

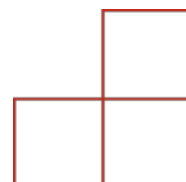
**Grado en ODONTOLOGÍA**  
**Trabajo Fin de Grado**  
**Curso 2024-25**

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA BIOPSIA DE  
GLÁNDULAS SALIVALES MENORES Y LA ECOGRAFÍA  
DE GLÁNDULAS SALIVALES PARA EL DIAGNÓSTICO  
DEL SÍNDROME DE SJÖGREN. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA.**

Presentado por: **Louise Rose Pagano**  
Tutor: **Estela Hontanilla**

**Campus de Valencia**

Paseo de la Alameda, 7  
46010 Valencia  
universidadeuropea.com





## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud más profunda a mis padres, Elvire y Stéphane. Gracias por apoyarme en cada prueba de la vida, por confiar en mí lo suficiente como para dejarme estudiar en el extranjero y por sacrificaros para costear los estudios que anhelaba. Sin vosotros, nada de esto habría sido posible.

Pienso también en mi hermana, Jeanne, porque sé lo dura que fue la distancia, esos cinco años en España me enseñaron a valirme por mí misma, pero nunca a vivir sin ti.

En tercer lugar, deseo agradecer a mis amigas de toda la carrera, con quienes compartí risas, desvelos y sueños desde el primer año. A cada una de ustedes les debo innumerables recuerdos que atesoraré por siempre; y a ti, Marie-Sarah, en particular, gracias por tus consejos oportunos y tu alegría contagiosa. Habrás sido el sol de mis últimos 5 años.

Una mención muy especial para Andréa y Violaine, con quienes conviví dos años y que hoy considero auténticas hermanas. Nuestro piso fue más que un hogar: un refugio de crecimiento, risas y amistad que guardaré para siempre.

Quiero dedicar también un agradecimiento entrañable a mi tutora de tesis, Estela. Agradezco la libertad que me brindó para desarrollar mis ideas y la confianza que depositó en mi trabajo, así como los pequeños toques a cada una de nuestras citas. Has dejado una huella decisiva en la calidad final de este trabajo.

Del mismo modo, extendiendo mi reconocimiento a Fernanda, nuestra profesora de TFG. Aunque este fue su primer año como docente en la universidad, nos transmitió con pasión los puntos clave para culminar una tesis rigurosa.

A todas y todos, gracias por ser parte esencial de esta aventura académica y personal. Este logro también es suyo.

Papa, Maman, j'espère vous avoir rendus fiers et continuer à le faire.



## ÍNDICE

|                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. RESUMEN.....</b>                                                      | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRACT.....</b>                                                     | <b>3</b>  |
| <b>3. PALABRAS CLAVES.....</b>                                              | <b>5</b>  |
| <b>4. INTRODUCCIÓN.....</b>                                                 | <b>7</b>  |
| <b>4.1 Generalidades.....</b>                                               | <b>7</b>  |
| <b>4.2 Manifestaciones.....</b>                                             | <b>8</b>  |
| Manifestaciones Orales.....                                                 | 8         |
| Hipofunción salival.....                                                    | 8         |
| Caries.....                                                                 | 9         |
| Infecciones fúngicas.....                                                   | 10        |
| Otras lesiones de la mucosa oral.....                                       | 10        |
| Dolor orofacial.....                                                        | 11        |
| Disfagia/disgeusia.....                                                     | 11        |
| Inflamación de glándulas salivales.....                                     | 11        |
| Reflujo gastroesofágico.....                                                | 12        |
| Lesiones orales de etiología autoinmune.....                                | 12        |
| Manifestaciones oculares.....                                               | 12        |
| Manifestaciones sistémicas.....                                             | 12        |
| <b>4.3 Diagnóstico.....</b>                                                 | <b>13</b> |
| Analítica.....                                                              | 15        |
| Biopsia de glándulas salivales menores.....                                 | 16        |
| Biopsia de glándula salival mayor.....                                      | 17        |
| Técnicas de imagen de la glándula salival.....                              | 18        |
| <b>4.4 Tratamiento.....</b>                                                 | <b>19</b> |
| <b>5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....</b>                                    | <b>23</b> |
| <b>5.1 Justificación.....</b>                                               | <b>23</b> |
| <b>5.2 Hipótesis.....</b>                                                   | <b>24</b> |
| <b>6. OBJETIVOS.....</b>                                                    | <b>25</b> |
| <b>7. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>                                            | <b>27</b> |
| <b>7.1 Identificación de la pregunta PICO.....</b>                          | <b>27</b> |
| <b>7.2 Criterios de elegibilidad.....</b>                                   | <b>27</b> |
| <b>7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.....</b> | <b>29</b> |
| <b>7.4 Proceso de selección de los estudios.....</b>                        | <b>30</b> |
| <b>7.5 Extracción de datos.....</b>                                         | <b>31</b> |
| <b>7.6 Valoración de la calidad.....</b>                                    | <b>32</b> |
| <b>7.7 Síntesis de datos.....</b>                                           | <b>32</b> |
| <b>8. RESULTADOS.....</b>                                                   | <b>35</b> |
| <b>8.1 Selección de estudios. Flow chart.....</b>                           | <b>35</b> |

|     |                                                                 |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------|----|
| 8.2 | Análisis de las características de los estudios revisados ..... | 37 |
| 8.3 | Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo .....   | 40 |
| 8.4 | Síntesis resultados .....                                       | 40 |
| 9.  | <b>DISCUSIÓN</b> .....                                          | 47 |
| 9.1 | SGUS frente a BGSM .....                                        | 49 |
| 9.2 | Implicaciones para la práctica clínica .....                    | 50 |
| 9.3 | Limitaciones de los estudios.....                               | 52 |
| 9.4 | Perspectivas de investigación .....                             | 53 |
| 10. | <b>CONCLUSIONES</b> .....                                       | 55 |
| 11. | <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....                                       | 57 |
| 12. | <b>ANEXOS</b> .....                                             | 61 |

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por xerostomía y xeroftalmia, que puede presentarse de forma primaria o secundaria. Aunque los síntomas principales son la sequedad bucal y ocular, el SS puede tener manifestaciones sistémicas. Para su diagnóstico, se utilizan distintos criterios, entre ellos la biopsia de las glándulas salivales menores, considerada durante años el “estándar de oro” por su fiabilidad. Sin embargo, la ecografía de glándulas salivales (SGUS) ha emergido como una alternativa menos invasiva con buenos índices diagnósticos. Este trabajo compara ambas técnicas para favorecer un diagnóstico precoz y mejorar la calidad de vida del paciente.

**Material y Método:** Se realizó una búsqueda en PubMed, Web of Science y Scopus, utilizando términos MeSH y palabras clave relacionadas con el SS, la biopsia salival y la ecografía.

**Resultados:** La SGUS presentó una sensibilidad media del 70 % y especificidad del 92 %, mientras que la biopsia mostró sensibilidades entre 69–78 % y especificidades de aproximadamente 86 %. En estudios que emplearon escalas OMERACT o Hocevar, la concordancia entre ambas técnicas fue sustancial ( $\kappa = 0,77–0,83$ ). Además, la SGUS permitió evitar hasta un 70 % de las biopsias cuando se aplicó como prueba inicial en pacientes anti-SSA negativos. No se observaron eventos adversos con la SGUS, mientras que la biopsia provocó parestesias leves en menos del 10 % de los casos.

**Conclusiones:** La ecografía de glándulas salivales ofrece una eficacia diagnóstica comparable a la biopsia labial. Por ser menos invasiva y mejor aceptada por los pacientes, se propone como prueba de primera línea, reservando la biopsia para casos en los que persistan dudas diagnósticas.



## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by xerostomia and xerophthalmia, which can present as primary or secondary. Although the main symptoms are dry mouth and dry eyes, SS can have systemic manifestations. Various criteria are used for diagnosis, including minor salivary gland biopsy, which for years has been considered the “gold standard” for its reliability. However, salivary gland ultrasound (SGUS) has emerged as a less invasive alternative with good diagnostic indexes. This work compares both techniques to favor an early diagnosis and improve the patient's quality of life.

**Material and Methods:** A search was performed in PubMed, Web of Science and Scopus, using MeSH terms and keywords related to SS, salivary biopsy and ultrasound.

**Results:** SGUS had a mean sensitivity of 70% and specificity of 92%, while biopsy showed sensitivities between 69-78% and specificities of approximately 86%. In studies using OMERACT or Hocevar scales, the agreement between both techniques was substantial ( $\kappa = 0.77-0.83$ ). In addition, SGUS allowed up to 70 % of biopsies to be avoided when applied as an initial test in anti-SSA-negative patients. No adverse events were observed with SGUS, whereas biopsy caused mild paresthesias in less than 10 % of cases.

**Conclusions:** Salivary gland ultrasonography offers diagnostic efficacy comparable to lip biopsy. As it is less invasive and better accepted by patients, it is proposed as a first line test, reserving biopsy for cases in which diagnostic doubts persist.



### 3. PALABRAS CLAVES

- I. Sjögren's syndrome
- II. Dryness
- III. Autoimmune disorder
- IV. SS
- V. SSp
- VI. Diagnosis
- VII. Ultrasound
- VIII. Biopsy

#### Símbolos y signos

**ACR** – American College of Rheumatology  
**AECG** – American European Consensus Group  
**ANA** – Anticuerpos antinucleares  
**BGSM** – Biopsia de glándulas salivales menores  
**ESSDAI** – EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index  
**EGSM** – Ecografía de glándulas salivales mayores  
**FLS** – Sialodenitis linfocítica focal  
**GC** – Centros germinales  
**GSM** – Glándulas salivales menores  
**H&E** – Hematoxilina-eosina  
**IL** – Interleucina  
**ILD** – Enfermedad pulmonar intersticial  
**LEL** – Lesiones linfopiteliales  
**LES** – Lupus eritematoso sistémico  
**LSGB** – Glándulas salivales del labio inferior  
**MALT** – Mucosa-associated lymphoid tissue  
**NSCS** – Sialodinitis crónica no específica  
**PGB** – Biopsia de la glándula parótida  
**PGSM** – Biopsia de glándulas salivales mayores  
**PET** – Tomografía por emisión de positrones  
**PRISMA** – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses  
**QCS** – Queratoconjuntivitis seca  
**RM** – Resonancia magnética  
**SBA** – Síndrome de boca ardiente  
**SCS** – Sialodenitis crónica esclerosante  
**SGUS** – Ecografía de las glándulas salivales  
**SICCA** – Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance  
**SjS** – Síndrome de Sjögren  
**SS** – Síndrome de Sjögren  
**SSp** – Síndrome de Sjögren primario  
**SjS** – Síndrome de Sjögren secundario  
**TLR** – Receptores tipo Toll



## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1 Generalidades

Hace aproximadamente 90 años, Hendrik Sjögren planteó la hipótesis de que la sequedad presente en varios de sus pacientes podría estar relacionada con un proceso sistémico asociado a disfunciones inmunológicas (1).

En el ámbito de la investigación, se emplea el término “SjS” secundario para describir a pacientes que presentan otra enfermedad autoinmune sistémica además del síndrome de Sjögren, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica, mientras que “SjS” primario se reserva para aquellos que solo cumplen con los criterios de este diagnóstico (2).

En cuanto a su presentación, el SjS exhibe un patrón epidemiológico muy definido, que facilita la identificación precoz. Por un lado, se observa una marcada predilección por el sexo femenino, hasta el punto de que es la enfermedad autoinmune sistémica con mayor diferencia de género, cercana a 10:1 entre mujeres y hombres. Asimismo, la manifestación fenotípica varía entre sexos: en varones, la afectación ocular tiende a ser más severa, pero la implicación sistémica e inmunitaria es menos intensa que en las mujeres. Aunque el SS se da a todas las edades, se diagnostica principalmente en la cuarta y sexta décadas de la vida. EL SS en niños es muy poco frecuente (alrededor del 1% de los casos aparecen en la infancia), mientras que en personas mayores, el diagnóstico es más frecuente (alrededor del 10% de los pacientes > 75 años en el momento del diagnóstico). La gran variación fenotípica en la presentación del SS primario está estrechamente relacionada con la edad en el momento del diagnóstico, ya que la frecuencia de las principales características (glandulares, extraglandulares e inmunológicas) está modulada por la edad. Hay un aumento progresivo de la frecuencia de boca seca y afectación pulmonar en el momento del diagnóstico con la edad (aumento del 2,2% por cada 10 años), y una disminución progresiva de linfadenopatía, la afectación glandular de anticuerpos anti-Ro/La y de marcadores inmunológicos. Por lo tanto, es importante saber que el fenotipo de Sjögren será muy diferente en un niño de 10

años que en una persona de 80 años (1). Un dato adicional en niños es la hipertrofia de las glándulas parótidas, un síntoma que no suele asociarse directamente con la sequedad, pero la biopsia de las glándulas salivales sigue siendo tan útil como en adultos (3).

El SjS puede evolucionar de forma grave y se ha vinculado con un aumento en la tasa de mortalidad. Entre las causas de fallecimiento más frecuentes en estos pacientes se incluyen el linfoma de células B, las complicaciones orgánicas graves (especialmente la enfermedad pulmonar intersticial, la insuficiencia renal y la vasculitis crioglobulinémica severa), así como las infecciones y las afecciones cardiovasculares (3).

## 4.2 Manifestaciones

### Manifestaciones Orales

Lo más habitual es que los pacientes con SjS primario (SSp) experimenten inicialmente sequedad oral y/o ocular. La boca seca dificulta hablar con normalidad y altera la capacidad para saborear y masticar. De hecho, muchas personas refieren xerostomía como su primer síntoma, lo que les obliga a estimular la salivación con chicles o caramelos y a despertarse varias veces por la noche para ingerir agua en abundancia. Este problema repercute de manera significativa en la calidad de vida. Es fundamental diferenciar si la sequedad oral expuesta por el paciente es una disminución real del flujo salival (hiposialia) o una sensación subjetiva (xerostomía), ya que existen numerosos individuos, en su mayoría mujeres de mayor edad, que padecen el denominado síndrome de boca ardiente (SBA). Este síndrome, entre otras manifestaciones, incluye la percepción subjetiva de sequedad, sin que se evidencie en pruebas complementarias (4).

### Hipofunción salival

Las glándulas salivales mayores (parótidas, submandibulares y sublinguales) generan alrededor del 90% de toda la saliva. En adultos, la tasa de secreción salival suele rondar los 0,4 ml/min, lo que equivale a 1-1,5 litros diarios. Este proceso está regulado por estímulos químicos y/o mecánicos (masticación

e ingesta) y disminuye entre comidas, llegando casi a cero durante el sueño. Aunque la saliva está compuesta principalmente por agua, incluye también electrolitos, proteínas, glucoproteínas y enzimas (defensinas, proteasas, histatinas y lisozimas), además de otras moléculas esenciales para la homeostasis de la cavidad bucal. Su perfil microbiano es muy importante: cuando el flujo salival disminuye, se altera la composición de la placa bacteriana. Aunque la cantidad total de bacterias puede no variar significativamente, se ha descrito un incremento en la concentración de microorganismos como *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus mutans* y *Candida albicans*, lo que predispone a una mayor frecuencia de caries y candidiasis. Por el contrario, no se han observado aumentos relevantes en los gérmenes implicados en la enfermedad periodontal, razón por la cual no parece existir un mayor riesgo de periodontitis en estos pacientes (4).

La saliva cumple un papel esencial en múltiples funciones: ayuda a la articulación del habla, lubrica la mucosa, actúa como tampón de pH, facilita la remineralización del esmalte, interviene en la degustación y formación del bolo alimenticio, inicia la digestión y defiende contra la infección. Además, forma una fina película que protege las estructuras duras y blandas de la boca, la orofaringe y el esófago. Del mismo modo, la saliva amortigua los cambios de pH, y sus proteínas pueden absorberse en las superficies dentarias, fomentando los mecanismos de desmineralización/remineralización. Por consiguiente, la reducción del flujo salival en SSp se traduce en un aumento de caries, infecciones (p. ej., candidiasis), sensación de ardor oral, glosodinia (ardor o quemazón lingual), dificultad para tragar (disfagia), alteración del gusto (disgeusia), problemas al hablar, lesiones orales, inflamación de las glándulas salivales y reflujo gastroesofágico (4).

## **Caries**

La caries es fruto de la disolución de los tejidos duros del diente por los ácidos producidos en la placa bacteriana. Muchos factores influyen en la aparición de caries: dieta (tipo y frecuencia), higiene, concienciación respecto a la salud, y características salivales (volumen, composición, capacidad amortiguadora, limpieza de azúcares, concentración de flúor, etc.). Además, los

pacientes con hiposialia muestran una disminución en la secreción de IgA, un anticuerpo de relevancia en la inmunidad bucal que ayuda a prevenir la caries (4).

La fuerza del flujo salival y el movimiento de la lengua, las mejillas y los labios contribuyen a eliminar bacterias de la superficie dental. En SSp, la escasa lubricación favorece el acúmulo de restos alimenticios en las caras vestibulares. Estas personas presentan un mayor índice de caries, que suelen localizarse cerca de la raíz del diente y en zonas menos habituales (caras linguales, incisales y cúspides). Además, tras la ingesta de alimentos azucarados, la saliva de estos pacientes no amortigua adecuadamente el descenso del pH, elevando el riesgo de caries. Todo ello implica más visitas al dentista, mayor pérdida de piezas dentarias y un número superior de restauraciones respecto a la población control (4).

### **Infecciones fúngicas**

Los individuos con SSp muestran mayor predisposición a infecciones fúngicas orales, sobre todo candidiasis, debido a la hiposialia y a la menor capacidad tampón de la saliva. Clínicamente, puede presentarse como lesiones eritematosas, candidiasis subprotésica o pseudomembranosa. A nivel extraoral, la candidiasis puede manifestarse como queilitis angular, caracterizada por la presencia de grietas o lesiones enrojecidas en las comisuras labiales. La candidiasis crónica eritematosa puede afectar al 70-80% de los pacientes con SSp, principalmente en lengua, paladar y comisuras (4).

### **Otras lesiones de la mucosa oral**

La lubricación que ofrece la saliva protege la mucosa oral de daños por fricción o traumatismo. En el SSp, la sequedad puede propiciar lesiones tras la ingesta de alimentos rugosos. También se observan labios secos y fisurados y depapilación lingual. Con frecuencia, la lengua presenta un aspecto reseco, con fisuras y adherencia al tacto. Además, la hiposalivación dificulta la retención de prótesis dentales totales o parciales, pues la saliva genera una película que facilita su estabilidad (4).

## **Dolor orofacial**

El síntoma más habitual asociado a la xerostomía en el SSp es la sensación de ardor bucal o glosodinia. Este malestar se asocia sobre todo a la disminución del flujo salival, pudiendo agravarse si existe candidiasis o si se consumen medicamentos que empeoran la sequedad. Es esencial distinguir otras causas de ardor oral, como anemia, alergias, lesiones locales o el SBA. Entre el 5 y el 20% de los pacientes con SSp pueden desarrollar problemas del sistema nervioso periférico, siendo la neuropatía trigeminal la más común. Suele darse de forma bilateral y progresiva, con adormecimiento o parestesias, acompañado o no de dolor. Las neuropatías sensitivas superan en prevalencia a las motoras, que en caso de darse pueden involucrar al nervio facial (4).

## **Disfagia/disgeusia**

La sequedad de la boca en SSp dificulta la masticación, el habla y la deglución, obligando a los afectados a ingerir abundante líquido para tragar. A su vez, toleran peor los alimentos con sabores muy intensos debido al deterioro en la percepción gustativa (4).

## **Inflamación de glándulas salivales**

El agrandamiento de las glándulas salivales es una característica distintiva del SSp, afectando a la parótida en un 30-40% de los casos. La inflamación de una sola glándula puede ser infecciosa, entre otras causas; si persiste, se debe descartar un linfoma. El aumento de tamaño bilateral de las parótidas se presenta en el 25-60% de los pacientes y puede evolucionar de forma aguda o crónica. La manifestación aguda puede ser unilateral o bilateral, por lo general con dolor, y frecuentemente se origina en la obstrucción por un tapón mucoso. A veces resulta necesaria la extracción del tapón mediante endoscopia; si se observa pus en el ostium del conducto de Stenon, se agrega antibiótico dirigido a la flora bucal. Cuando la inflamación es crónica, tanto parótidas como submandibulares pueden presentar un infiltrado inflamatorio mixto (células T y B) con abundantes citocinas. En tales casos, las glándulas son dolorosas a la palpación, pero sin supuración (4).

## **Reflujo gastroesofágico**

El reflujo gastroesofágico aparece con frecuencia en el SSp. Sus síntomas principales son la acidez o ardor estomacal y la regurgitación, pudiendo causar lesiones en la cavidad oral, especialmente erosiones dentarias (4).

## **Lesiones orales de etiología autoinmune**

Algunas investigaciones han hallado asociación entre el SSp y la presencia de lesiones orales de tipo autoinmune, como el liquen plano, la estomatitis aftosa recurrente, el penfigoide de las mucosas y el pénfigo vulgar (4).

## **Manifestaciones oculares**

La infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales reduce el flujo lagrimal (xeroftalmia) y altera la composición de la lágrima, dañando el epitelio corneal y conjuntival y ocasionando queratoconjuntivitis seca (QCS). Los síntomas comunes incluyen sensación de cuerpo extraño, irritación, fotofobia y cambios en la visión. Las complicaciones abarcan la formación de úlceras corneales, queratitis bacteriana e infecciones oculares. Entre las pruebas diagnósticas se hallan el test de Schirmer (que mide la producción lagrimal en cinco minutos) y la tinción con verde lisamina (índice de Van Bijsterveld), que tiñe las áreas del ojo dañadas. Una puntuación total igual o superior a 4 en esta tinción, se considera diagnóstica (5).

## **Manifestaciones sistémicas**

Entre un 30 y un 70% de los pacientes experimenta manifestaciones sistémicas antes o después del diagnóstico de SSp. Alrededor del 70% reporta fatiga y existe una correlación moderada entre ésta y la depresión. Se calcula que aproximadamente el 71% de quienes padecen SjS primario (pSS) presenta alteraciones extraglandulares, siendo el linfoma la causa más relevante de mortalidad. El tipo de linfoma predominante es el MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), generalmente en glándulas parótidas, catalogado como neoplasia de bajo grado e indolente. Factores de riesgo clínicos abarcan la inflamación

unilateral y persistente de las glándulas salivales, linfadenopatía, esplenomegalia, vasculitis cutánea, crioglobulinemia y glomerulonefritis (2).

La artritis no es tan frecuente (alrededor del 16% de los casos), con afectación principal en articulaciones interfalángicas proximales (35%), metacarpofalángicas (35%) y muñecas (30%). Asimismo, entre un 10 y un 20% de los pacientes desarrolla enfermedad pulmonar intersticial (ILD), evidenciada en radiografías o tomografía computarizada, y confirmada en la biopsia pulmonar. Su abordaje resulta complejo y cursa con tos seca y disnea, mermando la calidad de vida. Suele emplearse terapia con glucocorticoides y, en algunos casos, inmunosupresores (azatioprina, mofetil micofenolato, ciclofosfamida o ciclosporina) (2).

La afectación renal también es común y abarca un espectro amplio de alteraciones, siendo la nefritis intersticial la más prevalente. Alrededor del 24% de los pacientes con SSp acaba desarrollando insuficiencia renal (filtrado glomerular <60 ml/min). No existe un protocolo terapéutico estándar para la implicación renal; los glucocorticoides representan el tratamiento de elección en la nefritis túbulo-intersticial, mientras que el uso de otros inmunosupresores (por ejemplo, mofetil micofenolato) solo cuenta con un respaldo limitado, y la ciclofosfamida no ha mostrado efectividad en la fase de inducción (2).

La afectación neurológica en el SSp puede comprender tanto el sistema nervioso periférico como el central, y en muchos pacientes precede a las manifestaciones sistémicas más típicas. Por lo general, se recurre a corticosteroides intravenosos como primera línea en la neuropatía vinculada al SSp (2).

### 4.3 Diagnóstico

Según los criterios de 2002 establecidos por el American European Consensus Group (AECG) para diagnosticar el SS primario, en pacientes sin enfermedades autoinmunes conocidas, se deben cumplir al menos 4 de los 6 criterios, siempre que uno de ellos sea la histopatología (biopsia glandular positiva) o la serología (autoanticuerpos anti-Ro/La positivos). También se puede diagnosticar si se cumplen 3 de los 4 criterios objetivos, que incluyen pruebas

oculares, histopatología, estudios de función salival y serología. En cambio, el SS secundario se diagnostica en pacientes con otra enfermedad autoinmune (como lupus o artritis reumatoide) si presentan sequedad ocular o bucal junto con al menos 2 de los criterios objetivos (pruebas oculares, biopsia glandular o estudios de función salival) (6).

Existen criterios de exclusión para evitar falsos diagnósticos, como antecedentes de radioterapia en cabeza/cuello, infección por hepatitis C o VIH/SIDA, linfoma preexistente, sarcoidosis, enfermedad injerto contra huésped o uso reciente de fármacos anticolinérgicos (Tabla 1) (6).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del American-European Consensus Group para el síndrome de Sjögren primario (2002) (6)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>I. Síntomas oculares: respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Ha tenido sequedad ocular diaria, persistente y molesta durante más de 3 meses?</li> <li>2. ¿Tiene sensación recurrente de arena o gravilla en los ojos?</li> <li>3. ¿Utiliza sustitutos lagrimales más de 3 veces al día?</li> </ol> <p>II. Síntomas orales: respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Ha tenido sensación diaria de boca seca durante más de 3 meses?</li> <li>2. En la edad adulta, ¿ha tenido de forma recurrente o persistente inflamación de las glándulas salivales?</li> <li>3. ¿Bebe líquidos con frecuencia para ayudar a tragar alimentos secos?</li> </ol> <p>III. Signos oculares, es decir, evidencia objetiva de afectación ocular definida como resultado positivo de al menos una de las dos pruebas siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prueba de Schirmer, realizada sin anestesia (&lt;5 mm en 5 minutos).</li> <li>2. Puntuación de rosa de Bengala u otra puntuación de tinte ocular (&gt;4 según el sistema de puntuación de van Bijsterveld).</li> </ol> <p>IV. Histopatología: En glándulas salivales menores (obtenidas a través de mucosa de apariencia normal) sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por un histopatólogo experto, con una puntuación de foco &gt;1, definida como un número de focos linfocíticos (que son adyacentes a acinos mucosos de apariencia normal y contienen más de 50 linfocitos) por 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular.</p> <p>V. Afectación de las glándulas salivales: evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivales definida por un resultado positivo de al menos una de las siguientes pruebas diagnósticas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Flujo salival total no estimulado (&lt;1,5 ml en 15 minutos).</li> <li>2. Sialografía parotídea que muestre la presencia de sialectasias difusas (patrón punteado, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los conductos principales.</li> <li>3. Gammagrafía salival que muestra un retraso en la captación, una concentración reducida y/o un retraso en la excreción del trazador.</li> </ol> <p>VI. Autoanticuerpos: presencia en el suero de los siguientes autoanticuerpos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anticuerpos contra los antígenos Ro(SSA) o La(SSB), o ambos.</li> </ol> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

En 2012, los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR) y la Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) fueron desarrollados para estandarizar el diagnóstico del SSp, basándose en criterios más objetivos. Estos criterios se enfocan en la evidencia clínica y de laboratorio para mejorar la precisión diagnóstica. Para establecer el diagnóstico de SSp, el paciente debe cumplir al menos 2 de los 3 criterios (Tabla 2). Estos criterios reemplazaron a los anteriores (como los del AECG de 2002) en muchos estudios clínicos, aunque en la práctica médica aún se pueden combinar con otros métodos de diagnóstico para una evaluación más completa (7).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos del American College of Rheumatology y la Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance para el SSp (2012) (7)**

Se requiere cumplir 2 de los 3 siguientes ítems:

- Presencia de anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB, o factor reumatoide y ANA  $\geq 1:320$ .
- Queratoconjuntivitis seca con puntuación de tinción ocular  $\geq 3$  (siempre que el paciente no use colirios para glaucoma ni se haya sometido a cirugía corneal o blefaroplastia en los 5 años previos).
- Biopsia de glándulas salivales menores con sialoadenitis linfocítica focal y un foco con calificación  $> 1$  en 4 mm<sup>2</sup> de tejido.

## Analítica

Los anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La constituyen las herramientas serológicas más útiles para el diagnóstico de SSp (5).

La xerostomía se valora mediante distintas técnicas diagnósticas como gammagrafía, sialografía parotídea, sialometría, sialoendoscopia y la biopsia de glándulas salivales menores (BGSM). Esta última se obtiene del labio inferior y resulta diagnóstica cuando se observa infiltración linfocítica en áreas periductales o perivasculares en la evaluación histológica (5).

Alrededor de la mitad de las personas con SSp experimentan artralgias y/o artritis durante su evolución, que incluso pueden presentarse antes de los síntomas

glandulares. También son posibles manifestaciones la rigidez matutina o cuadros similares a la fibromialgia (5).

A nivel cutáneo, se describe sequedad (xerosis) acompañada de prurito y, en ocasiones, eritemas anulares o lesiones con aspecto de pernio. Puede haber disfagia por la sequedad de faringe y esófago o por alteraciones en la motilidad esofágica, a veces asociada a náuseas y dolor epigástrico (5).

### **Biopsia de glándulas salivales menores**

La evaluación histopatológica de las glándulas salivales mediante biopsia es un pilar crucial en el diagnóstico del Sjögren, por lo que se utiliza de forma amplia en la práctica clínica. Actualmente, la biopsia de las glándulas salivales menores, particularmente la del labio inferior (LSGB), es la técnica más usada por su alta especificidad, su disponibilidad y su carácter menos invasivo. Según los criterios de clasificación del SS, esta biopsia es indispensable sobre todo en casos con anticuerpos anti-SSA y anti-SSB negativos, y además puede ayudar a estratificar la enfermedad y orientar el pronóstico (8).

Para la obtención de la muestra, se realiza habitualmente una incisión de 0,5–1 cm de longitud en la mucosa del labio inferior, llegando hasta la capa muscular, extrayendo al menos cuatro glándulas salivales y asegurando una superficie glandular mínima de 8 mm<sup>2</sup> (8).

La combinación de la tinción con hematoxilina-eosina (H&E) y la inmunohistoquímica permite visualizar la infiltración linfocítica con mayor precisión. Sin embargo, el uso rutinario de la inmunohistoquímica es limitado por su coste y se reserva para situaciones diagnósticas complejas. Se ha sugerido que incrementar el número de focos de inflamación y el área total analizada mejora la sensibilidad y la exactitud diagnóstica (8).

En el SS, se observan alteraciones tanto del parénquima glandular como de los conductos, con reducción o desaparición de los acinos, infiltración linfocítica y proliferación epitelial que puede originar islas de células epimioepiteliales. Con frecuencia, se acompaña de atrofia de los acinos, dilatación de los conductos y fibrosis (8).

Las células epiteliales de la glándula salival (acinares, ductales y células progenitoras) desempeñan un papel clave en la activación y diferenciación de células inmunitarias. El desequilibrio en la señalización inmune innata de estas células epiteliales lleva a la liberación de múltiples citocinas proinflamatorias, atrayendo células T y B, lo que finalmente conlleva disfunción glandular. Identificar estadios tempranos de SS es esencial para mejorar la evolución clínica, y la histopatología glandular puede ayudar a detectar la enfermedad incluso antes de un deterioro marcado de la función glandular (8).

Desde el punto de vista morfológico, se describen varios patrones de inflamación crónica en la LSGB de pacientes con SS, incluyendo sialoadenitis linfocítica focal (FLS), formación de centros germinales (GC), sialoadenitis crónica no específica (NSCS), sialoadenitis crónica esclerosante (SCS) y lesiones linfoepiteliales (LEL). La presencia de FLS (más de 50 linfocitos formando un “foco”) en al menos 1 foco/4 mm<sup>2</sup> es un criterio mayor para el diagnóstico y la clasificación del SS (8).

Se reconoce que en personas sanas puede haber un 6–9% de falsos positivos y, por otro lado, un 18–40% de pacientes con diagnóstico clínico de SS obtiene una LSGB negativa. Además, algunos estudios posmortem han evidenciado que la probabilidad de falsos positivos aumenta con la edad (8).

### **Biopsia de glándula salival mayor**

También se han descrito biopsias de glándulas salivales mayores (parótida, sublingual, submandibular, maxilar) para el diagnóstico de SS, siendo la de parótida (PGB) la más referida en la literatura. Sin embargo, su uso clínico es limitado por el riesgo de complicaciones (lesión del nervio facial, fístulas salivales, etc.) (8).

En comparación con la LSGB, las lesiones linfoepiteliales aparecen con mayor frecuencia en las glándulas salivales mayores y resultan especialmente comunes en la parótida de los pacientes con SS. Algunos estudios señalan que la PGB puede detectar la enfermedad con más sensibilidad que la LSGB (100% vs. 58%) e incluso prever mejor la aparición temprana de linfomas, puesto que suelen

originarse en la parótida. Por ello, se considera una opción alternativa para ciertos casos (8).

Por otra parte, diversas enfermedades del tejido conectivo también pueden cursar con alteraciones en las glándulas salivales. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), los hallazgos histopatológicos podrían reflejar una presentación multisistémica independiente del SS (8).

### **Técnicas de imagen de la glándula salival**

Entre las herramientas de imagen empleadas para la valoración del SS se incluyen la ecografía de las glándulas salivales (SGUS), la sialografía, la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones con TC (PET/TC). Sin embargo, la sialografía es invasiva y conlleva exposición a radiación, por lo que su uso se ha reducido. La RM y la PET/TC pueden ser útiles en casos con sospecha de linfoma asociado, pero su coste y la falta de correlación clara con los hallazgos histopatológicos dificultan su uso rutinario. Por su parte, la ecografía (SGUS), gracias a su mayor accesibilidad, menor coste, carácter no invasivo y alta resolución en órganos superficiales, ha cobrado relevancia en la evaluación y seguimiento del SS (8).

La SGUS se aplica sobre todo en las glándulas parótidas y submandibulares, siendo eficaz para detectar cambios estructurales característicos del SS, como áreas hipoecoicas irregulares, reflejos hiperecoicos y bordes glandulares indefinidos. Estudios de revisión señalan una sensibilidad de entre 45,8% y 91,6% y una especificidad que oscila entre 73% y 98,1% en la identificación de SS (8). Otros estudios también han demostrado la utilidad de la ecografía para diferenciar lesiones neoplásicas dentro de la glándula lagrimal, como linfoma o lesiones no epiteliales. Estas lesiones suelen aparecer como áreas hipoecoicas, con vascularización central y periférica. Por tanto, la ecografía de la glándula lagrimal puede ayudar en la identificación de lesiones sospechosas para una evaluación adicional (9).

## 4.4 Tratamiento

El SS se considera a menudo una verdadera enfermedad huérfana en términos de opciones terapéuticas debido a la falta de agentes consistentemente eficaces, a pesar de los avances en la investigación básica y clínica. La complejidad y heterogeneidad de la enfermedad también contribuyen a la dificultad de encontrar un tratamiento universal (10).

### Manejo de los síntomas de sequedad

#### Manejo de la sequedad ocular

Para tratar la sequedad ocular, la terapia principal se basa en la sustitución lagrimal mediante colirios y geles de alta viscosidad, en conjunto con fármacos mucolíticos orales que ayuden a disolver el moco. En casos graves o resistentes de queratoconjuntivitis seca, puede requerirse un tratamiento antiinflamatorio tópico de corta duración (por ejemplo, ciclosporina tópica aplicada dos veces al día) (3).

En pacientes con formas más refractarias, se han empleado colirios de suero autólogo (que contienen componentes bioquímicos similares a los de las lágrimas naturales) y la oclusión temporal de los puntos lagrimales, con el fin de disminuir el drenaje lagrimal y mantener la humedad ocular (3).

#### Manejo de la sequedad bucal

El abordaje local de la sequedad en la cavidad oral se enfoca en mantener las superficies húmedas y en adoptar medidas preventivas para lograr y conservar una salud bucodental óptima. Es esencial una higiene bucal adecuada, además de la aplicación frecuente de flúor en pacientes con complicaciones dentales, con el objetivo de prevenir la aparición de caries nuevas y frenar el avance de las existentes (3).

Los fármacos secretagogos con efecto sistémico, como **pilocarpina** y **cevimelina**, pueden emplearse para aliviar los síntomas de sequedad tanto bucal como ocular en aquellos pacientes que conserven algo de función

glandular. Ambas sustancias son agonistas de los receptores muscarínicos y producen un incremento transitorio en la secreción de las glándulas salivales y lagrimales. Si bien la FDA ha aprobado estos dos fármacos para el tratamiento de la sequedad en pacientes con SS en Estados Unidos, la cevimelina no está disponible en todos los países, incluido España. Entre los efectos adversos más frecuentes se incluyen sudoración, rubor, urgencia urinaria y malestar gastrointestinal, lo que puede limitar su empleo clínico (3).

### **Manejo de la enfermedad sistémica**

Los estudios clínicos que evalúan los tratamientos sistémicos para las manifestaciones extraglandulares del SS son escasos, debido en parte a la heterogeneidad de los síntomas, a la inclusión de pacientes con baja actividad sistémica en ensayos clínicos y a la falta previa de medidas de resultado validadas para este grupo de pacientes. Aun así, se requieren terapias específicas para estas manifestaciones sistémicas (3).

#### **Terapias no biológicas**

Aunque la evidencia sólida es limitada, se siguen empleando tratamientos no biológicos en el SS. Entre los principales se incluyen los corticosteroides y la hidroxicloroquina (3).

**Corticosteroides** (prednisona): Su uso en SS se basa en la eficacia comprobada en otras enfermedades autoinmunes. En la práctica clínica, se suelen administrar dosis bajas de prednisona para tratar la artritis y las lesiones cutáneas, mientras que dosis elevadas han resultado eficaces para el compromiso renal, pulmonar o del sistema nervioso central en estudios no controlados. Sin embargo, el uso prolongado de corticosteroides conlleva efectos adversos como osteoporosis, diabetes, aumento de peso y dislipidemia (3)

**Hidroxicloroquina:** Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la señalización de los receptores tipo toll (TLR), lo que reduce la respuesta inmune innata y la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IFN tipo I) y de otros parámetros serológicos (IL-6, IgG, velocidad de sedimentación globular y

factor reumatoide). Aunque se emplea como terapia de mantenimiento en SS —partiendo de los buenos resultados en lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide—, un ensayo clínico aleatorizado no encontró diferencias significativas frente a placebo en pacientes con SS. No obstante, debido a la baja actividad de la enfermedad en los participantes de ese estudio (puntaje ESSDAI promedio de 2), no se puede descartar por completo su beneficio en la enfermedad sistémica (3).

Otros inmunosupresores (como ciclosporina A, azatioprina, metotrexato, leflunomida y ácido micofenólico) se han evaluado en cohortes pequeñas de pacientes con SS. En general, los resultados indican que su aporte al alivio de los síntomas de sequedad es limitado, mientras que sus beneficios sobre las manifestaciones sistémicas no se han valorado en profundidad. Además, se han observado tasas elevadas de eventos adversos (en el 41-100% de los pacientes) (3).

#### Terapias biológicas

Los agentes biológicos, en especial los dirigidos contra los linfocitos B, han mostrado resultados prometedores (3).

**Rituximab** (anticuerpo anti-CD20). La depleción de células B con rituximab ha logrado disminuir algunos síntomas del SS (incluyendo la fatiga) y mejorar el flujo salival en dos ensayos clínicos pequeños, así como en estudios no controlados. En análisis serológicos e histológicos se observó una depleción completa de células B en el suero y parcial en las glándulas salivales, además de una reducción de los linfocitos T colaboradores foliculares y de la citocina IL-21 asociada a estos (3).

A pesar de la premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y paracetamol, algunos pacientes desarrollaron un síndrome similar a la enfermedad del suero, posiblemente vinculado a la hipergammaglobulinemia y a la formación de anticuerpos antichiméricos contra rituximab. A pesar de estos hallazgos y de sus limitaciones, rituximab se usa para controlar manifestaciones extraglandulares graves del SS, incluyendo el linfoma (3).



## 5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

### 5.1 Justificación

El Síndrome de Sjögren (SS) se caracteriza por la presencia de una sequedad crónica de mucosas, especialmente de la cavidad oral y ocular, ocasionada por la alteración de las glándulas salivales y lagrimales. En la práctica clínica, la biopsia de las glándulas salivales menores (BGSM) se ha considerado durante mucho tiempo el «estándar de oro» para confirmar el diagnóstico de SS gracias a su capacidad para detectar el infiltrado linfocitario focal. No obstante, se trata de un procedimiento invasivo, que requiere anestesia local y puede conllevar un cierto grado de molestia, así como un riesgo de complicaciones, aunque en general sean limitadas.

En los últimos años, la ecografía de las glándulas salivales se ha propuesto como una herramienta diagnóstica menos invasiva y más accesible. Los avances en la tecnología de ultrasonidos permiten identificar alteraciones estructurales y cuantificar la afectación glandular de forma cada vez más precisa, con la ventaja adicional de evitar la incomodidad que supone la biopsia para el paciente. Estudios recientes sugieren que la ecografía podría alcanzar índices de sensibilidad y especificidad equiparables o, en ciertos contextos, incluso superiores a la BGSM en la detección de signos característicos del SS. Sin embargo, es necesario seguir profundizando en la evidencia científica que compare directamente ambas técnicas para determinar su verdadera eficacia diagnóstica en la práctica clínica rutinaria.

La confirmación diagnóstica temprana del SS es esencial para instaurar un tratamiento adecuado y así prevenir complicaciones graves, como infecciones bucales, caries, alteraciones dentales, además de su impacto en la calidad de vida del paciente. Por ello, disponer de métodos diagnósticos precisos, accesibles y mínimamente invasivos cobra relevancia no solo desde un punto de vista médico, sino también social y económico.

Este Trabajo de Fin de Grado (TFG) respalda el **Objetivo de Desarrollo Sostenible número 3 («Salud y Bienestar»)** al explorar opciones diagnósticas

que contribuyen a una detección más temprana y tolerable para el paciente, reduciendo secuelas y complicaciones a largo plazo. Asimismo, promueve el **Objetivo de Desarrollo Sostenible número 10 («Reducción de las desigualdades»)**, dado que el SS afecta predominantemente a las mujeres (aproximadamente 9 mujeres por cada hombre), generando un impacto físico y psicológico considerable. Facilitar un diagnóstico más accesible y menos invasivo contribuye a mitigar estas disparidades, mejorando la atención a todas las personas afectadas, independientemente de su sexo, procedencia o nivel socioeconómico.

En definitiva, la comparación de la eficacia diagnóstica entre la biopsia de glándulas salivales menores y la ecografía de glándulas salivales resulta pertinente y necesaria para optimizar la detección del SS y reducir la carga que implica este procedimiento en los pacientes.

## 5.2 Hipótesis

La hipótesis principal de este TFG sostiene que la ecografía de las glándulas salivales presenta una eficacia diagnóstica equiparable (o incluso superior) a la biopsia de las glándulas salivales menores en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren.

## 6. OBJETIVOS

### **Objetivo principal**

1. Comparar la eficacia diagnóstica de la biopsia de glándulas salivales menores y la ecografía de glándulas salivales en pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren.

### **Objetivos secundarios**

1. Determinar la sensibilidad y especificidad de ambas técnicas.
2. Comparar la concordancia diagnóstica entre los dos métodos.
3. Analizar la experiencia y preferencia del paciente respecto a cada técnica.
4. Proponer recomendaciones para la práctica clínica basadas en los hallazgos obtenidos.



## 7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se realizó conforme a las directrices establecidas en la Declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) (11).

### 7.1 Identificación de la pregunta PICO

Se utilizaron la base de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre las técnicas diagnósticas en pacientes con Síndrome de Sjögren, sin limitación de tiempo, para responder a la siguiente pregunta: *¿En los pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren, la ecografía de las glándulas salivales (en comparación con la biopsia de glándulas salivales menores) ofrece una mayor eficacia diagnóstica y/o menores complicaciones?*

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P (Población):** Pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren.
- **I (Intervención):** Ecografía de las glándulas salivales.
- **C (Comparación):** Biopsia de glándulas salivales menores.
- **O (Resultados):**
  - **O1:** Exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo).
  - **O2:** Seguridad y complicaciones asociadas a la prueba diagnóstica.
  - **O3:** Impacto en la confirmación temprana del diagnóstico (tiempo hasta el diagnóstico definitivo).

### 7.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados y no controlados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos y series de casos; estudios sobre individuos humanos, número de participantes  $\geq 6$  pacientes en grupo control como en grupo de estudio; Publicaciones en inglés, español o francés; Publicados hasta enero de 2024.
- **Tipo de Paciente:** Pacientes con Síndrome de Sjögren primario y/o secundario
- **Tipo de Intervención:** Biopsia de glándulas salivales menores y ecografía de glándulas salivales en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren.
- **Tipo de Variables de Resultados:**

■ **Variable principal:** Exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc.).

■ **Variables secundarias:**

- Tasa de complicaciones o eventos adversos relacionados con la prueba diagnóstica.
- Facilidad o rapidez en la obtención de resultados (tiempo hasta el diagnóstico).
- Coste o relación coste-efectividad, si se reporta.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, estudios de caso único (a propósito de un caso), cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios experimentales in vitro y con animales. También se excluyeron los estudios en los que se estudiaba la xerostomía no debida al Síndrome de Sjögren, sino que fuera secundaria a radioterapia o secundaria a un tratamiento/fármacos. Los estudios con pacientes menores de 18 años, así como los estudios con tiempo de seguimiento menor a 1 mes y una técnica de diagnóstico distinta de la ecografía o la biopsia.

No se impusieron restricciones según el año de publicación. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores para aclarar la información que faltaba.

### 7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “Sjogren's syndrome”, “Sjogren”, “Sjögren's syndrome”, “minor salivary gland biopsy”, “lip biopsy”, “salivary gland biopsy”, “salivary gland ultrasound”, “ultrasonography”, “sialo ultrasound”, “oral dryness”, “salivary flow”, “oral health”, “oral quality of life”, “neurological symptoms”, “neurology”, “neurological manifestations”, “diagnostic accuracy”, “sensitivity and specificity”, “predictive value”, “comparison”.

Las palabras clave fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados (“MeSH” para PubMed) con el fin de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en **Pubmed** fue la siguiente: (((“Sjogren's syndrome”[MeSH Terms] OR (“sjogren”[Title/Abstract] OR “sjogren s”[Title/Abstract] OR “sjogrens”[Title/Abstract]) OR “Sjogren Syndrome”[Title/Abstract] OR “Sjogren's syndrome”[Title/Abstract]) AND (“minor salivary gland biopsy”[Title/Abstract] OR “salivary gland biopsy”[MeSH Terms] OR “lip biopsy”[Title/Abstract])) OR ((“Sjogren's syndrome”[MeSH Terms] OR (“sjogren”[Title/Abstract] OR “sjogren s”[Title/Abstract] OR “sjogrens”[Title/Abstract]) OR “Sjogren Syndrome”[Title/Abstract] OR “Sjogren's syndrome”[Title/Abstract]) AND (“salivary gland ultrasound”[Title/Abstract] OR “ultrasonography”[MeSH Terms] OR “sialo ultrasound”[Title/Abstract]))) OR (“oral dryness”[All Fields] OR “salivary flow”[All Fields] OR “oral health”[All Fields] OR “oral quality of life”[All Fields]) OR (“neurological symptoms”[All Fields] OR “neurology”[All Fields] OR “neurological manifestations”[All Fields])) AND (“diagnostic accuracy”[MeSH Terms] OR “sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR “predictive value”[All Fields] OR “comparison”[All Fields])

La búsqueda en **Web of Science** fue la siguiente: (((TS=(« Sjogren's Syndrome » OR Sjogren OR « Sjogren Syndrome » OR « Sjögren's syndrome»)) AND TS=(« minor salivary gland biopsy » OR « lip biopsy » OR « salivary gland biopsy »)) OR ( TS=(« Sjogren's Syndrome » OR Sjogren OR « Sjogren Syndrome » OR « Sjögren's syndrome») AND TS=(« salivary gland ultrasound » OR « ultrasonography » OR « sialo ultrasound »))) OR ALL=(« oral dryness » OR « salivary flow » OR « oral health » OR « oral quality of life ») OR ALL=(« neurological symptoms » OR « neurology » OR « neurological manifestations »)AND ALL=(« diagnostic accuracy » OR « sensitivity and specificity » OR « predictive value » OR « comparison »)

La búsqueda en **SCOPUS** fue la siguiente: ( TITLE-ABS-KEY ( "sjogren's syndrome" OR sjogren OR "sjogren syndrome" OR "sjögren's syndrome" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "minor salivary gland biopsy" OR "lip biopsy" OR "salivary gland biopsy" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "salivary gland ultrasound" OR "ultrasonography" OR "sialo ultrasound" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "oral dryness" OR "salivary flow" OR "oral health" OR "oral quality of life" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "neurological symptoms" OR "neurology" OR "neurological manifestations" ) AND ALL ( "diagnostic accuracy" OR "sensitivity and specificity" OR "predictive value" OR "comparison" ) )

Además, a partir de la referencia de los artículos seleccionados se realizó una adicional búsqueda cruzada para encontrar publicaciones suplementarias que no se encontraron en las bases de datos utilizadas. Se eliminaron los duplicados de la revisión.

En la Tabla 3 incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

## 7.4 Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección de los estudios en tres etapas. La selección fue llevada a cabo por un revisor (LP). En la primera etapa, se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa, se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo

de estudio, tipo de intervención, número de pacientes, edad de los pacientes, origen de la xerostomía y variables de resultado. En la última etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

## 7.5 Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se expuso en tablas según el tipo de procedimiento (biopsia de glándulas salivales menores o ecografía de glándulas salivales) con las siguientes variables: autores y año de publicación, tipo de estudio (randomizado controlado, cohortes, prospectivo, retrospectivo, serie de casos), número de pacientes, proporción hombre/mujer, rango de edad de los pacientes (años) y edad medio, criterios de diagnóstico del SS, procedimiento diagnóstico realizado (biopsia de glándulas salivales menores o ecografía de glándulas salivales), método de recogida de la muestra (técnica de biopsia o protocolo ecográfico utilizado), tasa de pacientes excluidos o con muestras no evaluables, variables estudiadas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, precisión diagnóstica), población estudiada (Síndrome de Sjögren primario o secundario), tiempo de seguimiento en cada estudio, resultados principales (valores de sensibilidad, especificidad, coeficiente kappa de concordancia entre métodos), valor p (comparación entre biopsia y ecografía, comparación con criterios de referencia), complicaciones/efectos adversos (sí/no), características de las complicaciones (infección, sangrado, dolor, alteraciones funcionales), tiempo medio de resolución de las complicaciones, pacientes que abandonaron el estudio debido a efectos adversos

Variable general:

- Eficacia diagnóstica de la biopsia de glándulas salivales menores y de la ecografía de glándulas salivales: Se evalúan la sensibilidad, especificidad y concordancia diagnóstica de ambos procedimientos en la detección del Síndrome de Sjögren.

Variables específicas:

- Concordancia entre métodos diagnósticos: Comparación del rendimiento diagnóstico de la biopsia de glándulas salivales menores y la ecografía de glándulas salivales mediante coeficiente kappa.
- Seguridad de los procedimientos diagnósticos: Evaluación de los efectos adversos asociados a cada técnica y su frecuencia.

## 7.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (LP) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa. En el caso de una puntuación de estrellas >6, se consideró “bajo riesgo de sesgo”. En el caso de una puntuación ≤ 6, se consideró “alto riesgo de sesgo” (12).

Los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala MOGA.

El grado de acuerdo inter-examinador de la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (13).

## 7.7 Síntesis de datos

Con el objetivo de resumir y comparar las variables de resultado entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio y el grupo de control. Se describieron y evaluaron las variables relevantes, permitiendo un análisis detallado de los datos disponibles.

Para comparar la eficacia diagnóstica de la biopsia de glándulas salivales menores y la ecografía de glándulas salivales, se agruparon en una tabla los valores medios y desviaciones estándar de las métricas de exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) en cada grupo, así como la significación estadística de las diferencias observadas (valor de  $p$ ). Se consideró que existía una diferencia significativa con un valor de  $p < 0,05$ . Los datos fueron recopilados en cada estudio en T0 (mediciones realizadas al inicio del estudio, antes de la prueba diagnóstica) y en TFinal (últimas mediciones realizadas al final del estudio). Se registró la media de los valores en cada grupo.

Dado que los tiempos de seguimiento en los estudios varían según la prueba diagnóstica utilizada (con tiempos más cortos para la biopsia en comparación con la ecografía, que puede incluir evaluaciones longitudinales), se recopilaron también datos a un punto intermedio de seguimiento (TIntermedio en las tablas) cuando la información estaba disponible.

Posteriormente, para facilitar la comparación de los resultados, se elaboró una segunda tabla en la que se calculó la diferencia entre las medias de las métricas diagnósticas en TIntermedio y T0, expresada como DTIntermedio. De igual manera, se calculó la diferencia entre TFinal y T0, descrita como DTFinal. Para comparar la capacidad diagnóstica relativa entre la biopsia de glándulas salivales menores y la ecografía, se calculó la diferencia entre los valores en TIntermedio y TFinal de ambos métodos y se describió en la tabla X.

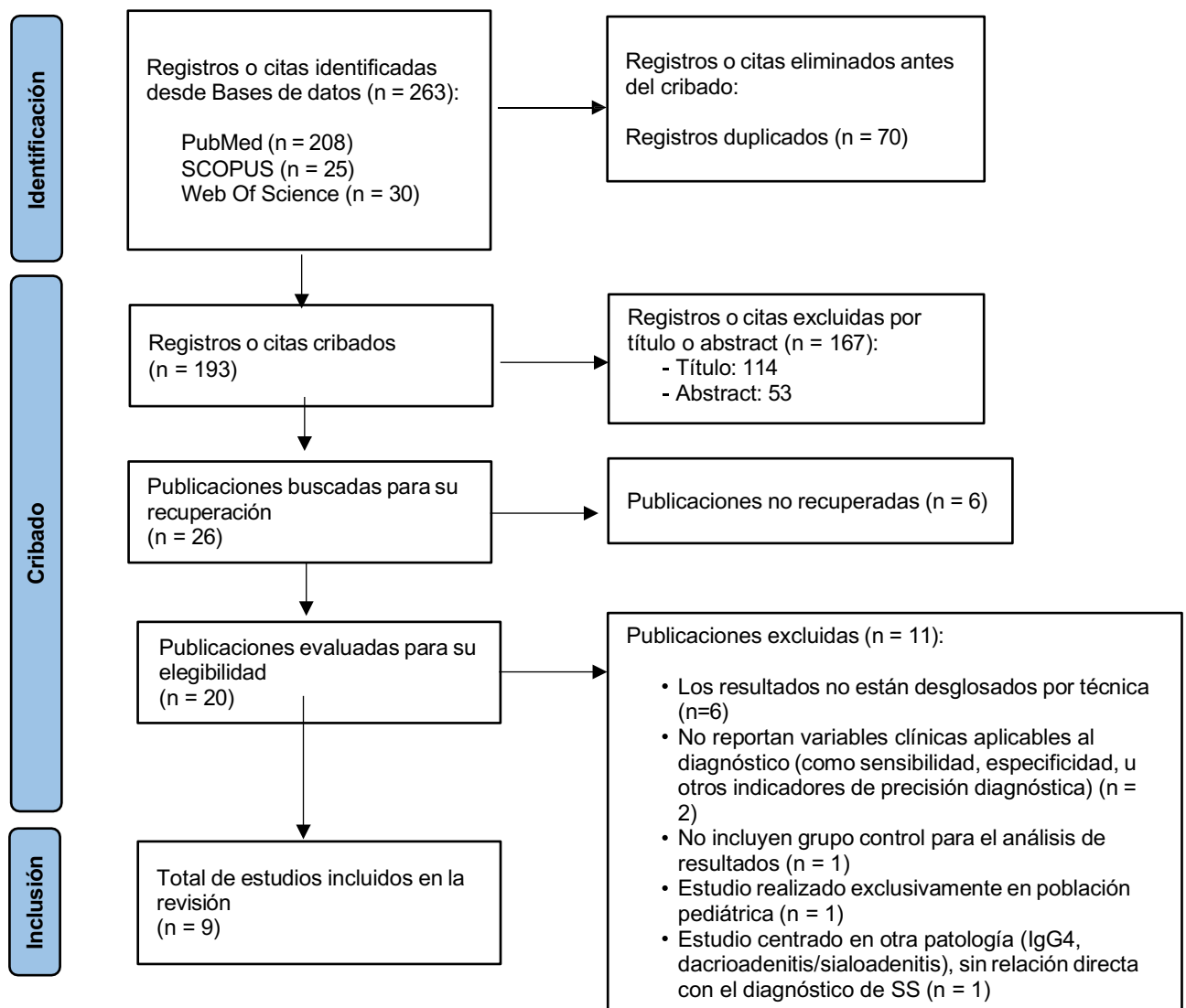
Finalmente, se calculó la media de todas las diferencias y la desviación estándar en cada grupo (biopsia de glándulas salivales menores y ecografía de glándulas salivales). Debido a la falta de estudios aleatorizados comparando directamente ambas técnicas diagnósticas, no fue posible realizar un metaanálisis. Por lo tanto, el análisis se centró en un estudio descriptivo de las variables reportadas en los diferentes estudios incluidos.



## 8. RESULTADOS

### 8.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 263 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=208), SCOPUS (n=25) y la Web of Science (n=30). De estas publicaciones, 26 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 9 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 3.



**Figura 1:** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Tabla 4:** Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

| <b>Autor. Año</b>               | <b>Publicación</b>                | <b>Motivo de exclusión</b>                                                                                                                                        |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jousse-Joulin y cols. 2015 (14) | Arthritis & Rheumatology          | Se centra en la sensibilidad/especificidad de la ecografía; no ofrece una comparación biopsia.                                                                    |
| Zhang y cols. 2020 (15)         | Analytical Cellular Pathology     | No analiza datos individuales de pacientes ni correlaciona específicamente con biopsias de glándulas salivales.                                                   |
| De Vita y cols. 2021(16)        | Rheumatology (Oxford Academic)    | No documenta de manera específica la comparación con la biopsia ni un protocolo uniforme de recogida de datos.                                                    |
| Fisher y cols. 2015 (17)        | Annals of the Rheumatic Diseases  | Trabajo de revisión sobre la histopatología como biomarcador en ensayos clínicos; no incluye una evaluación comparativa entre ecografía y biopsia.                |
| Jousse-Joulin y cols. 2016 (18) | Rheumatology (Oxford Academic)    | Revisión sistemática; no se ajusta al enfoque específico de correlación ecográfica con la biopsia.                                                                |
| Cornec y cols. 2013 (19)        | Arthritis & Rheumatology          | Propone nuevos criterios diagnósticos basados en la ecografía, pero sin ofrecer un análisis pormenorizado de la correlación directa con los hallazgos de biopsia. |
| Takagi y cols. 2022 (20)        | Rheumatology Advances in Practice | Estudio específico sobre la biopsia con aguja guiada por ecografía; no se adecua a la comparación ecografía / biopsia.                                            |
| Manger y cols. 2020 (21)        | Rheumatology International        | Analiza la sialendoscopia como herramienta diagnóstica y terapéutica; no proporciona datos sobre la correlación detallada                                         |

|                            |                                             |                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                             | entre la ecografía y la biopsia.                                                                                                                                                                           |
| Inanc y cols. 2019 (22)    | International Journal of Rheumatic Diseases | Mezcla casos de SS primaria y secundaria sin establecer una distinción clara; difícil extraer resultados concretos para el diagnóstico específico de SS primaria mediante comparación ecografía / biopsia. |
| Sakamoto y cols. 2019 (23) | Modern Rheumatology                         | Demasiado enfocado sobre el diagnóstico de dacrioadenitis y sialoadenitis ligadas a IgG4 y no sobre el SS.                                                                                                 |
| Yokogawa y cols. 2014 (24) | The Journal of Rheumatology                 | Estudio realizado en niños.                                                                                                                                                                                |

## 8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

De los 9 artículos incluidos en la presente revisión, 8 artículos consistían en estudios que evaluaban la ecografía de glándulas salivales mayores en pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren primario (25), (26,27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), mientras que 1 artículo evaluó la biopsia de glándulas parótidas en comparación con la biopsia de glándulas labiales (34).

Cinco artículos fueron estudios prospectivos observacionales (25), (27), (29), (31), (32), 3 fueron estudios retrospectivos observacionales (28), (30), (34) y 1 estudio fue transversal (33). La mayoría de los estudios utilizaron los criterios de clasificación del Grupo de Consenso Americano-Europeo (AECG) para diagnosticar el síndrome de Sjögren primario, aunque algunos también aplicaron criterios ACR/EULAR (25), (27), (31).

Se analizaron un total de 1067 pacientes sospechosos de presentar síndrome de Sjögren primario. De ellos, 209 pacientes fueron estudiados con biopsia de glándulas parótidas y labiales (31), (33), (34), mientras que 858 pacientes fueron evaluados exclusivamente mediante ecografía de glándulas salivales mayores (25), (27), (28), (29), (30), (32). Todos los pacientes eran adultos (>18 años), predominantemente mujeres.

En 8 artículos, se utilizó la ecografía para evaluar la estructura glandular en comparación con el examen histopatológico o criterios clínicos de diagnóstico, destacando una alta especificidad y un valor predictivo negativo elevado para descartar el síndrome de Sjögren (25), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33). Tres artículos analizaron específicamente la concordancia entre la ecografía y la biopsia glandular (25), (31), (33), demostrando una alta correlación entre ambos métodos diagnósticos.

Las características detalladas de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática se encuentran resumidas en la Tabla 5.

| Referencia                     | Método                     | Número de pacientes | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Valor predictivo positivo (%) | Valor predictivo negativo (%) | Comentarios                                              |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Astorri y cols. 2015 (32)      | Ecografía                  | 85                  | 85               | 96                | 85                            | 96                            | Alta concordancia con la biopsia                         |
| Milic y cols. 2009 (31)        | Ecografía                  | 135                 | 87.1             | 90.8              | 88.6                          | 87.7                          | Alta precisión comparada con la biopsia                  |
| Mossel y cols. 2017 (31)       | Ecografía                  | 103                 | 71               | 92                | 89                            | 79                            | Comparada con los criterios AECG                         |
| Mossel y cols. 2017 (31)       | Ecografía                  | 103                 | 77               | 92                | 89                            | 83                            | Comparada con criterios ACR                              |
| Mossel y cols. 2017(31)        | Ecografía                  | 103                 | 67               | 94                | 92                            | 72                            | Comparada con criterios ACR-EULAR                        |
| Luciano y cols. 2015 (28)      | Ecografía                  | 109                 | 65               | 96                | 95                            | 73                            | Buena correlación con biopsia                            |
| Barrio-Nogal y cols. 2023 (25) | Ecografía                  | 72                  | 90               | 67                | -                             | -                             | Mejor sensibilidad que biopsia                           |
| Al Tabaa y cols. 2021 (29)     | Ecografía                  | 269                 | 57               | 91                | 72                            | 82                            | Especialmente útil en pacientes anti-SSA negativos       |
| Vallifuoco y cols. 2024 (27)   | Ecografía                  | 132                 | 32.4             | 96.8              | -                             | -                             | Moderada sensibilidad, alta especificidad                |
| Pijpe y cols. 2007 (34)        | Biopsia parotida           | 35                  | 78               | 86                | 95                            | 55                            | Comparable en rendimiento a la labial. Menor morbilidad. |
| Deroo y cols. 2022 (33)        | Biopsia núcleo vs incisión | 20                  | 69               | -                 | -                             | -                             | Alta concordancia entre métodos                          |

**Tabla 5:** Comparación de la ecografía y la biopsia para el diagnóstico del Síndrome de Sjögren

## 8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

**Tabla 6:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

|                                | Definición de los casos | Representatividad | Selección de los controles | Definición de los controles | Comparabilidad (factor más importante) | Comparabilidad (cualquier otra) | Comprobación de la exposición | Mismo método para ambos grupos | Tasa de abandonos | Total |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------|
| Astorri y cols. 2015 (32)      | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | -                               | ★                             | ★                              | -                 | 8     |
| Milic y cols. 2009 (30)        | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | ★                               | ★                             | ★                              | -                 | 9     |
| Pijpe y cols. 2007 (34)        | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | -                               | ★                             | ★                              | -                 | 8     |
| Al Tabaa y cols. 2021 (29)     | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | -                               | ★                             | ★                              | -                 | 8     |
| Barrio-Nogal y cols. 2023 (25) | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | -                               | ★                             | ★                              | -                 | 8     |
| Luciano y cols. 2015 (28)      | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | ★                               | ★                             | ★                              | -                 | 9     |
| Mossel y cols. 2017 (31)       | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | ★                               | ★                             | ★                              | -                 | 9     |
| Vallifuoco y cols. 2024 (27)   | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | -                               | ★                             | ★                              | -                 | 8     |
| Deroo y cols. 2023 (33)        | ★                       | ★                 | ★                          | ★                           | ★                                      | -                               | ★                             | ★                              | -                 | 8     |

## 8.4 Síntesis resultados

### 8.4.1 Comparación de la eficacia diagnóstica entre EGSM y BGSM

La mayoría de estudios utilizaron la histología como referencia (gold standard), evaluando la capacidad de la ecografía para detectar hallazgos compatibles con SS.

Cada uno de los estudios incluidos en esta síntesis empleó criterios diagnósticos específicos para definir la positividad en la evaluación de las glándulas salivales. En el caso de la ecografía de glándulas salivales mayores (EGSM), se aplicaron distintos sistemas de puntuación ecográfica. El sistema de **Hocevar**, utilizado en los estudios de Milic y cols. (30) y Mossel y cols. (31), evalúa parámetros como la ecogenicidad, la homogeneidad del parénquima, la presencia de áreas hipoecoicas y la definición de los márgenes glandulares. En este sistema, un

valor igual o superior a 14 se considera indicativo de alteraciones compatibles con síndrome de Sjögren.

De manera similar, el sistema **OMERACT**, adoptado en estudios más recientes como los de Al Tabaa y cols. (29) y Vallifuoco y cols. (27), clasifica las glándulas en una escala de 0 a 3 según la severidad de las alteraciones, considerándose patológico un score igual o superior a 2. Este sistema ha sido propuesto por grupos internacionales como el más adecuado para estandarizar la evaluación ecográfica.

En el caso de la biopsia de glándulas salivales menores o mayores (BGSM/PGSM), el criterio diagnóstico se basó en el **Focus Score (FS)**. Este índice mide el número de infiltrados linfocitarios (focos) con al menos 50 linfocitos por cada 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular. Un valor de FS  $\geq 1$  es considerado diagnóstico de sialoadenitis linfocítica, característica fundamental del síndrome de Sjögren según los criterios ACR/EULAR 2016.

La tabla siguiente resume los resultados diagnósticos descritos en cada estudio:

**Tabla 7:** Resumen de las variables diagnósticas extraídas.

| Estudio                         | N<br>(pacientes) | Técnica<br>evaluada | Criterio<br>diagnóstico | % de pacientes<br>diagnosticados |
|---------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Millic y cols.<br>2009 (30)     | 135              | EGSM                | Hocevar $\geq 19$       | 79.2%                            |
| Mossel y<br>cols. 2017<br>(31)  | 103              | EGSM                | Score $\geq 14$         | 70–75%                           |
| Luciano y<br>cols. 2015<br>(28) | 109              | EGSM                | Score $> 2$             | 65%                              |
| Pijpe y cols.<br>2007 (34)      | 35               | BGSM/PGSM           | FS $\geq 1$             | 78%                              |

|                              |     |      |                        |       |
|------------------------------|-----|------|------------------------|-------|
| Deroo y cols. 2023 (33)      | 20  | PGSM | FS $\geq 1$            | 69%   |
| Al Tabaa y cols. 2021 (29)   | 269 | EGSM | OMERACT score $\geq 2$ | 57%   |
| Vallifuoco y cols. 2024 (27) | 132 | EGSM | Score $\geq 6$         | 32.4% |

#### 8.4.2 Sensibilidad y especificidad de ambas técnicas

Siete estudios aportaron datos numéricos sobre sensibilidad y especificidad, tanto para la ecografía como para la biopsia (cuando se disponía de comparación cruzada). A continuación, se presenta un resumen con los valores descritos por los autores:

**Tabla 8:** Comparación de sensibilidad y especificidad de la ecografía y de la biopsia.

| Estudio                      | Técnica   | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|------------------------------|-----------|------------------|-------------------|
| Milic y cols. 2009 (30)      | EGSM      | 87.1             | 90.8              |
| Mossel y cols. 2017 (31)     | EGSM      | 67-77            | 92-94             |
| Luciano y cols. 2015 (28)    | EGSM      | 65               | 96                |
| Vallifuoco y cols. 2024 (26) | EGSM      | 32.4             | 96.8              |
| Al Tabaa y cols. 2021 (29)   | EGSM      | 57               | 91                |
| Pijpe y cols. 2007 (34)      | BGSM/PGSM | 78               | 86                |

|                            |      |    |   |
|----------------------------|------|----|---|
| Deroo y cols. 2023<br>(33) | PGSM | 69 | - |
|----------------------------|------|----|---|

Media estimada para EGSM:

- Sensibilidad media: ~70%
- Especificidad media: ~92%

Para BGSM/PGSM:

- Sensibilidad estimada: entre 69–78%
- Especificidad reportada: hasta 86%

Estos datos muestran una sensibilidad ligeramente superior para la BGSM, mientras que la EGSM ofrece en promedio una mayor especificidad en los estudios analizados.

#### 8.4.3 Concordancia diagnóstica entre ambas técnicas

Tres de los nueve estudios incluidos proporcionaron datos cuantitativos sobre la concordancia diagnóstica entre la ecografía de glándulas salivales y la biopsia labial o parotídea, mediante coeficientes de correlación o kappa.

**Tabla 9:** Concordancia diagnóstica entre ambas técnicas

| Estudio                        | Técnicas comparadas          | Concordancia (%) | Coeficiente Kappa |
|--------------------------------|------------------------------|------------------|-------------------|
| Astorri y cols. 2023<br>(32)   | EGSM vs BGSM                 | 91               | 0.826             |
| Mossel y cols.<br>2017 (31)    | EGSM vs<br>BGSM/PGSM         | 79-83            | 0.77-0.83         |
| Luciano y cols.<br>2015 (28)   | EGSM vs BGSM                 | -                | 0.48              |
| Al Tabaa y colsl.<br>2021 (29) | EGSM vs focus<br>histológico | 83               | 0.48              |

En Astorri y cols. (32), se observó una excelente concordancia entre la ecografía y la biopsia, lo cual refuerza su valor como herramienta diagnóstica.

En Mossel y cols. (31), se observó concordancia diagnóstica entre el 79% (labial) y 83% (parotídea), con valores kappa en el rango de alta fiabilidad.

En los estudios de Luciano (28) y Al Tabaa (29), aunque los coeficientes de Kappa fueron más bajos, los autores destacaron la correlación significativa entre score ecográfico y hallazgos histológicos (focus score).

Estos resultados reflejan una **concordancia aceptable a excelente** entre ambas técnicas, especialmente cuando se aplican escalas ecográficas estandarizadas y operadores entrenados.

#### 8.4.4 Experiencia y preferencia del paciente

Aunque esta variable no fue medida de forma sistemática en todos los estudios, cuatro artículos incluyeron descripciones sobre la tolerancia o efectos secundarios de los procedimientos diagnósticos.

**Tabla 10:** Síntesis de datos cualitativos sobre experiencia del paciente.

| Estudio                    | Técnica                            | Aspectos reportados                               |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Pijpe y cols. 2007 (34)    | BGSM vs PGSM                       | 6% de parestesias permanentes tras biopsia labial |
| Deroo y cols. 2023 (33)    | Biopsia parotídea incisional vs CN | CN bien tolerada, sin complicaciones neurológicas |
| Al Tabaa y cols. 2021 (29) | EGSM                               | Técnica no invasiva, sin molestias referidas      |
| Mossel y cols. 2017 (31)   | EGSM                               | Evaluación ecográfica considerada cómoda          |

De estos estudios se extraen las siguientes observaciones:

La biopsia labial se asocia con **morbilidad sensitiva leve pero persistente en algunos casos** (34).

La biopsia parotídea con aguja gruesa guiada por ecografía (core needle, CN) fue bien tolerada, sin eventos adversos reportados (33).

La EGSM fue descrita como una técnica cómoda, rápida y **no asociada a dolor ni complicaciones**, en todos los estudios que la evaluaron clínicamente.

Aunque la mayoría de estudios no incluyeron escalas de preferencia o cuestionarios de satisfacción, los datos disponibles sugieren que la **EGSM es mejor tolerada por los pacientes** y preferible como primer examen no invasivo.

Además de la eficacia diagnóstica, el tiempo necesario para obtener un resultado utilizable es un factor importante a considerar en la elección de las técnicas diagnósticas. En este sentido, se observaron diferencias relevantes entre la ecografía de glándulas salivales mayores y las biopsias de glándulas salivales menores o mayores.

Como se recoge en los estudios de Mossel y cols. (31), Al Tabaa y cols. (29) y Vallifuoco y cols. (27), la ecografía permite obtener un resultado en tiempo real, durante la propia exploración, facilitando una orientación diagnóstica inmediata.

En contraste, tanto la biopsia labial como la parotídea (analizadas en los estudios de Pijpe y cols. (34) y Deroo y cols. (33)) requieren de un procesamiento histológico que puede demorar varios días o incluso semanas hasta disponer del resultado definitivo.

**Tabla 11:** Comparación del tiempo diagnóstico entre ecografía y biopsia.

| <b>Técnica</b> | <b>Tiempo del procedimiento</b> | <b>Tiempo hasta el resultado</b>            | <b>Observaciones</b>                                          |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| EGSM           | 10–20 minutos                   | Inmediato (en el momento de la exploración) | Permite orientación diagnóstica inmediata durante la consulta |
| BGSM           | 9 ± 2 minutos                   | Entre varios días y 2 semanas               | Necesita procesamiento histológico; resultado demorado        |
| PGSM           | 13 ± 3 minutos                  | Entre varios días y 2 semanas               | Similar a BGSM                                                |

## 9. DISCUSIÓN

Nuestra revisión sistemática demuestra que la ecografía de glándulas salivales mayores (salivary-gland ultrasound, SGUS) se perfila hoy como la técnica no invasiva con un rendimiento diagnóstico comparable—e incluso superior en determinados escenarios— a la biopsia de glándulas salivales menores (BGSM). En las series metodológicamente más sólidas, la SGUS alcanza sensibilidades que oscilan entre el 57 % y el 90 %, mientras que su especificidad se sitúa entre el 85 % y el 97 %, dependiendo del sistema de puntuación empleado y del tipo de población estudiada.

Antes de la adopción de la escala OMERACT 0-3 en 2019, se emplearon diferentes clasificaciones semi-cuantitativas:

- De Vita 1992 (0-4)
- Salaffi-Milic 2008 (0-48)
- Hocevar 2010 (0-48)
- Theander & Mandl 2014 (0-4 + Doppler)

Estos sistemas demostraron la capacidad diagnóstica de la ecografía, pero generaban resultados heterogéneos. OMERACT se convirtió en referencia por su consenso internacional y una reproducibilidad inter-observador  $\kappa > 0,80$  tras entrenamiento estandarizado. Aun así, los trabajos previos siguen siendo útiles para contextualizar sensibilidad y especificidad según el *cut-off* elegido.

La adopción del sistema de puntuación OMERACT ha impulsado una lectura más homogénea de las imágenes: exigir un grado  $\geq 2$  en cada glándula preserva una especificidad cercana al 97 %, a costa de reducir la sensibilidad al entorno del 30 – 40 %. No obstante, si se rebaja el umbral a un resultado global  $\geq 6$  o a la presencia de, al menos, una glándula patológica, la sensibilidad se recupera hasta alrededor del 70 % sin comprometer una especificidad por encima del 90 %.

Frente a ello, la gammagrafía de glándulas salivales solo alcanzó un AUC-ROC de 0,86 (vs 0,95 para la ecografía) y, con un punto de corte  $> 6$ , ofreció una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 86 %. Además, entre los/las pacientes con SGUS  $\geq 19$ , la gammagrafía aportó información adicional en apenas el 23 % de los casos, lo que indica que la ecografía cubre la gran mayoría de escenarios clínicos relevantes. Dado su menor rendimiento, el coste y la exposición a radiación, la gammagrafía puede omitirse en el algoritmo diagnóstico habitual, reservándose únicamente para situaciones excepcionales donde la ecografía sea equívoca o no disponible. En la práctica, un SGUS muy alterado se revela suficiente para confirmar la afectación glandular y reemplaza de forma segura y eficiente a la gammagrafía (30).

Estos hallazgos respaldan la idea de que una SGUS muy alterada basta con frecuencia para confirmar la afectación glandular; por el contrario, un examen estrictamente normal no descarta la enfermedad, sobre todo en las fases iniciales o paucisintomáticas. Aun así, el valor predictivo negativo resulta notable: en la cohorte de Al Tabaa, el 92 % de los/las pacientes seronegativos/as para anti-SSA y con SGUS grado 0–1 acabaron sin diagnóstico de síndrome de Sjögren (SS), evitando 186 biopsias labiales. La heterogeneidad metodológica de las publicaciones—distintas frecuencias de sonda, ajustes Doppler y criterios de positividad—explica la dispersión de resultados y subraya la necesidad de protocolos internacionales unificados.

Sin embargo, la comparación directa entre la biopsia parotídea abierta y la biopsia parotídea ecoguiada con aguja gruesa (US-CN) demostró la clara ventaja de esta última: la US-CN proporcionó tejido interpretable en 18/20 pacientes (90 %), mientras que la incisional sólo lo consiguió en 14/20 (70 %) . Manteniendo una sensibilidad prácticamente idéntica para un *focus score*  $\geq 1$  (69 % vs 70 %) y una concordancia absoluta para lesiones linfoepiteliales y centros germinales numero 18, la US-CN evita incisiones visibles, no provocó complicaciones mayores y la mayoría de los/las pacientes estarían dispuestos/as a repetirla. Por todo ello, la US-CN emerge como la técnica de elección, relegando la biopsia abierta a situaciones muy seleccionadas en las que exista contraindicación para el abordaje percutáneo o el material obtenido resulte insuficiente (33).

## 9.1 SGUS frente a BGSM

Ausencia de invasividad y aceptabilidad del/de la paciente: La BGSM exige una incisión en la mucosa labial y puede ocasionar hipoestesia permanente del labio inferior en el 1 – 10 % de los casos. La SGUS, por el contrario, se realiza en menos de cinco minutos, es indolora y no se han descrito efectos adversos relevantes en estudios retrospectivos con varios cientos de pacientes.

Representatividad histopatológica: La BGSM analiza glándulas labiales, anatómicamente distintas de parótidas y submandibulares— donde radican las lesiones linfoepiteliales más características. La SGUS visualiza directamente estas glándulas mayores y permite detectar patrones ecográficos (lesiones hipoecoicas focales, distribución nodular) que se correlacionan con aclaramiento glandular, formación de centros germinales y riesgo linfomatoso.

Especificidad de las lesiones: La BGSM presenta falsos positivos (6 – 9 % en sujetos sanos) y falsos negativos (18 – 40 % en pacientes con manifestaciones clínicas de SS). En cambio, la SGUS alcanza especificidades del 96 – 100 % cuando se aplican umbrales estrictos (p. ej., OMERACT  $\geq 3$  en varias glándulas o total  $\geq 7$ ).

Variabilidad dependiente del operador: Pese a la estandarización OMERACT, la concordancia interobservador oscila entre 0,48 y 0,80, ligada al grado de entrenamiento. La histología comparte este problema: la cuantificación de focos y la selección de cortes difieren entre laboratorios, condicionando la comparabilidad de estudios y la reproducibilidad diagnóstica.

Complicaciones y morbimortalidad: Además de la parestesia labial, la biopsia parotídea abierta acarrea riesgo neurológico transitorio (ramo auricular) y, de forma excepcional, sialoceles. La biopsia «core needle» ecoguiada, menos traumática, mantiene una concordancia diagnóstica aproximada del 90 % con la biopsia incisional convencional y se perfila como alternativa preferente en pacientes con lesiones focales sospechosas (27) (34).

Costes y preferencias: Varios análisis preliminares sugieren que el algoritmo «SGUS first» podría reducir los costos directos al disminuir el número de BGSM y las complicaciones asociadas; además, la mayoría de los/las pacientes prefieren la ecografía frente a la biopsia cuando se les ofrecen ambas opciones, favoreciendo la adherencia a las consultas de seguimiento.

## 9.2 Implicaciones para la práctica clínica

### 1. Evaluación basal (Semana 0)

- SGUS sistémica (operador acreditado,  $\geq 40$  exámenes supervisados)
- Serología anti-SSA/Ro
- Anamnesis detallada de xerostomía/xeroftalmía

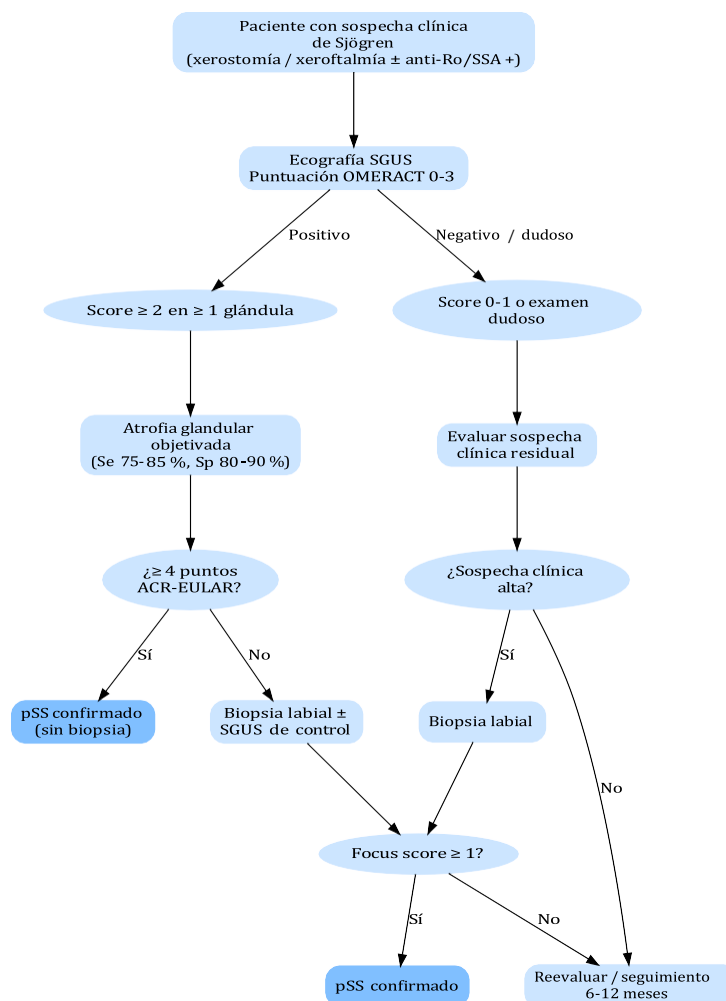
### 2. Interpretación combinada

- SGUS patológica franca ( $\geq 1$  glándula OMERACT  $\geq 2$ )  $\Rightarrow$  se cumple criterio glandular positivo; BGSM reservada a discordancias clínicas.
- SGUS 0-1 + anti-SSA (–)  $\Rightarrow$  probabilidad baja; seguimiento y SGUS anual.

### 3. Seguimiento

- SGUS 0-1 estable  $\rightarrow$  repetir a los 12 meses y luego cada 24 meses.
- SGUS  $\geq 2$  o progresión  $\rightarrow$  reevaluación terapéutica (DMARD biológico) y descartar linfoma.

**Figura 2:** Algoritmo diagnóstico del síndrome de Sjögren.



Checklist pre-SGUS: suspensión de anticolinérgicos 48 h, ayuno de café/grasas 2 h, posición supina con cuello en ligera extensión.

Aplicado a la cohorte parisina, este algoritmo habría reducido un 70 % las BGSM sin pérdida sustancial de sensibilidad diagnóstica (> 90 %) (29) (34).

Seguimiento longitudinal no invasivo. La progresión de la hipoecogenicidad y la fibrosis ecográfica se correlaciona con la actividad sistémica (ESSDAI) y con la aparición de linfomas. Integrar la SGUS en las visitas de control permite monitorizar la transición de una fase inflamatoria a otra atrófica e identificar pacientes con deterioro rápido, candidatos a terapias precoces (29) (34).

Actualización de los criterios ACR/EULAR. Incorporar la SGUS como ítem independiente incrementaría la sensibilidad de los criterios 2016 de un 90,2 % a un 95,6 %, con una reducción marginal de la especificidad (-1,5 %) (27). Tal ajuste beneficiaría sobre todo a pacientes seronegativos o con síntomas atípicos, permitiendo un diagnóstico más temprano y preciso, y evitaría biopsias innecesarias (31).

### 9.3 Limitaciones de los estudios

- Heterogeneidad de los protocolos ecográficos. Las diferencias en frecuencia de sonda (7 – 24 MHz), ajustes Doppler y escalas de puntuación dificultan la agregación meta-analítica y obligan a realizar análisis de subgrupos para minimizar la variabilidad (27) (34).
- Sesgo de selección. La mayoría de los estudios provienen de centros terciarios con elevada prevalencia de SS, exacerbando el sesgo de espectro y limitando la extrapolación a atención primaria.
- Variabilidad interobservador. Tanto en SGUS como en histología, la ausencia de programas de acreditación formal genera diferencias de lectura que reducen la reproducibilidad.
- Escasez de estudios coste-eficacia prospectivos. aunque la SGUS cuesta menos que la BGSM y evita complicaciones, los estudios no reportan cifras comparables de manera sistemática; se requieren análisis económicos prospectivos que incluyan calidad de vida.
- Posible sesgo de publicación. Es probable que estudios con resultados negativos se hayan publicado menos, lo que podría sobrestimar la precisión diagnóstica global de la SGUS.

## 9.4 Perspectivas de investigación

**Tabla 12:** Perspectivas de investigación en SGUS y BGSM.

| Eje prioritario                     | SGUS                                                                                                                                      | BGSM                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Estandarización                  | Extensión del protocolo OMERACT con carta de adquisición y librería de imágenes de referencia; certificación internacional de operadores. | Consenso sobre técnica de toma (n° de fragmentos, glándula diana), coloración estándar y reglas claras para el focus score y los centros germinales.       |
| 2. Validación pronóstica            | Cohortes multicéntricas que correlacionen progresión ecográfica con actividad sistémica, biomarcadores y riesgo linfomatoso.              | Seguimiento longitudinal para determinar si cambios histológicos (fibrosis, infiltrado B-clonal) predicen mal pronóstico o linfoma.                        |
| 3. Inteligencia artificial (IA)     | Redes de segmentación que cuantifiquen hiperecogenicidad/hipoecogenicidad y fibrosis en escala continua.                                  | Visión computacional para automatizar el focus score, medir área linfóide y detectar patrones atípicos (epitelitis focal, destrucción ductal).             |
| 4. Innovación en la toma de muestra | —                                                                                                                                         | Técnicas menos invasivas ("biopsia punch" de 1 mm, biopsia por aguja gruesa) y estudio de la biopsia parótida como alternativa cuando la BGSM es negativa. |
| 5. Modelización económica           | Coste-utilidad de la estrategia "SGUS-first" con reducción de procedimientos invasivos.                                                   | Análisis de coste-eficacia de nuevas técnicas histológicas (inmunofluorescencia, NGS) frente a BGSM convencional.                                          |
| 6. Ensayos clínicos guiados         | Estrategias terapéuticas basadas en la progresión ecográfica (intensificación precoz, de-escalada si estabilidad).                        | Diseños "histology-driven": comprobar si la resolución del infiltrado en BGSM se traduce en mejora clínica y evitar sobretratamiento.                      |
| 7. Integración multimodal           | Desarrollo de algoritmos combinados SGUS + BGSM + biomarcadores séricos para una clasificación más fina.                                  | Validar si la sustitución parcial de puntos ACR-EULAR por SGUS mantiene especificidad cuando la BGSM es negativa o no concluyente.                         |



## 10. CONCLUSIONES

### **Conclusión principal**

La ecografía de las glándulas salivales presenta una capacidad diagnóstica equivalente a la biopsia de glándulas salivales menores en la sospecha de síndrome de Sjögren.

### **Conclusiones secundarias**

Ambas técnicas ofrecen alta sensibilidad y especificidad y muestran una concordancia sustancial; sin embargo, la ecografía cuenta con mejor aceptación por parte de los pacientes, por lo que se recomienda emplearla como prueba inicial y reservar la biopsia para los casos inconclusos.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón P. Practical diagnostic tips for the Sjögren clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(4):750–6.
2. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, Van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness – from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017;14(2):191–200.
3. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 7;2:16047.
4. López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Hernández G. Afectación oral en el paciente con síndrome de Sjögren primario: manejo multidisciplinar entre odontólogos y reumatólogos. *Reumatol Clin*. 2015;11(6):387–94.
5. Carmen J, Riega-Torres L, Villarreal-Gonzalez AJ, Ceceñas-Falcon L, Salas-Alanis JC. Síndrome de Sjögren, revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *Gac Med Mex*. 2016;152(3)
6. Vitali C; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: revised American–European Consensus Group criteria. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554–8.
7. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the SICCA cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475–87.
8. Liao R, Yang HT, Li H, Liu LX, Li K, Li JJ, et al. Recent advances of salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:812345.
9. Fulvio G, Izzetti R, Aringhieri G, Donati V, Ferro F, Gabbriellini G, et al. UHFUS: a valuable tool in evaluating exocrine gland abnormalities in Sjögren's disease. *Diagnostics*. 2023 Sep 1;13(17):2865.
10. Barsottini OGP, de Moraes MPM, Fraiman PHA, Marussi VHR, de Souza AWS, Neto PB, et al. Sjögren's syndrome: a neurological perspective. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(11):1077–83.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336–41.

12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603–5.
13. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics.* 1977;33(4):363–74.
14. Jousse-Joulin S, Nicaud V, Escudier M, Devauchelle-Pensec V, Marcorelles P, Pennec Y, et al. Salivary gland ultrasonography: highly specific but moderately sensitive tool for diagnosis of primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2643–51.
15. Zhang N, Wang X, Yao L, Li F, Fu T, Feng Y, et al. Salivary gland ultrasonography for diagnosing Sjögren’s syndrome: a meta-analysis. *Anal Cell Pathol.* 2020;2020:8895412.
16. De Vita S, Baldini C, Bombardieri M, et al. Ultrasonography of major salivary glands: the European experience in primary Sjögren’s syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2354–60.
17. Fisher BA, Jonsson R, Morales-Lopez E, Bootsma H, Bombardieri M, Calabrese L, et al. A review of salivary gland histopathology in primary Sjögren’s syndrome with a focus on its potential as a clinical trials biomarker. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1984–92.
18. Jousse-Joulin S, Vidal E, Mussini JM, Jousse-Joulin M, et al. Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjögren’s syndrome? A systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):723–34.
19. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers J-O, Manoussakis M, Bootsma H, Quittet P, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren’s syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheumatol.* 2013;65(3):216–27.
20. Takagi Y, Koyama Y, Nishizawa H, Hayashi T, Haga H, Nakano H, et al. Impact of ultrasound-guided core needle biopsy of the parotid gland in patients suspected of primary Sjögren’s syndrome. *Rheumatol Adv Pract.* 2022;6(1):rkac050.
21. Manger B, Schuch A, Salon H, et al. Sialendoscopy as a diagnostic and therapeutic approach for patients with Sjögren’s syndrome. *Rheumatol Int.* 2020;40(8):1261–8.

22. Inanc N, Guven GS, Fisher P, Vrethem M, et al. Evaluation of salivary gland ultrasonography and histopathologic findings in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(10):1892–9.
23. Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, et al. The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria. *Mod Rheumatol*. 2020 Mar;30(2):379–84.
24. Yokogawa N, Lieberman SM, Alawi F, Bout-Tabaku S, Guttenberg M, Sherry DD, et al. Comparison of labial minor salivary gland biopsies from childhood Sjögren syndrome and age-matched controls. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1178–82.
25. Barrio-Nogal L, Novella-Navarro M, Heras CB, Sala-Icardo L, Calvo-Aranda E, Gómez AP. Ultrasonography in the diagnosis of suspected primary Sjögren's syndrome and concordance with salivary gland biopsy: a Spanish single-center study. *Clin Rheumatol*. 2023 Sep 1;42(9):2409–17.
26. Vallifuoco G, Falsetti P, Bardelli M, Conticini E, Gentileschi S, Baldi C, et al. The role of major salivary gland ultrasound in the diagnostic workup of sicca syndrome: a large single-centre study. *Tomography*. 2024 Jan 1;10(1):66–78.
27. Vallifuoco G, Falsetti P, Bardelli M, Conticini E, Gentileschi S, Baldi C, et al. The role of major salivary gland ultrasound in the diagnostic workup of sicca syndrome: a large single-centre study. *Tomography*. 2024 Jan 1;10(1):66–78.
28. 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.
29. Al Tabaa O, Gouze H, Hamroun S, Bergé E, Belkhir R, Pavy S, et al. Normal salivary gland ultrasonography could rule out the diagnosis of Sjögren's syndrome in anti-SSA-negative patients with sicca syndrome. *RMD Open*. 2021 Jan 28;7(1):e001234.
30. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, et al. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring

system in primary Sjögren's syndrome: a comparison with scintigraphy and biopsy. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1495–500.

31. Mossel E, Delli K, Van Nimwegen JF, Stel AJ, Kroese FGM, Spijkervet FKL, et al. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 1;76(11):1883–9.
32. Astorri E, Sutcliffe N, Richards PS, Suchak K, Pitzalis C, Bombardieri M, et al. Ultrasound of the salivary glands is a strong predictor of labial gland biopsy histopathology in patients with sicca symptoms. *J Oral Pathol Med*. 2016 Jul;45(6):450–4.
33. Deroo L, Genbrugge E, Dochy F, Creytens D, Achten H, De Boeck K, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy and incisional biopsy of the parotid gland are comparable in diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 1;62(8):2765–72.
34. Pijpe J, Kalk WWI, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roodenburg JLN, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):335–41.

## 12. ANEXOS

**Tablas 3:** resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

| Base de datos  | Búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Número de artículos | Fecha |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|
| PubMed         | ((("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("minor salivary gland biopsy"[Title/Abstract] OR "salivary gland biopsy"[MeSH Terms] OR "lip biopsy"[Title/Abstract])) OR (("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogren s"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("salivary gland ultrasound"[Title/Abstract] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "sialo ultrasound"[Title/Abstract]))) OR ("oral dryness"[All Fields] OR "salivary flow"[All Fields] OR "oral health"[All Fields] OR "oral quality of life"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR "comparison"[All Fields]) Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial AND ("2000/01/01"[Date - Publication] : "2025/12/31"[Date - Publication]) | 208                 | 23/01 |
| Web of Science | TS=("Sjögren's syndrome" OR "Sjogren Syndrome" OR "xerostomia") AND TS=("salivary gland ultrasound" OR "ultrasonography" OR "imaging techniques") AND TS=("minor salivary gland biopsy" OR "lip biopsy" OR "salivary gland histopathology") AND TS=("diagnostic" OR "sensitivity" OR "specificity" OR "diagnosis") AND PY=(2000-2025) AND DT=(Article)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30                  | 23/01 |
| Scopus         | ( TITLE-ABS-KEY ( "Sjögren's syndrome" OR "Sjogren Syndrome" OR "xerostomia" OR "sicca syndrome" ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "salivary gland ultrasound" OR "ultrasonography" OR "sialo ultrasound" OR "imaging techniques" ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "minor salivary gland biopsy" OR "lip biopsy" OR "salivary gland histopathology" ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "diagnostic accuracy" OR "sensitivity" OR "specificity" OR "predictive value" OR "comparison study" OR "early diagnosis" ) ) AND ( PUBYEAR > 2000 AND PUBYEAR < 2026 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 25                  | 23/01 |

## Guía PRISMA 2020

| Section and Topic             | Item # | Checklist item                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Location where item is reported |
|-------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>TITLE</b>                  |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |
| Title                         | 1      | Identify the report as a systematic review.                                                                                                                                                                                                                                                          | Portada                         |
| <b>ABSTRACT</b>               |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |
| Abstract                      | 2      | See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.                                                                                                                                                                                                                                                         | Portada                         |
| <b>INTRODUCTION</b>           |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |
| Rationale                     | 3      | Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.                                                                                                                                                                                                                          | 7-21                            |
| Objectives                    | 4      | Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.                                                                                                                                                                                                               | 25                              |
| <b>METHODS</b>                |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |
| Eligibility criteria          | 5      | Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.                                                                                                                                                                                          | 27                              |
| Information sources           | 6      | Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.                                                                                            | 27                              |
| Search strategy               | 7      | Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.                                                                                                                                                                                 | 27                              |
| Selection process             | 8      | Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.                     | 28                              |
| Data collection process       | 9      | Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process. | 29                              |
| Data items                    | 10a    | List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.                        | 29-30                           |
|                               | 10b    | List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.                                                                                         | 30                              |
| Study risk of bias assessment | 11     | Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.                                    | 30                              |
| Effect measures               | 12     | Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.                                                                                                                                                                  | 30                              |
| Synthesis methods             | 13a    | Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).                                                                                 | 30-31                           |
|                               | 13b    | Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.                                                                                                                                                | 30-31                           |
|                               | 13c    | Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.                                                                                                                                                                                               | 30-31                           |
|                               | 13d    | Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.                                          | 30-31                           |
|                               | 13e    | Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).                                                                                                                                                                 | 30-31                           |

|                               |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
|-------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                               | 13f | Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.                                                                                                                                                                                         | 30-31 |
| Reporting bias assessment     | 14  | Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).                                                                                                                                                              | 31    |
| Certainty assessment          | 15  | Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.                                                                                                                                                                                | 31    |
| <b>RESULTS</b>                |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
| Study selection               | 16a | Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.                                                                                         | 35    |
|                               | 16b | Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.                                                                                                                                                          | 35    |
| Study characteristics         | 17  | Cite each included study and present its characteristics.                                                                                                                                                                                                                            | 36    |
| Risk of bias in studies       | 18  | Present assessments of risk of bias for each included study.                                                                                                                                                                                                                         | 37    |
| Results of individual studies | 19  | For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.                                                     | 37-42 |
| Results of syntheses          | 20a | For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.                                                                                                                                                                               | 38-42 |
|                               | 20b | Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect. | 38-42 |
|                               | 20c | Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.                                                                                                                                                                                       | 38-42 |
|                               | 20d | Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.                                                                                                                                                                           | 38-42 |
| Reporting biases              | 21  | Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.                                                                                                                                                              | 41    |
| Certainty of evidence         | 22  | Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.                                                                                                                                                                                  | 43-45 |
| <b>DISCUSSION</b>             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
| Discussion                    | 23a | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.                                                                                                                                                                                                    | 47    |
|                               | 23b | Discuss any limitations of the evidence included in the review.                                                                                                                                                                                                                      | 48    |
|                               | 23c | Discuss any limitations of the review processes used.                                                                                                                                                                                                                                | 49    |
|                               | 23d | Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.                                                                                                                                                                                                       | 50-51 |
| <b>OTHER INFORMATION</b>      |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
| Registration and protocol     | 24a | Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.                                                                                                                                       | -     |
|                               | 24b | Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.                                                                                                                                                                                       | -     |

|                                                |     |                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                                                | 24c | Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol                                                                                                                                             | -  |
| Support                                        | 25  | Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.                                                                                                              | -  |
| Competing interests                            | 26  | Declare any competing interests of review authors.                                                                                                                                                                                         | -  |
| Availability of data, code and other materials | 27  | Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review. | 57 |

## **Declaración de uso de Inteligencia Artificial (IA) en la elaboración del TFG**

En la elaboración del presente trabajo, se ha recurrido a herramientas de inteligencia artificial:

- Herramienta utilizada: ChatGPT-4o (OpenAI)
- Funciones desempeñadas: Apoyo en el desarrollo del esquema inicial del trabajo, asistencia en la redacción de textos académicos, reformulación de frases, corrección de errores gramaticales y ortográficos, y elaboración de tablas para la presentación de resultados en un artículo de revisión sistemática.
- Ejemplos de indicaciones (prompts) utilizadas:
  - “Haceme una corrección de los errores.”
  - “Ayúdame a reformular esta frase.”
  - “Organizá estos datos en una tabla comparativa.”
  - “Redactá una introducción de 200 palabras sobre este tema.”
  - “Proponé un esquema para una revisión sistemática sobre este enfoque.”

La herramienta fue utilizada como complemento para mejorar la claridad, coherencia y presentación del trabajo, respetando en todo momento la autoría y la interpretación crítica personal del estudiante.

- La URL: <https://chatgpt.com/>

**COMPARISON OF THE EFFICACY OF MINOR SALIVARY GLAND BIOPSY  
AND SALIVARY GLAND ULTRASOUND FOR THE DIAGNOSIS OF  
SJÖGREN'S SYNDROME. SYSTEMATIC REVIEW.**

**Running title: Minor salivary gland biopsy vs. Salivary gland ultrasound in  
the diagnosis of Sjögren's Syndrome.**

**Authors: Louise Rose Pagano <sup>1</sup>, Estela Hontanilla <sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>5th-year student of Dentistry degree at the European University of Valencia,  
Valencia, Spain.*

*<sup>2</sup> PhD in Pathophysiology of the Stomatognathic System. Dentistry Graduate.  
Professor of Oral Medical-Surgical Pathology, Universidad Europea de Valencia,  
Valencia. Valencia, Spain.*

**Corresponding and reprints author**

Estela Hontanilla  
Paseo Alameda, 7  
46010 Valencia

[estelamaria.hontanilla@universidadeuropea.es](mailto:estelamaria.hontanilla@universidadeuropea.es)

## **Abstract**

**Introduction:** Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by xerostomia and xerophthalmia, which can present as primary or secondary. Although the main symptoms are dry mouth and dry eyes, SS can have systemic manifestations. Various criteria are used for diagnosis, including minor salivary gland biopsy (BGS), which for years has been considered the "gold standard" for its reliability. However, salivary gland ultrasound (SGUS) has emerged as a less invasive alternative with good diagnostic indexes. This work compares both techniques to favor early diagnosis and improve the patient's quality of life.

**Material and Methods:** A search was performed in PubMed, Web of Science and Scopus, using MeSH terms and keywords related to SS, salivary biopsy and ultrasound.

**Results:** SGUS showed a mean sensitivity of 70% and specificity of 92%, while biopsy showed sensitivities between 69-78% and specificities of approximately 86%. In studies using OMERACT or Hocevar scales, the agreement between both techniques was substantial ( $\kappa = 0.77-0.83$ ). In addition, SGUS allowed up to 70 % of biopsies to be avoided when applied as an initial test in anti-SSA-negative patients. No adverse events were observed with SGUS, whereas biopsy caused mild paresthesias in less than 10 % of cases.

**Conclusions:** Salivary gland ultrasound offers diagnostic efficacy comparable to lip biopsy. As it is less invasive and better accepted by patients, it is proposed as a first line test, reserving biopsy for cases in which diagnostic doubts persist.

## **Introduction**

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease which, ninety years ago, Sjögren proposed to relate to the ocular and oral dryness observed in his patients, attributing the condition to a systemic immunological process (1). Currently, two clinical forms are distinguished: primary SS, when the condition occurs in isolation, and secondary SS, when it is associated with another connective tissue disease such as lupus, rheumatoid arthritis or systemic sclerosis (2).

SS shows a marked sexual dimorphism (female:male ratio  $\approx 10:1$ ) and a peak incidence between the fourth and sixth decades of life. Even so, the disease can appear in childhood or in old age, where the phenotype varies: in older patients the frequency of xerostomia and pulmonary infiltration increases, while in younger patients lymphadenopathy and serological positivity predominate (1).

Clinically, glandular hypofunction leads to xerostomia, dysphagia, caries, candidiasis and glossodynia; lacrimal infiltration causes xerophthalmia and dry keratoconjunctivitis; and up to 70% of patients develop systemic manifestations - fatigue, arthralgias, interstitial lung disease, nephritis or peripheral neuropathies - with an increased risk of MALT type B lymphoma (3).

Diagnosis is based on combined criteria including symptoms, ocular tests, salivary function study and serologic or histologic findings. Minor salivary gland biopsy (BGS) is considered the "gold standard" because of its specificity and prognostic utility, especially in anti-Ro/La negative individuals (4). However, salivary gland ultrasound (SGUS) has emerged as a non-invasive alternative with high concordance with respect to biopsy, emerging as a first-line technique in several centers.

Given the clinical heterogeneity and associated morbidity and mortality, an early and accurate diagnosis is essential to establish individualized therapeutic strategies to improve quality of life and reduce long-term complications in patients with SS.

## **Material and Methods**

The present systematic review was conducted in accordance with the guidelines established in the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) guideline statement.

### **- PICO Question :**

This study question was established in accordance with the PICO structured question. The question format was established as follows:

- **P (Population):** Patients with suspected Sjögren's syndrome.
- **I (Intervention):** Ultrasound of the salivary glands.
- **C (Comparison):** Minor salivary gland biopsy.
- **O (Results)**
  - o **O1:** Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, predictive value).
  - o **O2:** Safety and complications associated with the diagnostic test.
  - o **O3:** Impact on early confirmation of diagnosis (time to definitive diagnosis).

### **-Eligibility criteria**

Inclusion criteria were:

- **Study Type:** Randomized controlled and uncontrolled clinical trials, non-randomized clinical trials, prospective and retrospective cohort studies and case series; studies on human individuals, number of participants  $\geq 6$  patients in control group as in study group; Publications in English, Spanish or French; Published until January 2024.
- **Patient Type:** Patients with primary and/or secondary Sjögren's Syndrome.
- **Type of Intervention:** Minor salivary gland biopsy and salivary gland ultrasound in the diagnosis of Sjögren's syndrome.
- **Type of Outcome Variables:**

- **First variables:** Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, predictive values, etc.).

-**Secondary variables:** Rate of complications or adverse events related to the diagnostic test. Ease or speed of obtaining results (time to diagnosis). Cost or cost-effectiveness, if reported.

The exclusion criteria were: reviews, single case studies, letters or comments to the editor, expert reports, in vitro and animal experimental studies. Studies in which xerostomia not due to Sjögren's syndrome but secondary to radiotherapy or secondary to a treatment/drugs were studied were also excluded. Studies with patients under 18 years of age, as well as studies with a follow-up time of less than 1 month and a diagnostic technique other than ultrasound or biopsy.

**-Information Sources and Data Search Strategy** An automated search was conducted in the three aforementioned databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: "Sjogren's syndrome", "Sjogren's", "Sjögren's syndrome", "minor salivary gland biopsy", "lip biopsy", "salivary gland biopsy", "salivary gland ultrasound", "ultrasonography", "sialo ultrasound", "oral dryness", "salivary flow", "oral health", "oral quality of life", "neurological symptoms", "neurology", "neurological manifestations", "diagnostic accuracy", "sensitivity and specificity", "predictive value", "comparison".

Keywords were combined with the Boolean operators AND, OR and NOT, as well as controlled terms ("MeSH" for PubMed) in order to obtain the best and broadest search results.

The search in **Pubmed** was as follows: (((("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogren s"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("minor salivary gland biopsy biopsy"[Title/Abstract] OR "salivary gland biopsy"[MeSH Terms] OR "lip biopsy"[Title/Abstract])) OR ((("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren's"[Title/Abstract] OR "sjogren's"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's

syndrome"[Title/Abstract]) AND ("salivary gland ultrasound" [Title/Abstract] OR "ultrasonography" [MeSH Terms] OR "sialo ultrasound" [Title/Abstract])) OR ("oral dryness"[All Fields] OR "salivary flow"[All Fields]

OR "oral health"[All Fields] OR "oral quality of life"[All Fields])) OR ("neurological symptoms"[All Fields] OR "neurology"[All Fields] OR "neurological manifestations"[All Fields])) AND ("diagnostic accuracy"[MeSH Terms] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR "predictive value"[All Fields] OR "comparison"[All Fields]) .

### **-Study Selection Process**

A three-stage study selection process was carried out. The selection was carried out by a reviewer (LP). In the first stage, it was filtered by titles, in the second stage, screening was performed by abstracts, and in the last stage, it was filtered according to the reading of the full text.

### **-Data extraction**

The following information was extracted from the studies and set out in tables according to type of procedure with the following variables: authors and year of publication, type of study, number of patients, male/female ratio, age range of patients, SS diagnostic criteria, diagnostic procedure performed, method of sample collection, rate of patients excluded or with non-evaluable samples, variables studied, population studied, follow-up time in each study, main results, p-value, complications/adverse effects, characteristics of complications, mean time to resolution of complications, patients who dropped out of the study due to adverse effects.

### **-Quality assessment**

The risk of bias assessment was evaluated by a reviewer (LP) with the aim of analyzing the methodological quality of the included articles. The Newcastle-Ottawa scale was used to measure the quality of the non-randomized observational studies. In the case of a score of stars >6, it was considered "low risk of bias". In the case of a score  $\leq 6$ , it was considered "high risk of bias" (5).

## **-Data synthesis**

To compare the diagnostic efficacy of minor salivary gland biopsy and salivary gland ultrasound, the mean values and standard deviations of diagnostic accuracy metrics (sensitivity, specificity, predictive values) were grouped in a table. Due to the lack of randomized studies directly comparing both diagnostic techniques, it was not possible to perform a meta-analysis. Therefore, the analysis focused on a descriptive study of the variables reported in the different included studies.

## **Results:**

### **-Study Selection:**

A total of 263 articles were obtained from the initial search process: Medline - PubMed (n=208), SCOPUS (n=25) and the Web of Science (n=30). Of these publications, 26 were identified as potentially eligible articles by screening by titles and abstracts. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 9 articles met the inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig. 1).

### **-Analysis of the Characteristics of the Reviewed Studies.**

Of the 9 articles included in the present review, 8 articles consisted of studies evaluating major salivary gland ultrasonography in patients with suspected primary Sjögren's syndrome (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), while 1 article evaluated parotid gland biopsy compared (PGSM) with labial gland biopsy (BGSM) (14).

Five articles were prospective observational studies (6), (7), (9), (11), (12), 3 were retrospective observational studies (8), (10), (14) and 1 study was cross-sectional (13). Most studies used the American-European Consensus Group (AECG) classification criteria to diagnose primary Sjögren's syndrome, although some also applied ACR/EULAR criteria (6), (7), (11).

A total of 1067 patients suspected to have primary Sjögren's syndrome were analyzed. Of these, 209 patients were studied with parotid and labial gland biopsy

(11), (13), (14), while 858 patients were evaluated exclusively by ultrasound of major salivary glands (6), (7), (8), (9), (10), (12). All patients were adults (>18 years), predominantly female.

Three articles specifically analyzed the concordance between ultrasound and glandular biopsy (6), (11), (13), demonstrating a high correlation between both diagnostic methods.

#### **-Evaluation of Methodological Quality:**

A high risk of bias was considered.

#### **-Results Synthesis:**

Most studies used histology as the gold standard, evaluating the ability of ultrasound to detect findings compatible with SS.

Each of the studies included in this synthesis used specific diagnostic criteria to define positivity in the evaluation of salivary glands (Table 2). In the case of major salivary gland ultrasonography (MSGs), different ultrasound scoring systems were applied. The Hocevar system, used in the studies of Milic et al (10) and Mossel et al (11), evaluates parameters such as echogenicity, parenchymal homogeneity, the presence of hypoechoic areas and the definition of glandular margins. In this system, a value equal to or higher than 14 is considered indicative of alterations compatible with Sjögren's syndrome.

Similarly, the OMERACT system, adopted in more recent studies such as those of Al Tabaa et al (9) and Vallifuoco et al (7), classifies the glands on a scale of 0 to 3 according to the severity of the alterations, with a score equal to or higher than 2 being considered pathological. This system has been proposed by international groups as the most adequate to standardize the ultrasound evaluation.

In the case of biopsy of minor or major salivary glands (BGSM/PGSM), the diagnostic criterion was based on the Focus Score (FS). This index measures the number of lymphocytic infiltrates (foci) with at least 50 lymphocytes per 4 mm<sup>2</sup> of

glandular tissue. A FS value  $\geq 1$  is considered diagnostic of lymphocytic sialoadenitis, a key feature of Sjögren's syndrome according to the ACR/EULAR 2016 criteria.

Seven studies provided numerical data on sensitivity and specificity for both ultrasound and biopsy (when cross-comparison was available). A summary of the values described by the authors is presented below (Table 1)

These data show a slightly higher sensitivity for BGSM, while EGSM offers on average a higher specificity in the studies analyzed.

Lip biopsy is associated with mild but persistent sensory morbidity in some cases (14). Ultrasound-guided core needle (CN) biopsy of the parotid was well tolerated, with no adverse events reported (13).

SGUS was described as a comfortable, fast technique, not associated with pain or complications, in all the studies that evaluated it clinically.

Although most studies did not include preference scales or satisfaction questionnaires, the available data suggest that SGUS is better tolerated by patients and preferable as a first noninvasive examination.

In addition to diagnostic efficacy, the time required to obtain a usable result is an important factor to consider in the choice of diagnostic techniques. In this regard, relevant differences were observed between ultrasound of major salivary glands and biopsies of minor or major salivary glands. Ultrasonography allows obtaining a result in real time, during the exploration itself, facilitating an immediate diagnostic orientation (7) (9) (11).

In contrast, both lip biopsy and parotid biopsy require histological processing that can take several days or even weeks before the definitive result is available (13) (14).

## **Discussion:**

Our systematic review demonstrates that major salivary gland ultrasound is now emerging as the non-invasive technique with a diagnostic performance

comparable - and even superior in certain scenarios - to minor salivary gland biopsy. In the most methodologically sound series,

SGUS achieves sensitivities ranging from 57% to 90%, while its specificity is between 85% and 97%, depending on the scoring system used and the type of population studied.

OMERACT became a reference for its international consensus and inter-observer reproducibility  $\kappa > 0.80$  after systems demonstrated the diagnostic capability of ultrasound, but standardized training. Even so, previous work remains useful to contextualize sensitivity and specificity according to the chosen *cut-off*. The adoption of the OMERACT scoring system has driven a more homogeneous reading of the images: requiring a grade  $\geq 2$  in each gland preserves a specificity close to 97 %, at the cost of reducing sensitivity to around 30 - 40 %. However, if the threshold is lowered to an overall result  $\geq 6$  or the presence of at least one pathological gland, sensitivity recovers to around 70 % without compromising specificity above 90 %.

In contrast, salivary gland scintigraphy provided a sensitivity of 67% and a specificity of 86%. Moreover, among patients with  $USG \geq 19$ , scintigraphy provided additional information in only 23% of cases, indicating that ultrasound covers the vast majority of relevant clinical scenarios. Given its lower yield, cost and radiation exposure, scintigraphy can be omitted from the usual diagnostic algorithm, reserved only for exceptional situations where ultrasound is equivocal or unavailable. In practice, a very altered USG is sufficient to confirm glandular involvement and safely and efficiently replaces scintigraphy (10).

These findings support the idea that a very altered SGUS is often sufficient to confirm glandular involvement; in contrast, a strictly normal examination does not rule out the disease, especially in the early or pseudo-symptomatic stages. Even so, the negative predictive value is remarkable: in the Al Tabaa cohort, 92% of patients seronegative for anti-SSA and with SGUS grade 0-1 ended up without a diagnosis of Sjögren's syndrome (SS), avoiding 186 lip biopsies. The methodological heterogeneity of the publications-different probe frequencies,

Doppler settings and criteria for positivity-explains the dispersion of results and underscores the need for unified international protocols.

However, direct comparison between open parotid biopsy and ultrasound-guided core needle parotid biopsy (US-CN) demonstrated the clear advantage of the latter: US-CN provided interpretable tissue in 18/20 patients (90 %), while incisional biopsy did so in only 14/20 (70 %). NC-US avoids visible incisions, did not cause major complications and most patients would be willing to repeat it. For all these reasons, US-NC emerges as the technique of choice, relegating open biopsy to very selected situations in which there is a contraindication for the percutaneous approach or the material obtained is insufficient (13).

SGUS vs. BGSM: Non-invasiveness and patient acceptability: BGSM requires an incision in the labial mucosa and can cause permanent hypoesthesia of the lower lip in 1 - 10 % of cases. SGUS, on the other hand, is performed in less than five minutes, is painless and no relevant adverse effects have been described in retrospective studies with several hundred patients.

Histopathologic representativeness: BGSM analyzes labial glands - anatomically distinct from parotid and submandibular glands - where the most characteristic lymphoepithelial lesions are located. SGUS directly visualizes these major glands and allows the detection of ultrasound patterns (focal hypoechoic lesions, nodular distribution) that correlate with glandular clearing, germinal center formation and lymphomatous risk.

Specificity of lesions: BGSM exhibits false positives (6 - 9 % in healthy subjects) and false negatives (18 - 40 % in patients with clinical manifestations of SS). In contrast, SGUS achieves specificities of 96 - 100 % when strict thresholds are applied (e.g. OMERACT  $\geq 3$  in several glands or total  $\geq 7$ ).

Operator-dependent variability: Despite OMERACT standardization, interobserver agreement ranges between 0.48 and 0.80, linked to the degree of training. Histology shares this problem: the quantification of foci and the selection of sections differ between laboratories, conditioning the comparability of studies and diagnostic reproducibility.

Complications and morbidity and mortality: In addition to lip paresthesia, open parotid biopsy carries a transient neurological risk (auricular branch) and, exceptionally, sialocele. Ultrasound-guided core needle biopsy, which is less traumatic, maintains a diagnostic concordance of approximately 90% with conventional incisional biopsy and is emerging as the preferred alternative in patients with suspicious focal lesions (7)(14).

Costs and preferences: Several preliminary analyses suggest that the "SGUS first" algorithm could reduce direct costs by reducing the number of SGGSMs and associated complications; moreover, most patients prefer ultrasound to biopsy when offered both options, favoring adherence to follow-up visits.

Implications for clinical practice: (figure 2)

Limitations: First, the heterogeneity of ultrasound protocols prevents a solid meta-analysis and forces to work by subgroups. Second, most of the studies come from tertiary centers with a high prevalence of SS, which introduces spectrum bias and makes it difficult to extrapolate results to primary care. Third, the absence of formal accreditation programs causes considerable interobserver variability in both SGUS and histology, compromising reproducibility. Fourth, prospective cost-effectiveness studies that systematically measure the cost savings and quality of life associated with SGUS are lacking. Finally, publication bias is likely to exist, so that studies with negative results have been underrepresented, overestimating the overall diagnostic accuracy of ultrasound.

## **Conclusion:**

### **Main conclusion**

Salivary gland ultrasound has a diagnostic capability equivalent to minor salivary gland biopsy in suspected Sjögren's syndrome.

### **Secondary findings**

Both techniques offer high sensitivity and specificity and show substantial concordance; however, ultrasound is better accepted by patients, so it is

recommended to use it as the initial test and reserve biopsy for inconclusive cases.

### **Bibliography:**

1. Brito-Zerón P. Practical diagnostic tips for the Sjögren's Clinic. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022.
2. Both T, Dalm VASH, Martin van Hagen P, Van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: Beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. Vol. 14, *International Journal of Medical Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2017. p. 191-200.
3. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 7;2.
4. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Oral involvement in the patient with primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary management between dentists and rheumatologists. Vol. 11, *Reumatologia Clinica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2015. p. 387-94.
5. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25:603-5
6. Barrio-Nogal L, Novella-Navarro M, Heras CB, Sala-Icardo L, Calvo-Aranda E, Gómez AP. Ultrasonography in the diagnosis of suspected primary Sjögren's syndrome and concordance with salivary gland biopsy: a Spanish single-center study. *Clin Rheumatol*. 2023 Sep 1;42(9):2409-17.
7. Vallifuoco G, Falsetti P, Bardelli M, Conticini E, Gentileschi S, Baldi C, et al. The Role of Major Salivary Gland Ultrasound in the Diagnostic Workup of Sicca Syndrome: A Large Single-Centre Study. *Tomography*. 2024 Jan 1;10(1):66-78.
8. 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 (United Kingdom)*. 2015;54(12):2198–204.

9. Al Tabaa O, Gouze H, Hamroun S, Bergé E, Belkhir R, Pavy S, et al. Normal salivary gland ultrasonography could rule out the diagnosis of Sjögren's syndrome in anti-SSA-negative patients with sicca syndrome. *RMD Open*. 2021 Jan 28;7(1).
10. Milic VD, Petrovic RR, Boricic I V., Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, et al. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjögren's syndrome: A comparison with scintigraphy and biopsy. *Journal of Rheumatology*. 2009 Jul;36(7):1495-500.
11. Mossel E, Delli K, Van Nimwegen JF, Stel AJ, Kroese FGM, Spijkervet FKL, et al. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 1;76(11):1883-9.
12. Astorri E, Sutcliffe N, Richards PS, Suchak K, Pitzalis C, Bombardieri M, et al. Ultrasound of the salivary glands is a strong predictor of labial gland biopsy histopathology in patients with sicca symptoms. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2016 Jul 1;45(6):450-4.
13. Deroo L, Genbrugge E, Dochy F, Creytens D, Achten H, De Boeck K, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy and incisional biopsy of the parotid gland are comparable in diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2023 Aug 1;62(8):2765-72.
14. Pijpe J, Kalk WWI, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roodenburg JLN, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2007 Feb;46(2):335-41.

**Funding:** None declared.

**Conflict of interest:** None declared.

**Table 1:** Comparison of ultrasound and biopsy for the diagnosis of Sjögren's syndrome.

| Reference                     | Method                           | Number of patients | Sensitivity (%) | Efficacy (%) | Positive predictive value(%) | Negative predictive value(%) | Comments                                             |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
| Astorri et al. 2015 (32)      | Ultrasound                       | 85                 | 85              | 96           | 85                           | 96                           | High concordance with biopsy                         |
| Milic et al. 2009 (31)        | Ultrasound                       | 135                | 87.1            | 90.8         | 88.6                         | 87.7                         | High accuracy compared to biopsy                     |
| Mossel et al. 2017 (31)       | Ultrasound                       | 103                | 71              | 92           | 89                           | 79                           | Compared with AECG criteria                          |
| Mossel et al. 2017 (31)       | Ultrasound                       | 103                | 77              | 92           | 89                           | 83                           | Compared with ACR criteria                           |
| Mossel et al. 2017(31)        | Ultrasound                       | 103                | 67              | 94           | 92                           | 72                           | Compared with ACR-EULAR criteria                     |
| Luciano et al. 2015 (28)      | Ultrasound                       | 109                | 65              | 96           | 95                           | 73                           | Good correlation with biopsy                         |
| Barrio-Nogal et al. 2023 (25) | Ultrasound                       | 72                 | 90              | 67           | -                            | -                            | Better sensitivity than biopsy                       |
| Al Tabaa et al. 2021 (29)     | Ultrasound                       | 269                | 57              | 91           | 72                           | 82                           | Especially useful in anti-SSA negative patients      |
| Vallifuoco et al. 2024 (27)   | Ultrasound                       | 132                | 32.4            | 96.8         | -                            | -                            | Moderate sensitivity, high specificity               |
| Pijpe et al. 2007 (34)        | Parotid biopsy                   | 35                 | 78              | 86           | 95                           | 55                           | Comparable in performance to labial. Lower morbidity |
| Deroo y cols. 2022 (33)       | Core biopsy vs incisional biopsy | 20                 | 69              | -            | -                            | -                            | High agreement between methods                       |

**Table 2:** Summary of the extracted diagnostic variables.

| <b>Study</b>                      | <b>N<br/>(patients)</b> | <b>Evaluated<br/>technique</b> | <b>Diagnostic<br/>criteria</b> | <b>% of patients<br/>diagnosed</b> |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Millic et al.<br>2009 (30)        | 135                     | SGUS                           | Hocevar $\geq 19$              | 79.2%                              |
| Mossel et<br>al. 2017<br>(31)     | 103                     | SGUS                           | Score $\geq 14$                | 70–75%                             |
| Luciano et<br>al. 2015<br>(28)    | 109                     | SGUS                           | Score $> 2$                    | 65%                                |
| Pijpe et al.<br>2007 (34)         | 35                      | BGSM/PGS<br>M                  | FS $\geq 1$                    | 78%                                |
| Deroo et<br>al. 2023<br>(33)      | 20                      | PGSM                           | FS $\geq 1$                    | 69%                                |
| Al Tabaa<br>et al. 2021<br>(29)   | 269                     | SGUS                           | OMERACT<br>score $\geq 2$      | 57%                                |
| Vallifuoco<br>et al. 2024<br>(27) | 132                     | SGUS                           | Score $\geq 6$                 | 32.4%                              |

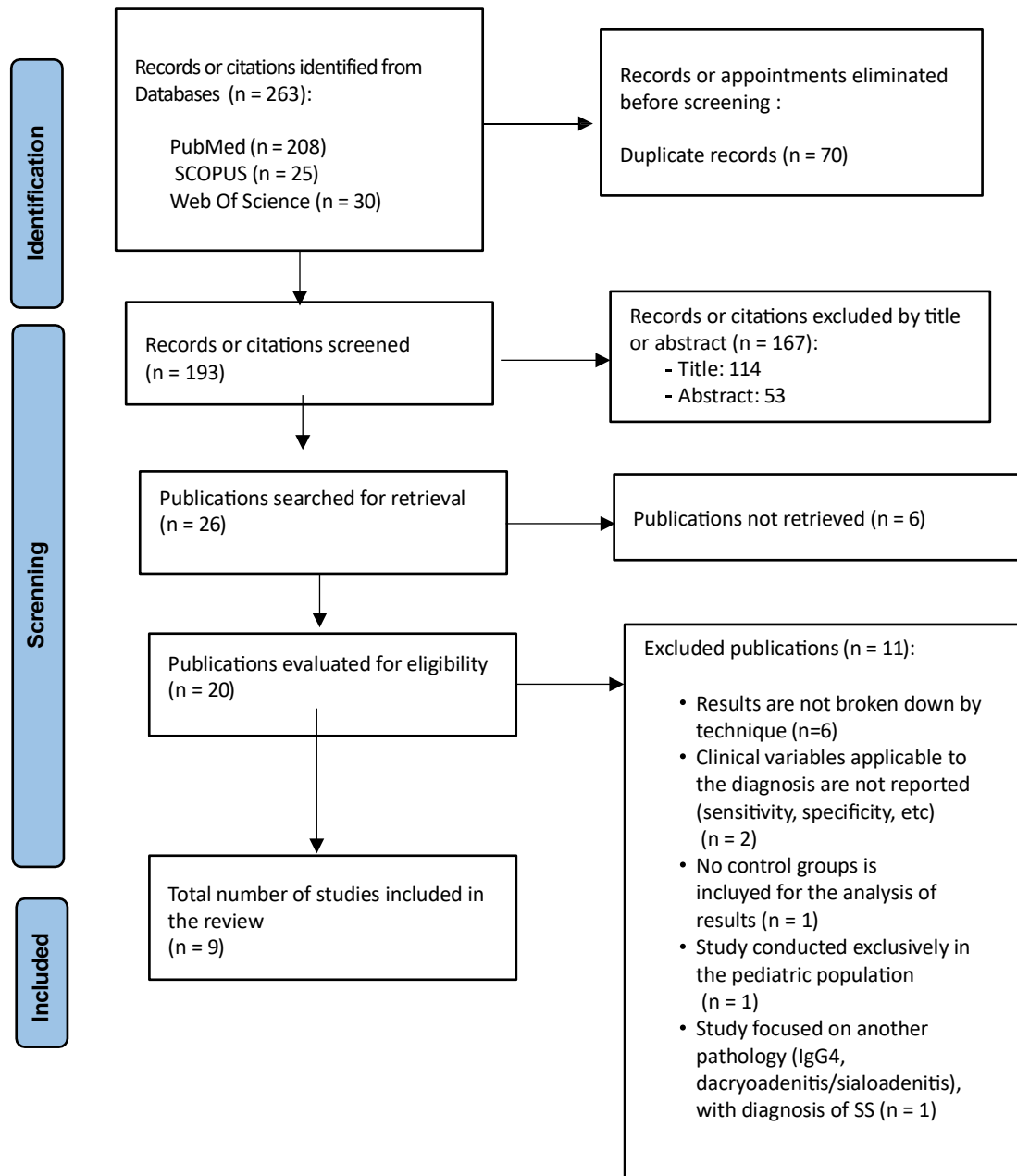
**Table 3:** Synthesis of qualitative data on patient experience.

| Study                     | Technique                       | Reported aspects                                      |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Pijpe et al. 2007 (34)    | BGSM vs PGSM                    | 6% of cases of permanent paresthesia after lip biopsy |
| Deroo et al. 2023 (33)    | Incisional parotid biopsy vs CN | CN well tolerated, without neurological complications |
| Al Tabaa et al. 2021 (29) | SGUS                            | Non-invasive technique, without reported discomfort   |
| Mossel et al. 2017 (31)   | SGUS                            | Ultrasound evaluation considered comfortable          |

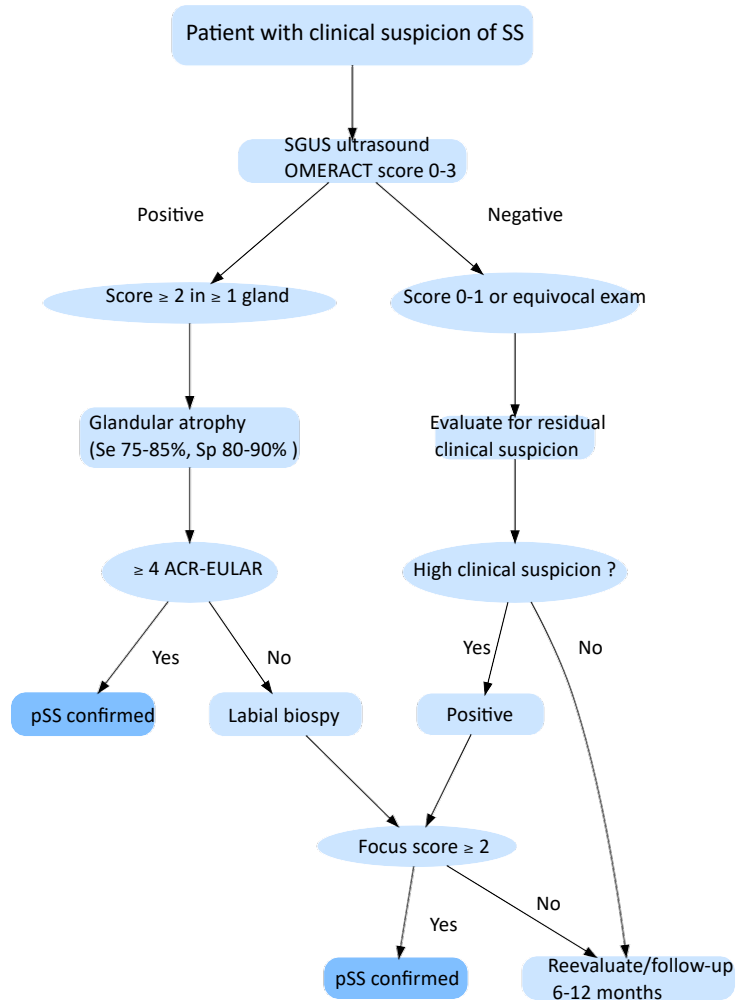
**Table 4:** Comparasion of diagnostic time between ultrasound and biopsy.

| Technique | Procedure time | Time to result                         | Observations                                                   |
|-----------|----------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| SGUS      | 10–20 minutes  | Immediate (at the time of examination) | Provides immediate diagnostic guidance during the consultation |
| BGSM      | 9 ± 2 minutes  | Between several days and 2 weeks       | Requieres histological processing; delayed results             |
| PGSM      | 13 ± 3 minutes | Between several days and 2 weeks       | Similar to BGSM in invasive time                               |

**Figure 1:** Flowchart of search and title selection process during the systematic review.



**Figure 2:** Diagnostic algorithm for Sjögren's syndrome.



# **COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA BIOPSIA DE GLÁNDULAS SALIVALES MENORES Y LA ECOGRAFÍA DE GLÁNDULAS SALIVALES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Titulo corto: Biopsia de glándulas salivales menores vs. ecografía de glándulas salivales en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren.**

**Autores: Louise Rose Pagano <sup>1</sup>, Estela Hontanilla <sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Estudiante de 5º curso de grado de Odontología en la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España*

*<sup>2</sup> Doctora en Fisiopatología del aparato estomatognático. Licenciada en Odontología. Profesora de Patología Médico-quirúrgica Bucal, Universidad Europea de Valencia, Valencia. España.*

## **Correspondencia**

Estela Hontanilla  
Paseo Alameda, 7  
46010 Valencia  
[estelamaria.hontanilla@universidadeuropea.es](mailto:estelamaria.hontanilla@universidadeuropea.es)

## **Resúmenes**

**Introducción:** El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por xerostomía y xeroftalmia, que puede presentarse de forma primaria o secundaria. Aunque los síntomas principales son la sequedad bucal y ocular, el SS puede tener manifestaciones sistémicas. Para su diagnóstico, se utilizan distintos criterios, entre ellos la biopsia de las glándulas salivales menores, considerada durante años el “estándar de oro” por su fiabilidad. Sin embargo, la ecografía de glándulas salivales (SGUS) ha emergido como una alternativa menos invasiva con buenos índices diagnósticos. Este trabajo compara ambas técnicas para favorecer un diagnóstico precoz y mejorar la calidad de vida del paciente.

**Material y Método:** Se realizó una búsqueda en PubMed, Web of Science y Scopus, utilizando términos MeSH y palabras clave relacionadas con el SS, la biopsia salival y la ecografía.

**Resultados:** La SGUS presentó una sensibilidad media del 70 % y especificidad del 92 %, mientras que la biopsia mostró sensibilidades entre 69–78 % y especificidades de aproximadamente 86 %. En estudios que emplearon escalas OMERACT o Hocevar, la concordancia entre ambas técnicas fue sustancial ( $\kappa = 0,77–0,83$ ). Además, la SGUS permitió evitar hasta un 70 % de las biopsias cuando se aplicó como prueba inicial en pacientes anti-SSA negativos. No se observaron eventos adversos con la SGUS, mientras que la biopsia provocó parestesias leves en menos del 10 % de los casos.

**Conclusiones:** La ecografía de glándulas salivales ofrece una eficacia diagnóstica comparable a la biopsia labial. Por ser menos invasiva y mejor aceptada por los pacientes, se propone como prueba de primera línea, reservando la biopsia para casos en los que persistan dudas diagnósticas.

## **Introducción**

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que, hace ya noventa años, Sjögren propuso relacionar con la sequedad ocular y bucal observada en sus pacientes, atribuyendo el cuadro a un proceso inmunológico sistémico (1). Actualmente se distinguen dos formas clínicas: SS primario, cuando la afección ocurre de forma aislada, y SS secundario, cuando se asocia a otra conectivopatía como lupus, artritis reumatoide o esclerosis sistémica (2).

El SS muestra un marcado dimorfismo sexual (ratio mujer:hombre  $\approx$  10:1) y una incidencia máxima entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. Aun así, la enfermedad puede aparecer en la infancia o en la vejez, donde el fenotipo varía: en pacientes mayores aumenta la frecuencia de xerostomía e infiltración pulmonar, mientras que en los más jóvenes predominan la linfadenopatía y la positividad serológica (1).

Clínicamente, la hipofunción glandular condiciona xerostomía, disfagia, caries, candidiasis y glosodinia; la infiltración lagrimal produce xeroftalmia y queratoconjuntivitis seca; y hasta un 70 % de los pacientes desarrolla manifestaciones sistémicas —fatiga, artralgias, enfermedad pulmonar intersticial, nefritis o neuropatías periféricas— con incremento del riesgo de linfoma B tipo MALT (3).

El diagnóstico se apoya en criterios combinados que incluyen síntomas, pruebas oculares, estudio de la función salival y hallazgos serológicos o histológicos. La biopsia de glándulas salivales menores se considera el «estándar de oro» por su especificidad y su utilidad pronóstica, sobre todo en individuos anti-Ro/La negativos (4). No obstante, la ecografía de glándulas salivales ha emergido como alternativa no invasiva y con alta concordancia respecto a la biopsia, perfilándose como técnica de primera línea en varios centros.

Dada la heterogeneidad clínica y la morbimortalidad asociada, un diagnóstico precoz y preciso es esencial para instaurar estrategias terapéuticas individualizadas que mejoren la calidad de vida y reduzcan las complicaciones a largo plazo en los pacientes con SS.

## **Material y Método**

La presente revisión sistemática se realizó conforme a las directrices establecidas en la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses).

### **-Pregunta PICO**

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P (Población):** Pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren.
- **I (Intervención):** Ecografía de las glándulas salivales.
- **C (Comparación):** Biopsia de glándulas salivales menores.
- **O (Resultados):**
  - o **O1:** Exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valor predictivo).
  - o **O2:** Seguridad y complicaciones asociadas a la prueba diagnóstica.
  - o **O3:** Impacto en la confirmación temprana del diagnóstico (tiempo hasta el diagnóstico definitivo).

### **-Criterios de elegibilidad**

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados y no controlados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos y series de casos; estudios sobre individuos humanos, número de participantes  $\geq 6$  pacientes en grupo control como en grupo de estudio; Publicaciones en inglés, español o francés; Publicados hasta enero de 2024.
- **Tipo de Paciente:** Pacientes con Síndrome de Sjögren primario y/o secundario
- **Tipo de Intervención:** Biopsia de glándulas salivales menores y ecografía de glándulas salivales en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren.
- **Tipo de Variables de Resultados:**

- **Variable principal:** Exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc.).

-**Variables secundarias:** Tasa de complicaciones o eventos adversos relacionados con la prueba diagnóstica. Facilidad o rapidez en la obtención de resultados (tiempo hasta el diagnóstico). Coste o relación coste-efectividad, si se reporta.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, estudios de caso único (a propósito de un caso), cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios experimentales in vitro y con animales. También se excluyeron los estudios en los que se estudiaba la xerostomía no debida al Síndrome de Sjögren, sino que fuera secundaria a radioterapia o secundaria a un tratamiento/fármacos. Los estudios con pacientes menores de 18 años, así como los estudios con tiempo de seguimiento menor a 1 mes y una técnica de diagnóstico distinta de la ecografía o la biopsia.

**-Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.**

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: "Sjogren's syndrome", "Sjogren", "Sjögren's syndrome", "minor salivary gland biopsy", "lip biopsy", "salivary gland biopsy", "salivary gland ultrasound", "ultrasonography", "sialo ultrasound", "oral dryness", "salivary flow", "oral health", "oral quality of life", "neurological symptoms", "neurology", "neurological manifestations", "diagnostic accuracy", "sensitivity and specificity", "predictive value", "comparison".

Las palabras clave fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados ("MeSH" para PubMed) con el fin de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en **Pubmed** fue la siguiente: (((("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogren s"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("minor salivary gland

biopsy"[Title/Abstract] OR "salivary gland biopsy"[MeSH Terms] OR "lip biopsy"[Title/Abstract])) OR (("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogren s"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("salivary gland ultrasound"[Title/Abstract] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "sialo ultrasound"[Title/Abstract])))) OR ("oral dryness"[All Fields] OR "salivary flow"[All Fields] OR "oral health"[All Fields] OR "oral quality of life"[All Fields]) OR ("neurological symptoms"[All Fields] OR "neurology"[All Fields] OR "neurological manifestations"[All Fields])) AND ("diagnostic accuracy"[MeSH Terms] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR "predictive value"[All Fields] OR "comparison"[All Fields]) .

### **-Proceso de selección de los estudios**

Se realizó un proceso de selección de los estudios en tres etapas. La selección fue llevada a cabo por un revisor (LP). En la primera etapa, se filtraba por los títulos, en la segunda etapa, se realizaba el cribado por los resúmenes y en la última etapa se filtraba según la lectura del texto completo.

### **-Extracción de datos:**

La siguiente información fue extraída de los estudios y se expuso en tablas según el tipo de procedimiento con las siguientes variables: autores y año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, proporción hombre/mujer, rango de edad de los pacientes, criterios de diagnóstico del SS, procedimiento diagnóstico realizado, método de recogida de la muestra, tasa de pacientes excluidos o con muestras no evaluables, variables estudiadas, población estudiada, tiempo de seguimiento en cada estudio, resultados principales, valor p, complicaciones/efectos adversos, características de las complicaciones, tiempo medio de resolución de las complicaciones, pacientes que abandonaron el estudio debido a efectos adversos.

### **-Valoración de la calidad**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (LP) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa. En el caso de una puntuación de

estrellas  $>6$ , se consideró “bajo riesgo de sesgo”. En el caso de una puntuación  $\leq 6$ , se consideró “alto riesgo de sesgo” (5).

### **-Síntesis de datos**

Para comparar la eficacia diagnóstica de la biopsia de glándulas salivales menores y la ecografía de glándulas salivales, se agruparon en una tabla los valores medios y desviaciones estándar de las métricas de exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos). Debido a la falta de estudios aleatorizados comparando directamente ambas técnicas diagnósticas, no fue posible realizar un metaanálisis. Por lo tanto, el análisis se centró en un estudio descriptivo de las variables reportadas en los diferentes estudios incluidos.

### **Resultados:**

#### **-Selección de los estudios:**

Se obtuvieron un total de 263 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=208), SCOPUS (n=25) y la Web of Science (n=30). De estas publicaciones, 26 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 9 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig.1).

#### **-Análisis de las características de los estudios revisados**

De los 9 artículos incluidos en la presente revisión, 8 artículos consistían en estudios que evaluaban la ecografía de glándulas salivales mayores en pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren primario (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), mientras que 1 artículo evaluó la biopsia de glándulas parótidas en comparación con la biopsia de glándulas labiales (14).

Cinco artículos fueron estudios prospectivos observacionales (6), (7), (9), (11), (12), 3 fueron estudios retrospectivos observacionales (8), (10), (14) y 1

estudio fue transversal (13). La mayoría de los estudios utilizaron los criterios de clasificación del Grupo de Consenso Americano-Europeo (AECG) para diagnosticar el síndrome de Sjögren primario, aunque algunos también aplicaron criterios ACR/EULAR (6), (7), (11).

Se analizaron un total de 1067 pacientes sospechosos de presentar síndrome de Sjögren primario. De ellos, 209 pacientes fueron estudiados con biopsia de glándulas parótidas y labiales (11), (13), (14), mientras que 858 pacientes fueron evaluados exclusivamente mediante ecografía de glándulas salivales mayores (6), (7), (8), (9), (10), (12). Todos los pacientes eran adultos (>18 años), predominantemente mujeres.

Tres artículos analizaron específicamente la concordancia entre la ecografía y la biopsia glandular (6), (11), (13), demostrando una alta correlación entre ambos métodos diagnósticos.

#### **-Evaluación de la calidad metodológica:**

Un alto riesgo de sesgo fue considerado.

#### **-Síntesis de resultados:**

La mayoría de estudios utilizaron la histología como referencia (gold standard), evaluando la capacidad de la ecografía para detectar hallazgos compatibles con SS.

Cada uno de los estudios incluidos en esta síntesis empleó criterios diagnósticos específicos para definir la positividad en la evaluación de las glándulas salivales (Tabla 2). En el caso de la ecografía de glándulas salivales mayores (EGSM), se aplicaron distintos sistemas de puntuación ecográfica. El sistema de Hocevar, utilizado en los estudios de Milic y cols. (10) y Mossel y cols. (11), evalúa parámetros como la ecogenicidad, la homogeneidad del parénquima, la presencia de áreas hipoecoicas y la definición de los márgenes glandulares. En este sistema, un valor igual o superior a 14 se considera indicativo de alteraciones compatibles con síndrome de Sjögren.

De manera similar, el sistema OMERACT, adoptado en estudios más recientes como los de Al Tabaa y cols. (9) y Vallifuoco y cols. (7), clasifica las glándulas en una escala de 0 a 3 según la severidad de las alteraciones, considerándose patológico un score igual o superior a 2. Este sistema ha sido propuesto por grupos internacionales como el más adecuado para estandarizar la evaluación ecográfica.

En el caso de la biopsia de glándulas salivales menores o mayores (BGSM/PGSM), el criterio diagnóstico se basó en el Focus Score (FS). Este índice mide el número de infiltrados linfocitarios (focos) con al menos 50 linfocitos por cada 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular. Un valor de FS  $\geq 1$  es considerado diagnóstico de sialoadenitis linfocítica, característica fundamental del síndrome de Sjögren según los criterios ACR/EULAR 2016.

Siete estudios aportaron datos numéricos sobre sensibilidad y especificidad, tanto para la ecografía como para la biopsia (cuando se disponía de comparación cruzada). A continuación, se presenta un resumen con los valores descritos por los autores: (Tabla 1).

Estos datos muestran una sensibilidad ligeramente superior para la BGSM, mientras que la EGSM ofrece en promedio una mayor especificidad en los estudios analizados.

La biopsia labial se asocia con morbilidad sensitiva leve pero persistente en algunos casos (14). La biopsia parotídea con aguja gruesa guiada por ecografía (core needle, CN) fue bien tolerada, sin eventos adversos reportados (13).

La EGSM fue descrita como una técnica cómoda, rápida y no asociada a dolor ni complicaciones, en todos los estudios que la evaluaron clínicamente.

Aunque la mayoría de estudios no incluyeron escalas de preferencia o cuestionarios de satisfacción, los datos disponibles sugieren que la EGSM es mejor tolerada por los pacientes y preferible como primer examen no invasivo.

Además de la eficacia diagnóstica, el tiempo necesario para obtener un resultado utilizable es un factor importante a considerar en la elección de las técnicas diagnósticas. En este sentido, se observaron diferencias relevantes entre la ecografía de glándulas salivales mayores y las biopsias de glándulas salivales menores o mayores. La ecografía permite obtener un resultado en tiempo real, durante la propia exploración, facilitando una orientación diagnóstica inmediata (7) (9) (11).

En contraste, tanto la biopsia labial como la parotídea requieren de un procesamiento histológico que puede demorar varios días o incluso semanas hasta disponer del resultado definitivo (13) (14).

### **Discusión:**

Nuestra revisión sistemática demuestra que la ecografía de glándulas salivales mayores (SGUS) se perfila hoy como la técnica no invasiva con un rendimiento diagnóstico comparable—e incluso superior en determinados escenarios— a la biopsia de glándulas salivales menores (BGSM). En las series metodológicamente más sólidas, la SGUS alcanza sensibilidades que oscilan entre el 57 % y el 90 %, mientras que su especificidad se sitúa entre el 85 % y el 97 %, dependiendo del sistema de puntuación empleado y del tipo de población estudiada.

OMERACT se convirtió en referencia por su consenso internacional y una reproducibilidad inter-observador  $\kappa > 0,80$  tras sistemas demostraron la capacidad diagnóstica de la ecografía, pero entrenamiento estandarizado. Aun así, los trabajos previos siguen siendo útiles para contextualizar sensibilidad y especificidad según el *cut-off* elegido. La adopción del sistema de puntuación OMERACT ha impulsado una lectura más homogénea de las imágenes: exigir un grado  $\geq 2$  en cada glándula preserva una especificidad cercana al 97 %, a costa de reducir la sensibilidad al entorno del 30 – 40 %. No obstante, si se rebaja el umbral a un resultado global  $\geq 6$  o a la presencia de, al menos, una glándula patológica, la sensibilidad se recupera hasta alrededor del 70 % sin comprometer una especificidad por encima del 90 %.

Frente a ello, la gammagrafía de glándulas salivales ofreció una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 86 %. Además, entre los/las pacientes con SGUS  $\geq 19$ , la gammagrafía aportó información adicional en apenas el 23 % de los casos, lo que indica que la ecografía cubre la gran mayoría de escenarios clínicos relevantes. Dado su menor rendimiento, el coste y la exposición a radiación, la gammagrafía puede omitirse en el algoritmo diagnóstico habitual, reservándose únicamente para situaciones excepcionales donde la ecografía sea equívoca o no disponible. En la práctica, un SGUS muy alterado se revela suficiente para confirmar la afectación glandular y reemplaza de forma segura y eficiente a la gammagrafía (10).

Estos hallazgos respaldan la idea de que una SGUS muy alterada basta con frecuencia para confirmar la afectación glandular; por el contrario, un examen estrictamente normal no descarta la enfermedad, sobre todo en las fases iniciales o paucisintomáticas. Aun así, el valor predictivo negativo resulta notable: en la cohorte de Al Tabaa, el 92 % de los/las pacientes seronegativos/as para anti-SSA y con SGUS grado 0–1 acabaron sin diagnóstico de síndrome de Sjögren (SS), evitando 186 biopsias labiales. La heterogeneidad metodológica de las publicaciones—distintas frecuencias de sonda, ajustes Doppler y criterios de positividad—explica la dispersión de resultados y subraya la necesidad de protocolos internacionales unificados.

Sin embargo, la comparación directa entre la biopsia parotídea abierta y la biopsia parotídea ecoguiada con aguja gruesa (US-CN) demostró la clara ventaja de esta última: la US-CN proporcionó tejido interpretable en 18/20 pacientes (90 %), mientras que la incisional sólo lo consiguió en 14/20 (70 %). La US-CN evita incisiones visibles, no provocó complicaciones mayores y la mayoría de los/las pacientes estarían dispuestos/as a repetirla. Por todo ello, la US-CN emerge como la técnica de elección, relegando la biopsia abierta a situaciones muy seleccionadas en las que exista contraindicación para el abordaje percutáneo o el material obtenido resulte insuficiente (13).

SGUS frente a BGSM: Ausencia de invasividad y aceptabilidad del/de la paciente: La BGSM exige una incisión en la mucosa labial y puede ocasionar

hipoestesia permanente del labio inferior en el 1 – 10 % de los casos. La SGUS, por el contrario, se realiza en menos de cinco minutos, es indolora y no se han descrito efectos adversos relevantes en estudios retrospectivos con varios cientos de pacientes.

Representatividad histopatológica: La BGSM analiza glándulas labiales, anatómicamente distintas de parótidas y submandibulares— donde radican las lesiones linfoepiteliales más características. La SGUS visualiza directamente estas glándulas mayores y permite detectar patrones ecográficos (lesiones hipoecoicas focales, distribución nodular) que se correlacionan con aclaramiento glandular, formación de centros germinales y riesgo linfomatoso.

Especificidad de las lesiones: La BGSM presenta falsos positivos (6 – 9 % en sujetos sanos) y falsos negativos (18 – 40 % en pacientes con manifestaciones clínicas de SS). En cambio, la SGUS alcanza especificidades del 96 – 100 % cuando se aplican umbrales estrictos (p. ej., OMERACT  $\geq$  3 en varias glándulas o total  $\geq$  7).

Variabilidad dependiente del operador: Pese a la estandarización OMERACT, la concordancia interobservador oscila entre 0,48 y 0,80, ligada al grado de entrenamiento. La histología comparte este problema: la cuantificación de focos y la selección de cortes difieren entre laboratorios, condicionando la comparabilidad de estudios y la reproducibilidad diagnóstica.

Complicaciones y morbilidad: Además de la parestesia labial, la biopsia parotídea abierta acarrea riesgo neurológico transitorio (ramo auricular) y, de forma excepcional, sialocele. La biopsia «core needle» ecoguiada, menos traumática, mantiene una concordancia diagnóstica aproximada del 90 % con la biopsia incisional convencional y se perfila como alternativa preferente en pacientes con lesiones focales sospechosas (7)(14).

Costes y preferencias: Varios análisis preliminares sugieren que el algoritmo «SGUS first» podría reducir los costos directos al disminuir el número de BGSM y las complicaciones asociadas; además, la mayoría de los/las

pacientes prefieren la ecografía frente a la biopsia cuando se les ofrecen ambas opciones, favoreciendo la adherencia a las consultas de seguimiento.

#### Implicaciones para la práctica clínica: (figura 2)

Limitaciones: Primero, la heterogeneidad de los protocolos ecográficos impide un metaanálisis sólido y obliga a trabajar por subgrupos. Segundo, la mayoría de los trabajos provienen de centros terciarios con alta prevalencia de SS, lo que introduce sesgo de espectro y dificulta extrapolar resultados a la atención primaria. Tercero, la ausencia de programas de acreditación formal provoca una variabilidad interobservador considerable tanto en SGUS como en histología, comprometiendo la reproducibilidad. Cuarto, faltan estudios prospectivos de coste-eficacia que midan de forma sistemática el ahorro y la calidad de vida asociados a la SGUS. Por último, es probable que exista sesgo de publicación, de modo que los estudios con resultados negativos hayan quedado infra-representados, sobrestimando la precisión diagnóstica global de la ecografía.

#### Conclusión:

##### **Conclusión principal**

La ecografía de las glándulas salivales presenta una capacidad diagnóstica equivalente a la biopsia de glándulas salivales menores en la sospecha de síndrome de Sjögren.

##### **Conclusiones secundarias**

Ambas técnicas ofrecen alta sensibilidad y especificidad y muestran una concordancia sustancial; sin embargo, la ecografía cuenta con mejor aceptación por parte de los pacientes, por lo que se recomienda emplearla como prueba inicial y reservar la biopsia para los casos inconclusos.

## **Bibliografía:**

1. Brito-Zerón P. Practical diagnostic tips for the Sjögren Clinic. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022.
2. Both T, Dalm VASH, Martin van Hagen P, Van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: Beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. Vol. 14, *International Journal of Medical Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2017. p. 191–200.
3. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 7;2.
4. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Afectación oral en el paciente con síndrome de Sjögren primario. Manejo multidisciplinar entre odontólogos y reumatólogos. Vol. 11, *Reumatología Clínica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2015. p. 387–94.
5. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25:603–5. .
6. Barrio-Nogal L, Novella-Navarro M, Heras CB, Sala-Icardo L, Calvo-Aranda E, Gómez AP. Ultrasonography in the diagnosis of suspected primary Sjögren's syndrome and concordance with salivary gland biopsy: a Spanish single-center study. *Clin Rheumatol*. 2023 Sep 1;42(9):2409–17.
7. Vallifuoco G, Falsetti P, Bardelli M, Conticini E, Gentileschi S, Baldi C, et al. The Role of Major Salivary Gland Ultrasound in the Diagnostic Workup of Sicca Syndrome: A Large Single-Centre Study. *Tomography*. 2024 Jan 1;10(1):66–78.
8. 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 (United Kingdom)*. 2015;54(12):2198–204.
9. Al Tabaa O, Gouze H, Hamroun S, Bergé E, Belkhir R, Pavy S, et al. Normal salivary gland ultrasonography could rule out the diagnosis of

- Sjögren's syndrome in anti-SSA-negative patients with sicca syndrome. RMD Open. 2021 Jan 28;7(1).
10. Milic VD, Petrovic RR, Boricic I V., Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, et al. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjögren's syndrome: A comparison with scintigraphy and biopsy. Journal of Rheumatology. 2009 Jul;36(7):1495–500.
  11. Mossel E, Delli K, Van Nimwegen JF, Stel AJ, Kroese FGM, Spijkervet FKL, et al. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2017 Nov 1;76(11):1883–9.
  12. Astorri E, Sutcliffe N, Richards PS, Suchak K, Pitzalis C, Bombardieri M, et al. Ultrasound of the salivary glands is a strong predictor of labial gland biopsy histopathology in patients with sicca symptoms. Journal of Oral Pathology and Medicine. 2016 Jul 1;45(6):450–4.
  13. Deroo L, Genbrugge E, Dochy F, Creytens D, Achten H, De Boeck K, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy and incisional biopsy of the parotid gland are comparable in diagnosis of primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (United Kingdom). 2023 Aug 1;62(8):2765–72.
  14. Pijpe J, Kalk WWI, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roodenburg JLN, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. Rheumatology. 2007 Feb;46(2):335–41.

**Financiamiento:** ninguno declarado.

**Conflicto de interés:** ninguno declarado.

**Tabla 1:** Comparación de la ecografía y la biopsia para el diagnóstico del Síndrome de Sjögren

| Referencia                     | Método                     | Número de pacientes | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Valor predictivo positivo (%) | Valor predictivo negativo (%) | Comentarios                                              |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Astorri y cols. 2015 (32)      | Ecografía                  | 85                  | 85               | 96                | 85                            | 96                            | Alta concordancia con la biopsia                         |
| Milic y cols. 2009 (31)        | Ecografía                  | 135                 | 87.1             | 90.8              | 88.6                          | 87.7                          | Alta precisión comparada con la biopsia                  |
| Mossel y cols. 2017 (31)       | Ecografía                  | 103                 | 71               | 92                | 89                            | 79                            | Comparada con los criterios AECG                         |
| Mossel y cols. 2017 (31)       | Ecografía                  | 103                 | 77               | 92                | 89                            | 83                            | Comparada con criterios ACR                              |
| Mossel y cols. 2017(31)        | Ecografía                  | 103                 | 67               | 94                | 92                            | 72                            | Comparada con criterios ACR-EULAR                        |
| Luciano y cols. 2015 (28)      | Ecografía                  | 109                 | 65               | 96                | 95                            | 73                            | Buena correlación con biopsia                            |
| Barrio-Nogal y cols. 2023 (25) | Ecografía                  | 72                  | 90               | 67                | -                             | -                             | Mejor sensibilidad que biopsia                           |
| Al Tabaa y cols. 2021 (29)     | Ecografía                  | 269                 | 57               | 91                | 72                            | 82                            | Especialmente útil en pacientes anti-SSA negativos       |
| Vallifuoco y cols. 2024 (27)   | Ecografía                  | 132                 | 32.4             | 96.8              | -                             | -                             | Moderada sensibilidad, alta especificidad                |
| Pijpe y cols. 2007 (34)        | Biopsia parotida           | 35                  | 78               | 86                | 95                            | 55                            | Comparable en rendimiento a la labial. Menor morbilidad. |
| Deroo y cols. 2022 (33)        | Biopsia núcleo vs incisión | 20                  | 69               | -                 | -                             | -                             | Alta concordancia entre métodos                          |

**Tabla 2:** Resumen de las variables diagnósticas extraídas.

| Estudio                            | N<br>(pacientes) | Técnica<br>evaluada | Criterio<br>diagnóstico   | % de<br>pacientes<br>diagnosticado<br>s |
|------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| Millic y<br>cols.<br>2009 (30)     | 135              | EGSM                | Hocevar $\geq 19$         | 79.2%                                   |
| Mossel y<br>cols. 2017<br>(31)     | 103              | EGSM                | Score $\geq 14$           | 70–75%                                  |
| Luciano y<br>cols. 2015<br>(28)    | 109              | EGSM                | Score $> 2$               | 65%                                     |
| Pijpe y<br>cols.<br>2007 (34)      | 35               | BGSM/PGS<br>M       | FS $\geq 1$               | 78%                                     |
| Deroo y<br>cols. 2023<br>(33)      | 20               | PGSM                | FS $\geq 1$               | 69%                                     |
| Al Tabaa y<br>cols. 2021<br>(29)   | 269              | EGSM                | OMERACT<br>score $\geq 2$ | 57%                                     |
| Vallifuoco y<br>cols. 2024<br>(27) | 132              | EGSM                | Score $\geq 6$            | 32.4%                                   |

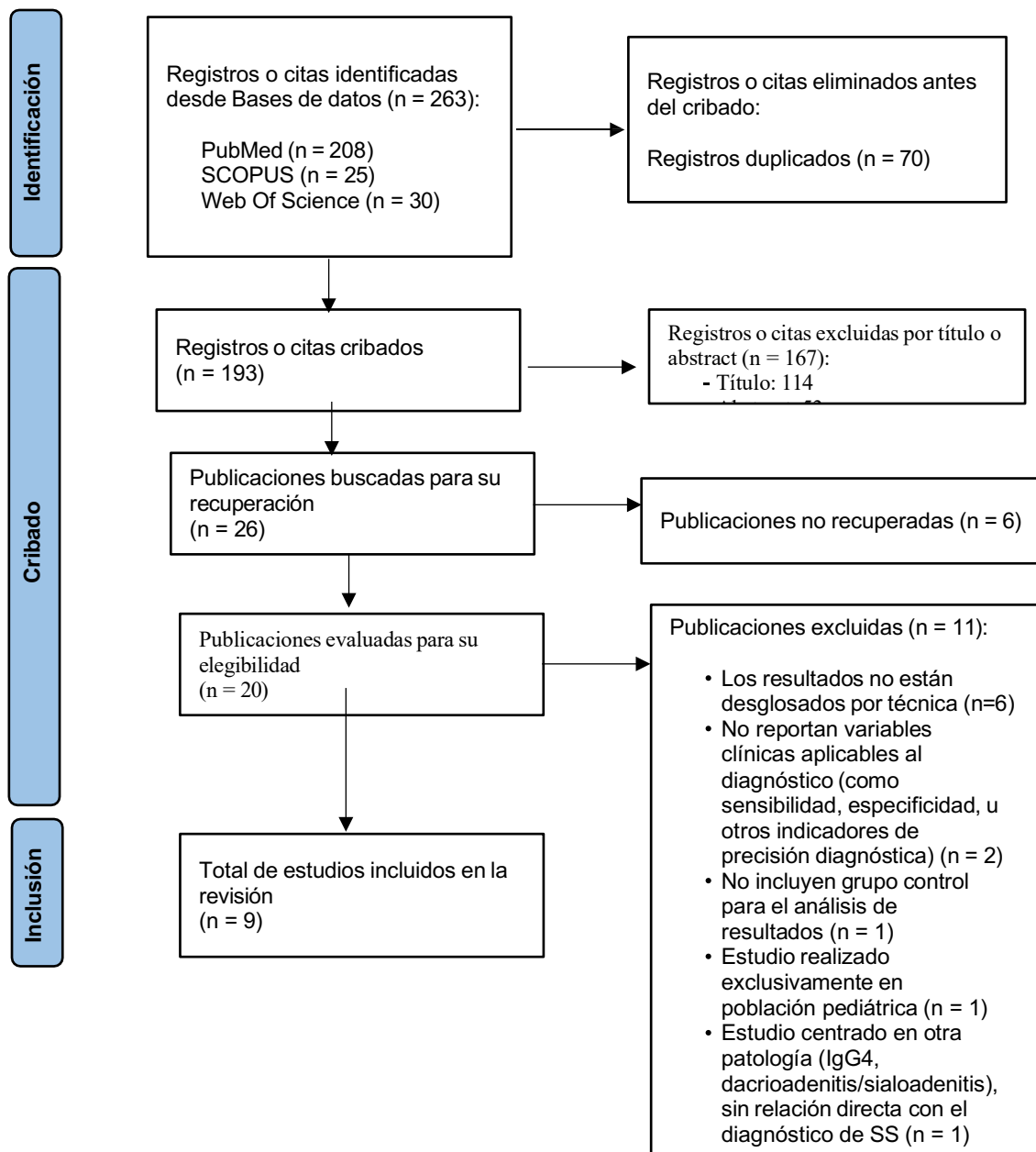
**Tabla 3:** Síntesis de datos cualitativos sobre experiencia del paciente.

| Estudio                    | Técnica                            | Aspectos reportados                               |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Pijpe y cols. 2007 (34)    | BGSM vs PGSM                       | 6% de parestesias permanentes tras biopsia labial |
| Deroo y colsl. 2023 (33)   | Biopsia parotídea incisional vs CN | CN bien tolerada, sin complicaciones neurológicas |
| Al Tabaa y cols. 2021 (29) | EGSM                               | Técnica no invasiva, sin molestias referidas      |
| Mossel y cols. 2017 (31)   | EGSM                               | Evaluación ecográfica considerada cómoda          |

**Tabla 4:** Comparación del tiempo diagnóstico entre ecografía y biopsia.

| Técnica | Tiempo del procedimiento | Tiempo hasta el resultado                   | Observaciones                                                 |
|---------|--------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| EGSM    | 10–20 minutos            | Inmediato (en el momento de la exploración) | Permite orientación diagnóstica inmediata durante la consulta |
| BGSM    | 9 ± 2 minutos            | Entre varios días y 2 semanas               | Necesita procesamiento histológico; resultado demorado        |
| PGSM    | 13 ± 3 minutos           | Entre varios días y 2 semanas               | Similar a BGSM en tiempo invasiva                             |

**Figura 1:** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.



**Figura 2:** Algoritmo diagnóstico del síndrome de Sjögren.

