et al. Clinical Phenotyping of Primary Sjögren Syndrome Patients Using Salivary Gland Ultrasonography: Data From the RESULT Cohort. *J Rheumatol*. 2021;48(5):717-27.
44. Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, Brown J, Carr A, Carotti M, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjögren's syndrome: consensual US-SG core items definition and reliability. *RMD Open*. 2017;3(1):e000364.
45. Lee KA, Lee SH, Kim HR. Diagnostic and predictive evaluation using salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36Suppl112(3):165-72.
46. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and colour Doppler sonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2001;20(3):213e9.
47. Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, Ohyama Y, Nakamura S. Sonographic diagnosis of Sjogren syndrome: evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(4):587e94.
48. Chikui T, Yonetsu K, Izumi M, Eguchi K, Nakamura T. Abnormal blood flow to the submandibular glands of patients with Sjogren's syndrome: Doppler waveform analysis. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1222e8.
49. Pia LJ, Juan BM, Frank P, Angela AA, Jose G, Juan de Dios BS. Is sonoelastography a helpful method of evaluation to diagnose Sjögren's syndrome? *Int J Rheum Dis*. 2019;22(2):175-81.
50. Arslan S, Durmaz MS, Erdogan H, Esmen SE, Turgut B, Iyisoy MS. Two-Dimensional Shear Wave Elastography in the Assessment of Salivary Gland Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. *J Ultrasound Med*. 2020;39(5):949-56.

51. Cindil E, Oktar SO, Akkan K, Sendur HN, Mercan R, Tufan A, et al. Ultrasound elastography in assessment of salivary glands involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Imaging*. 2018;50:229-34.
52. Kimura-Hayama E, Criales-Vera S, Azpeitia-Espinosa L, Pacheco-Molina C, Reyes E, Lima G, Hernandez-Ramirez D, et al. Elastographic ultrasound: an additional image tool in Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(6):1293-300.
53. Satış H, Cindil E, Salman RB, Yapar D, Demir NB, Temel E, et al. Parotid elastography: a potential alternative to replace labial biopsy in classification of patients with primary Sjögren's syndrome? *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3707-13.
54. Sezer İ, Erdem Toslak İ, Yağci B, Erbasan F, Ayan A, Karasu U. The Role of Real-Time Tissue Elastography and Gray-Scale Ultrasound Histogram Analysis in the Diagnosis of Patients With Sjögren's Syndrome. *Arch Rheumatol*. 2019;34(4):371-9.
55. Takagi Y, Sumi M, Sumi T, Ichikawa Y, Nakamura T. MR microscopy of the parotid glands in patients with Sjogren's syndrome: quantitative MR diagnostic criteria. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):1207-14.
56. Tonami H, Higashi K, Matoba M, Yokota H, Yamamoto I, Sugai S. A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25(2):262-8.
57. Niemelä RK, Pääkkö E, Suramo I, Takalo R, Hakala M. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;45(6):512-8.
58. Keraen J, Blanc E, Besson FL, Leguern V, Meyer C, Henry J, et al. Usefulness of ¹⁸F-Labeled Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1147-57.
59. Brito-Zerón P, Akasbi M, Gandía L, Alòs L, Navarro M, Pallarés L, et al. Síndrome de Sjögren primario. En: Cervara Segura R, Espinosa Garriga G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid Xutglà MC, editores. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas*. 5ª Edición. Madrid: Editorial Médica panamericana; 2015, p. 48-68.
60. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304:452-60.
61. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial

- of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270-6.
62. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2240-5.
63. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):960-8.
64. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-42.
65. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:2337-44.
66. Nocturne G, Mariette X. Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015;168:317-27.
67. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum.* 1994;53:637-47.
68. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):146.
69. Mao Y, Hedgire S, Harisinghani M. Radiologic Assessment of Lymph Nodes in Oncologic Patients. *Curr Radiol Rep.* 2014;2:36.
70. Wilson M, Pandey S. Parotitis. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560735/>
71. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA.* 1971;216(13):2109-16.
72. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaağaoğlu AE. easyROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. *The R Journal.* 2016;8(2):213-30.

73. Dejaco C, De Zordo T, Heber D, Hartung W, Lipp R, Lutfi A, et al. Real-time sonoelastography of salivary glands for diagnosis and functional assessment of primary Sjogren's syndrome. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40:2759e67.
74. Gunes Tatar I, Altunoglu H, Kurt A, Altunoglu A, Ozturk MA, Erten S, et al. The role of salivary gland elastosonography in Sjogren's syndrome: preliminary results. *Int J Rheum Dis* 2014;17(8):904e9.
75. Hofauer B, Mansour N, Heiser C, Gahleitner C, Thuermel K, Bas M, et al. Sonoelastographic modalities in the evaluation of salivary gland characteristics in Sjogren's syndrome. *Ultrasound Med Biol*. 2016;2016(42):2130e9.
76. Turnaoglu H, Kural Rahatli F, Pamukcu M, Haberal KM, Uslu N. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging in the assessment of salivary gland involvement in primary Sjogren's syndrome. *Med Ultrason*. 2018;20(3):313e8.
77. Bădărăință M, Serban O, Maghear L, Bocsa C, Micu M, Damian L, et al. Shear wave elastography as a new method to identify parotid lymphoma in primary Sjögren Syndrome patients: an observational study. *Rheumatol Int*. 2020;40(8):1275-1281.
78. Inanc N, Şahinkaya Y, Mumcu G, Türe Özdemir F, Paksoy A, Ertürk Z, et al. Evaluation of salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: does it reflect clinical activity and outcome of the disease? *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37Suppl118(3):140-5.
79. 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(8):e0182287.
80. Nakamura H, Morimoto S, Shimizu T, Takatani A, Nishihata SY, Kawakami A. Clinical manifestations in anti-Ro52/SS-A antibody-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *Immunol Med*. 2021;44(4):252-62.
81. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zeron P, Bosch X, Bove A, Pérez-de-Lis M, et al. Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):686-92.
82. Hervier B, Rimbert M, Colonna F, Hamidou MA, Audrain M. Clinical significance of anti-Ro/SSA-52 kDa antibodies: a retrospective monocentric study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):964-7.

83. Robbins A, Hentzien M, Toquet S, Didier K, Servettaz A, Pham BN, et al. Diagnostic utility of separate anti-Ro60 and anti-Ro52/TRIM21 antibody detection in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2019;10:444.
84. Menor Almagro R, Jurado Roger A, Rodríguez Gutiérrez FJ, Solís Díaz R, Cardiel MH, Salaberri Maestrojuan JJ. Association of anti-Ro52, anti-Ro60 and anti-La antibodies with diagnostic, clinical and laboratory features in a referral hospital in Jerez, Spain. *Reumatol Clin.* 2016;12(5):256-62.
85. Zampeli E, Mavrommati M, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Anti-Ro52 and/or anti-Ro60 immune reactivity: autoantibody and disease associations. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38Suppl126(4):134-41.
86. Armağan B, Robinson SA, Bazoberry A, Perin J, Grader-Beck T, Akpek EK, et al. Antibodies to Both Ro52 and Ro60 for Identifying Sjögren's Syndrome Patients Best Suited for Clinical Trials of Disease-Modifying Therapies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;20:10.1002/acr.24597.
87. La Paglia GMC, Sanchez-Pernaute O, Alunno A, Martínez-Becerra MJ, Romero-Bueno F, Recuero S, et al. Ultrasound salivary gland involvement in Sjögren's syndrome vs. other connective tissue diseases: is it autoantibody and gland dependent?. *Clin Rheumatol.* 2020;39(4):1207-15.
88. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol.* 1997;36(9):969-75.
89. Jousse-Joulin S, Gatineau F, Baldini C, Baer A, Barone F, Bootsma H, et al. Weight of salivary gland ultrasonography compared to other items of the 2016 ACR/EULAR classification criteria for Primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med.* 2020;287(2):180-8.
90. Song GG, Lee YH. Diagnostic accuracies of sialography and salivary ultrasonography in Sjögren's syndrome patients: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):516-22.
91. Zhou M, Song S, Wu S, Duan T, Chen L, Ye J, et al. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasonography with different scoring systems in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):17128.

92. Ramsubeik K, Motilal S, Sanchez-Ramos L, Ramrattan LA, Kaeley GS, Singh JA. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasound in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20973560.
93. Gazeau P, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Time-course of ultrasound abnormalities of major salivary glands in suspected Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine.* 2018;85(2):227-32.

11. ANEXOS

Los datos preliminares de esta tesis han sido presentados en encuentros científicos internacionales que se indican a continuación:

11. 1. Póster 1

González-Nieto MI, Portella Alegre A, Planes-Conangla M, Buján Rivas S, Serres-Créixams X, Solans-Laqué R. Clinical, Histological, and Serological features associated with Salivary Gland Ultrasound in Primary Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022. [10.1136/annrheumdis-2022-eular.1242](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1242)

CLINICAL, HISTOLOGICAL, AND SEROLOGICAL FEATURES ASSOCIATED WITH SALIVARY GLAND ULTRASOUND IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

M. J. González-Nieto¹, A. Portella Alegre², M. Planes-Conangla², S. Bujan Rivas¹, X. Serres-Créixams², R. Solans-Laqué¹. ¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Internal Medicine, Barcelona, Spain; ²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Radiology, Barcelona, Spain

Background: Salivary gland ultrasound (SGUS) is a simple and non-invasive procedure that is readily available and supplies important information on the major salivary glands. Several recent studies have assessed SGUS as a tool for diagnosing primary Sjögren's syndrome (pSS), and have reported its association with different features in pSS.

Objectives: To investigate the association of SGUS findings with clinical, histological, and serologic features of pSS in our cohort. In addition, we include monospecific antibody determination to Ro60 or Ro52.

Methods: Patients with pSS were determined according to the American-European Consensus Group (AECG) criteria for pSS. A total of 53 of these pSS patients underwent SGUS evaluation. We considered SGUS score based on parenchymal homogeneity, presence of hypoechogenic areas, and clearness of posterior glandular border of salivary glands. The score of the highest graded gland was considered and a score ≥ 2 was defined as a positive SGUS, according to OMERACT US-SG scoring [1]. Patients were classified into two groups according to positive vs. negative SGUS. Demographic, clinical, histopathological, and laboratorial data were collected and compared between the groups. Categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test when the conditions for Chi-square test were not met, and continuous variables were compared using Student's t-test with Welch's correction. p-values < 0.05 were considered significant.

Results: Study participants were predominantly women (98%) and had a mean age of 60.2 years. SGUS was positive in 32 (63%) pSS patients, they were all women and had a mean age of 59 years. Positive SGUS was associated with objective evidence of ocular involvement (defined as a positive result for at least one of the ocular tests, $p < 0.001$), time of evolution of xerophthalmia at diagnosis (mean 5.8 years vs. 2.2 years, $p = 0.037$), pathological result of the labial salivary gland biopsy when it was performed ($p < 0.001$), and the presence in the serum of both antiRo60 and antiRo52 antibodies ($p = 0.004$), antiLa antibody ($p = 0.008$) and ANA titer $\geq 1:320$ ($p < 0.001$). No significant differences were found between positive SGUS and negative SGUS patients regarding the presence of xerophthalmia nor xerostomia, time of evolution of xerostomia at diagnosis, episodes of parotid inflammation, abnormal salivary scintigraphy, nor the presence in the serum of monospecific antiRo52 nor antiRo60 in the absence of each other, nor positive rheumatoid factor.

Conclusion: Positive SGUS was associated in pSS patients with objective evidence of pathological ocular function, histopathology of minor salivary glands, and serology of pSS, specifically the presence of both antiRo52 and antiRo60 antibodies. In our cohort, no significant association was found regarding xerostomia, episodes of parotid inflammation, nor objective evidence of oral involvement. Thus, SGUS could be a useful tool to establish objective salivary gland involvement, independently of oral symptoms and other oral tests.

REFERENCES:

- [1] Jousse-Joulin S, Coiffier G. Current status of imaging of Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(6):101592.

Disclosure of Interests: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.1242

