

TRABAJO DE FIN DE GRADO

# ACTUALIZACIÓN DE LOS NUEVOS MÉTODOS Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

**Autora: Tatta Nagi Hetra**

**Tutor: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez**



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre) NAGI HETRA, TATTA con DNI 49947984-B alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado: ACTUALIZACIÓN DE LOS NUEVOS MÉTODOS Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN.

### DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2019-2020, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

### APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla 24 de Mayo de 2020

(Firma del interesado)

Fdo.:

Sevilla, 2019-2020



DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, Doctor en Medicina y Cirugía  
y Profesor Titular de Medicina Bucal del Departamento de  
Estomatología de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA: Que el presente trabajo titulado “ACTUALIZACIÓN DE  
LOS NUEVOS MÉTODOS Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS  
DEL SÍNDROME DE SJÖGREN”, ha sido realizado por D<sup>a</sup>. TATTA  
NAGI HETRA, bajo mi tutela y dirección, cumpliendo según mi  
criterio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido  
como Trabajo Fin de Grado.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente  
certificado en Sevilla a 23 de Mayo de 2020.

MARTINEZ  
SAHUQUILLO  
MARQUEZ ANGEL  
JOSE - 28540807S

Digitally signed by MARTINEZ  
SAHUQUILLO MARQUEZ ANGEL JOSE  
- 28540807S  
DN: c=ES, serialNumber=28540807S,  
sn=MARTINEZ SAHUQUILLO  
MARQUEZ, givenName=ANGEL JOSE,  
cn=MARTINEZ SAHUQUILLO  
MARQUEZ ANGEL JOSE - 28540807S  
Date: 2020.05.23 22:25:12 +02'00'

Fdo.: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

## AGRADECIMEINTOS

*Darle las gracias a Ángel Sahuquillo-Martínez Márquez por su labor como clínico y docente durante mi paso por la facultad y por su puesto, por tutorizar mi trabajo de fin de grado.*

*Agradecer profundamente a mi amigo Pablo Saralegui Díez por su inagotable paciencia y ayuda, eres increíble.*

*Este trabajo pone fin a los cinco años más duros y bonitos de mi vida, los que me han convertido en la profesional que hoy puedo decir que soy y no lo habría logrado sin el apoyo incondicional de todos mis seres amados.*

*A mis padres, Lebatt Nagi y Lalla Hetra por dedicar su vida a nosotros sin pedir jamás nada a cambio, por todo su sacrificio y su amor infinito. Nunca viviré lo suficiente para agradecerlos todo lo que habéis hecho por mí. A mi hermana Muni por ser mi alma gemela, noble y pura y a mis hermanos por ser mi fuente de ánimo. A mi familia suiza, por demostrar que el amor es cuestión de conexión de corazones sin importar el espacio ni el tiempo. Y a mis segundos padres, Sandrine Rütimeyer y Tomás Renz que en paz descanse. Aún siento vuestro calor en mi corazón, merci de votre fille bédouine.*

*Agradecerle a mis compañeros los momentos inolvidables que hemos vivido juntos y por hacer de la promoción 2015-2020 una gran familia. A mi amiga Lydia, por recorrer este camino conmigo de la mejor manera que supimos, por fundar conmigo AHEOS y haber dejado nuestra pequeña huella en la que por cinco años fue nuestra casa. A Eu por ser mi fiel acompañante hacia todas las metas que nos propousimos. Y por último, a lo mejor que me ha dado la Odontología: mis amigos. Por hacer que una ciudad desconocida como lo era para mí Sevilla, se convirtiera en mi hogar. Gracias Victorianos.*

## ÍNDICE

AGRADECIMEINTOS .....	4
ÍNDICE .....	5
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS .....	13
RESULTADOS .....	16
BIOMARCADORES .....	17
TÉCNICAS DE IMAGEN .....	18
DISCUSIÓN.....	21
BIOMARCADORES .....	21
ENZIMAS .....	21
ANTICUERPOS .....	23
TÉCNICAS POR IMAGEN.....	23
TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA .....	23
RESONANCIA MAGNÉTICA.....	24
ULTRASONOGRAFÍA .....	25
CONCLUSIÓN.....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	26

## RESUMEN

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad sistémica autoinmune crónica, caracterizada por el daño de las glándulas exocrinas en las que se produce un infiltrado de células mononucleares anormales que destruyen el parénquima de la glándula. Existe una especial afectación de las glándulas salivales y lacrimales, que, en la mayoría de los pacientes da lugar a la típica xerostomía y xeroftalmía. El SS también cursa con una gran variedad de manifestaciones extraglandulares sistémicas que repercuten en la calidad de vida de estos pacientes y que, en los casos graves pueden terminar en el desarrollo de linfomas No-Hodking. A pesar de su alta prevalencia, es una enfermedad infradiagnosticada. Los actuales sistemas de clasificación son clínicamente útiles pero su capacidad diagnóstica sigue siendo limitada. Se sigue investigando la forma de mejorar el diagnóstico de la enfermedad y el objetivo de nuestro estudio es realizar una revisión de las nuevas herramientas diagnósticas que han ido apareciendo.

Sjögren's Syndrome is a chronic systemic autoimmune disease characterized by the injury of the exocrine glands as well as other extraglandular manifestations. These patients have a special affection of salivary and lacrimal glands that, in most of the patients, ends with a typical oral and lacrimal dryness. This is because of an infiltration of the glands by abnormal mononuclear cells with the consequent destruction of the parenchymal tissues. A wide spectrum of other systemic manifestations take place in the SS involving their life quality and in extreme cases it could end in the development of Non-Hodgkin lymphomas. Although its high prevalence, Sjögren's Syndrome is a very underdiagnosed disease. Actual classification systems are clinically helpful but not enough. Scientific efforts are made for improving the diagnostic methods, so new potential tools are being studied for this purpose and our aim in this work is to do a systematic review of them.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune que fue descrita por primera vez en 1933 por el oftalmólogo sueco Henrik Samuel Conrad Sjögren. En 1929, por primera vez un paciente que manifestaba sequedad en la boca y en los ojos, además de dolor en varias articulaciones, acude a su consulta. El oftalmólogo sueco se dio cuenta de que la combinación de estos síntomas podría ser potencialmente una enfermedad determinada y así, empezó a describir a estos pacientes bajo el nombre de “queratoconjuntivitis seca”. Tras haber clasificado a 19 pacientes con estas características, en 1933 comenzó su tesis “*El conocimiento de la queratoconjuntivitis seca*”, lo que abrió el cambio de investigación sobre esta enfermedad (Figura 1).

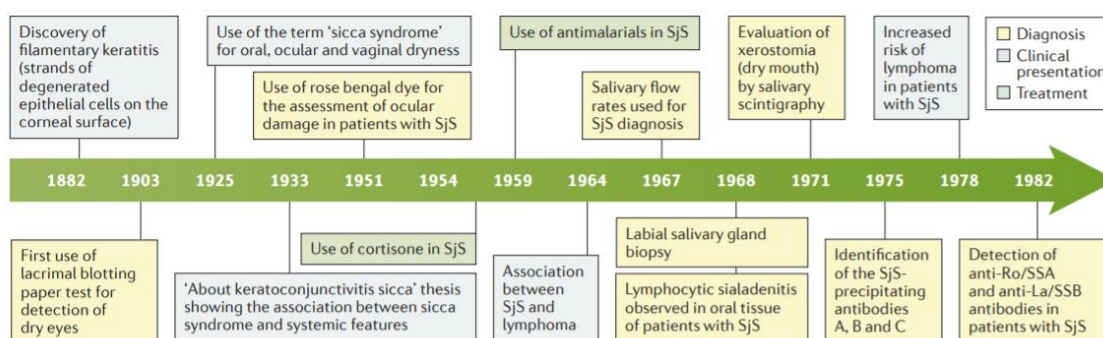


Figura1. Resumen histórico del siglo XX del Síndrome de Sjögren. Extraído de (1)

Hoy en día se estima que es la segunda enfermedad autoinmune más común, precedida únicamente por la artritis reumatoide (2) y suscita un interés cada vez más creciente en la comunidad científica. Cuando la enfermedad aparece de manera aislada en una persona sana, se denomina SS primario mientras que, en los pacientes con otras enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso o la Artritis Reumatoide, se clasifica como SS asociado o secundario.

El Síndrome de Sjögren afecta principalmente a las mujeres, en una proporción bastante desequilibrada con respecto a los hombres: 10/1 (1). Presenta una prevalencia estimada de 116,72 por 100.000 mujeres (IC 95%; 70,39-163,05) y de 5,53 por 100.000 hombres (IC 95%; 2,49-8,58)(3). La enfermedad se diagnostica principalmente entre los 30 y 50 años, aunque puede aparecer a cualquier edad (3), pues afecta a personas mayores de 60 años y siendo aún más raro, también se ha descrito la enfermedad en niños. Sin embargo, la proporción hombre/mujer en el SS infantil es menos evidente a esta edad que en los adultos (1).

Los mecanismos epigenéticos, la predisposición genética y el ambiente son los factores que contribuyen al inicio y desarrollo de la enfermedad(4). La base genética del Síndrome de Sjögren es tan compleja como el de otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, y desafortunadamente es una enfermedad poco explorada a este nivel (1). Los estudios revelan que aproximadamente el 35% de los pacientes SS presentan familiares con SS o alguna otra enfermedad autoinmune. Los

factores genético asociados al SS son determinados subconjuntos de alelos HLA-DR y polimorfismos genéticos específicos entre los que se incluyen STAT4, IL-12A, TNIP1, IRF5, BLK, and CXCR5. Se cree que muchas de estas mutaciones genéticas son las responsables de modificar los genes de susceptibilidad de la enfermedad alterando su expresión indirectamente por medio de la acción de los mecanismos epigenéticos. En el SS muchos mecanismos epigenéticos están alterados, como la desmetilación del ADN (predominante en las células epiteliales), una expresión anormal de micro ARN y el posicionamiento anormal de cromatina relacionada con la producción de anticuerpos (4).

Existen una serie de factores ambientales que están relacionados con el desencadenamiento de la enfermedad. Uno de los factores más importantes son las infecciones virales debido a que los tejidos glandulares salivales son lugares de latencia de los virus. La lista de virus involucrados es larga e incluye miembros de la familia Herpesviridae como el virus del Epstein-Barr y el Herpes Virus Humano 6. El tabaco también es considerado un factor de riesgo para el desarrollo del SS y otras enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematosos Sistémico (1)

El Síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad sistémica, autoinmune y de carácter crónico que afecta principalmente a las glándulas exocrinas en las que se produce un infiltrado inflamatorio de células mononucleares. Las glándulas lacrimales y salivales son los tejidos mayoritariamente afectados, explicándose así que las manifestaciones clínicas más características de la enfermedad se presenten en la mucosa oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía) (3). Sin embargo, la enfermedad es muy heterogénea y sus manifestaciones pueden variar desde los síntomas de sequedad oral, oftálmica y vaginal (en el caso de las mujeres) a manifestaciones extraglandulares sistémicas como afectación articular, pulmonar, renal, del sistema nervioso e incluso linfomas.

El SS está considerado una auténtica epitelitis autoinmune (3), esto se debe a la histopatología subyacente a la enfermedad en la que existe una respuesta anormal de linfocitos B y T contra autoantígenos epiteliales como los expresados por el epitelio de las glándulas exocrinas, las ribonucleoproteínas Ro/SSA y La/SSB, lo cual provoca un infiltrado linfoplasmocitario en la glándula y perpetúa una inflamación crónica que lleva a la pérdida progresiva de la función fisiológica de la glándula(1).

Las células epiteliales de las glándulas salivales (SGEC) han demostrado expresar una gran cantidad de moléculas inmunocompetentes implicadas en el reclutamiento, activación, diferenciación y expansión de células inmunes. Entre estas moléculas se encuentran el factor de necrosis tumoral (TNF), citocinas pro inflamatorias, citocinas involucradas en la diferenciación de células linfoides y quimiocinas que atraen a los linfocitos T y forman centros germinales (1), lo que aumenta la activación de las células T (5). La expresión de estas moléculas en las SGEC es regulada por citocinas secretadas por las células del sistema inmunitario que infiltran los tejidos dañados en esta enfermedad, creándose así un círculo vicioso de autodestrucción (1).

### Manifestaciones glandulares

Como hemos visto, las manifestaciones glandulares son las más frecuentes en el SS, de las cuales la xerostomía y xeroftalmia, son las más comunes y distintivas de la enfermedad.



Estos signos están asociados a una serie de daños que en la boca se manifiestan como problemas de caries rampantes en localizaciones atípicas, pérdida prematura de dientes, infecciones fúngicas como la candidiasis oral, alteraciones al tragar, en la masticación, el habla y la voz, mucositis e inflamación de las glándulas salivales (6). A nivel ocular aparece la queratoconjuntivitis seca con dolor crónico, irritación y sensación de cuerpo extraño. Naturalmente, como consecuencia de todo ello, existe una evidente discapacidad y disminución de la calidad de vida de los pacientes que sufren de esta enfermedad.

En particular, la xeroftalmía es el signo más común de todos, esta puede explicarse patogénicamente por dos mecanismos principales: la deficiencia acuosa del líquido lagrimal y una evaporación aumentada del mismo (4). Además la disfunción de las glándulas de Meibomio (MGD) también se ha visto asociada a la xeroftalmía, la destrucción de estas glándulas sebáceas, localizadas en párpados y que se encargan de la secreción de proteínas y lípidos para proteger a la córnea de los factores externos, es más severa en los pacientes con SS.

#### Manifestaciones extraglandulares

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune extremadamente compleja que comprende un amplio espectro de manifestaciones sistémicas extraglandulares que aunque en la mayoría de las veces no suponen un riesgo vital, aumentan mucho la comorbilidad y empeoran la calidad de vida de estos pacientes. Estas manifestaciones pueden aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad y a pesar de que cualquier órgano puede verse afectado, existe una especial afectación del sistema músculo-esquelético, del tracto gastrointestinal, los pulmones y el sistema sanguíneo. La mayoría de los pacientes padecen dolores articulares, especialmente en las rodillas, dedos de las manos y muñecas. A nivel gastrointestinal, la xerostomía, el reflujo y disfagia junto con la constipación crónica son las alteraciones más frecuentes. En los pulmones aparecen la xerotráquea, la neumonitis intersticial no específica (NSIP) y neumonitis intersticial linfocítica (LIP) que en ocasiones puede evolucionar a linfoma asociado al tejido bronquial (BALT). En cuanto a la hematología, las alteraciones más comunes que aparecen son la anemia crónica, leucopenia y linfopenia. Además el 20% de los pacientes SS son diagnosticados de gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), de los cuales el 5% evoluciona a linfoma u otra malignidad hematológica (2). Pueden manifestar neuropatía de fibras pequeñas (SFN), un trastorno nervioso que cursa con parestesia, alodinia y la sensación de quemazón.

Como otras enfermedades autoinmunes, estos pacientes también sufren de problemas cardiovasculares siendo esta una de sus causas de muerte. Pero la complicación más grave de la enfermedad es el desarrollo de linfomas no-Hodking. El tipo de linfoma más común en el SS se desarrolla en la mucosa asociada al tejido linfoide (MALT). Los esfuerzos científicos actuales se centran en la búsqueda de un método de estratificación de los pacientes y la predicción del riesgo de desarrollar un linfoma para llevar a cabo un diagnóstico y tratamiento precoz y así prevenir el desarrollo de estos tumores malignos (4).

La complejidad de la enfermedad aumenta un poco más debido a que estas manifestaciones no tienen un patrón de presentación concreto, es un síndrome auténticamente heterogéneo tanto en su aparición, evolución como en su pronóstico. Actualmente no existe ni una sola característica clínica, radiológica o de laboratorio que sea patognomónica o que al menos sirva como “gold standard” a la hora del diagnóstico y/o clasificación de la enfermedad, lo más cercano a la determinación de una característica que identifique la enfermedad que se ha conseguido hasta ahora es la biopsia de las glándulas salivales menores del labio inferior. Por ello, el trabajo en el desarrollo de criterios diagnósticos efectivos para el SS es el reto más importante que tenemos por delante, ya que con ello conseguiremos realizar diagnósticos y tratamientos más precoces y eficaces que ayudarán a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Además, de esta manera se proporcionará a la comunidad científica mundial un lenguaje común para establecer una comunicación fluida y mejorar la eficiencia de la investigación sobre la enfermedad, al conseguir unos criterios de selección de los pacientes SS más homogéneos en los distintos ensayos clínicos(7).

### Criterios de clasificación del SS

Los criterios de clasificación son herramientas estandarizadas cuyo objetivo es seleccionar grupos de pacientes homogéneos y propiamente definidos para la investigación. Clínicamente su importancia radica en que suponen una guía de las actuaciones que debe llevar a cabo el clínico para identificar o descartar la enfermedad de la que se sospecha, cuya efectividad ha sido profundamente estudiada y está basada en la evidencia científica (7).

Durante las dos últimas décadas, diversas instituciones y entidades médicas y científicas han trabajado en el desarrollo de criterios de clasificación para el Síndrome de Sjögren y la estratificación de sus pacientes. La clasificación más reciente es la de la American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) realizada en 2017 (7). Esta clasificación ha derivado de una colaboración internacional que ha usado una metodología minuciosamente establecida y validada. Estos criterios describen las características claves de la enfermedad identificadas hasta entonces (ver tabla 1).

**American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR-EULAR)  
classification criteria for primary Sjögren's syndrome**

Ítem	Descripción	Puntaje
<b>Focus score <math>\geq 1</math></b>	Puntaje determinado por el número de infiltrados de células mononucleares que contienen $\geq 50$ células inflamatorias por 4 mm <sup>2</sup> de glándula salival labial menor obtenidas en la biopsia	3
<b>Presencia de anticuerpos anti-SSA*</b>	Medido en suero; solo se deben tener en cuenta los anticuerpos anti-Ro60; los anticuerpos aislados anti-Ro52 no son específicos para el síndrome de Sjögren	3
<b>Puntuación de tinción ocular SICCA de <math>\geq 5</math></b>	Una puntuación determinada por un oftalmólogo sobre la base del examen con fluoresceína y tinción con verde de lisamina; las puntuaciones oscilan entre 0 y 12, y las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad	1
<b>Prueba de Schirmer de <math>\leq 5</math> mm por 5 min</b>	Una prueba para medir la producción de lágrimas mediante la inserción de papel de filtro en la conjuntiva del párpado inferior y la evaluación de la cantidad de humedad en el papel	1
<b>Flujo salival total no estimulado de <math>\leq 0,1</math> ml por min</b>	Una prueba para medir el flujo salival recogiendo saliva en un tubo durante al menos 5 minutos después de que el paciente haya deglutido	1

Tabla 1. Criterios de clasificación de ACR-EULAR. (8)

Los criterios de inclusión son aplicables a cualquier paciente con al menos un síntoma de sequedad oral u ocular, definido como la respuesta positiva a una pregunta del siguiente cuestionario: (i) ¿Ha tenido alguna vez problemas de sequedad ocular diaria y persistente durante más de 3 meses? (ii) ¿Tiene la sensación recurrente de tener arena o gravilla en los ojos? (iii) ¿Usa sustitutos lagrimales más de tres veces al día? (iv) ¿Ha tenido la sensación diaria de sequedad de boca durante más de 3 meses? (v) ¿Bebe frecuentemente líquidos para ayudar a tragar alimentos secos?, o a aquellos pacientes en los que se sospecha el SS por el cuestionario del índice de actividad de enfermedad de la ACR-EULAR. Los criterios de exclusión incluyen el previo diagnóstico de cualquiera de las siguientes condiciones: (i) historia de radiación de cabeza y cuello (ii) infección por hepatitis C activa (confirmada por

PCR) (iii) síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (iv) sarcoidosis (v) amiloidosis (vi) enfermedad injerto contra huésped (vii) enfermedad relacionada con IgG4.

La biopsia es positiva para el SS cuando se encuentra un puntaje  $\geq 1$  determinado por el número de infiltrados de células mononucleares que contienen  $\geq 50$  células inflamatorias por 4 mm<sup>2</sup> de glándula salival labial menor. Como vemos, sigue siendo uno de los métodos indispensables que más nos acerca a la identificación del SS y juega un papel fundamental en el diagnóstico de la enfermedad. Como toda técnica quirúrgica e invasiva puede presentar complicaciones como la parestesias por lesión iatrogénica de los nervios sensoriales del labio (9). Algunos autores plantean incluir la biopsia de la glándula parótida en los criterios de clasificación como alternativa a la de las glándulas salivales menores, pues se ha visto que las condiciones histológicas de las glándulas salivales mayores y menores son comparables (7). Existe evidencia sobre el potencial diagnóstico de los tejidos de la glándula parótida, además de la posibilidad de identificar linfomas MALT de manera precoz. Pero la biopsia de las glándulas salivales menores sigue siendo la técnica más usada por los clínicos debido a que es mucho más sencilla de realizar y no requiere de habilidades quirúrgicas específicas como en el caso de la biopsia de la glándula parótida (7).

#### Prospectiva de actualización en el diagnóstico

Actualmente se sigue buscando una alternativa a la biopsia en general, un método diagnóstico que pueda sustituirla con la misma eficiencia o incluso mayor. En busca de técnicas sencillas y menos invasivas, los métodos de diagnóstico por imagen están ganando cada vez más peso en los estudios de investigación. La ultrasonografía de glándulas salivales mayores es uno de los candidatos estrella debido a que es un método no invasivo y no irradiante para la evaluación de la glándula parótida y submaxilar, que aporta no solo información para el diagnóstico sino que también para la evolución y tratamiento de la enfermedad (10)(11)(12).

Los marcadores séricos constituyen otro pilar fundamental en la identificación y clasificación de los pacientes con SS. Los anticuerpos para autoantígenos Ro/SSA y La/SSB son los marcadores diagnósticos de la enfermedad. Los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (RF) son también comúnmente medidos, pero no se han encontrado otros marcadores con mejor poder descriptivo de los ya establecidos en los criterios de clasificación. Sin embargo, la búsqueda de anticuerpos y otros marcadores séricos continúa sin cesar ya que cualquier avance en este campo puede acercarnos más no solo al diagnóstico sino a la comprensión de los mecanismos que podrían explicar esta compleja enfermedad (13)(5).

La saliva es un medio accesible, fácil y rápido de extraer sin más complicaciones. El flujo salival es otro de los ítems recogidos en los criterios ACR-EULAR, mide la cantidad de saliva secretada durante un intervalo de al menos 5 minutos tras la deglución. A pesar de que el defecto en la secreción salival hace evidente la xerostomía, la realidad es que el flujo salival es muy heterogéneo entre los distintos pacientes (7). Por ello, otro de los campos más importantes investigados en la actualidad son los componentes salivales involucrados en la enfermedad, es decir, los biomarcadores salivales. El creciente desarrollo de la tecnología

ómica y su aplicación a la investigación médica del SS está abriendo nuevas líneas para la investigación de estos biomarcadores.

El SS es una de las enfermedades autoinmunes más comunes que existen en la actualidad y uno de los problemas más importantes a los que nos enfrentamos es que, debido a la falta de consenso en los criterios y de métodos más sensibles y específicos, es un trastorno infradiagnosticado. Esto supone un grave problema pues el SS es una enfermedad que cursa con una amplia variedad de problemas multisistémicos que van desde los síntomas de sequedad hasta el desarrollo de linfomas No Hodgkin. Todo ello, sumado al actual desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, nos lleva a la realización de una revisión actualizada de los nuevos métodos para la valoración y diagnóstico del Síndrome de Sjögren.

## **OBJETIVOS**

Para llevar a cabo este trabajo nos proponemos un objetivo general que consiste en analizar los nuevos métodos y/o técnicas desarrollados para el diagnóstico del síndrome de Sjögren a partir del último consenso internacional de la ACR-EULAR en 2017. Para dar respuesta a este objetivo general, planteamos los siguientes objetivos secundarios:

1. Realizar una revisión bibliográfica actualizada que recoja los métodos y/o técnicas desarrollados para el diagnóstico del síndrome de Sjögren a partir de la última actualización de los criterios de clasificación de la ACR/EULAR del 2017.
2. Sistematizar la información disponible sobre dichas herramientas diagnósticas desarrolladas en los diversos estudios científicos resultantes de nuestra búsqueda bibliográfica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar la búsqueda bibliográfica de nuestro trabajo utilizamos como fuentes de información Medline, concretamente su versión libre que es Pubmed.

Para ello hemos elaborado estrategias de búsqueda que nos permitan encontrar los artículos que son de nuestro interés para su posterior análisis. La estrategia de búsqueda consiste en la aplicación de una serie de códigos de búsqueda, filtros automáticos y búsqueda pormenorizada como se indica a continuación:

Para reducir o especificar la búsqueda usamos los operadores booleanos AND (une dos o más términos) y OR (para incluir un término y/o el otro).

1. “(diagnosis OR evaluation) AND sjögren”
2. “biomarkers AND “sjögren’s syndrome” AND diagnosis”

Filtros aplicados:

- Estudios desarrollados en humanos
- Publicados partir del 2017
- Restringidos a textos completos
- Inglés y castellano

Criterios de selección:

- i. Título: Que contenga las palabras clave en el título: “diagnóstico y síndrome de sjögren” y/o nombre de técnica o método novedoso de diagnóstico
- ii. Contenido: Que analice formas de diagnóstico diferentes o complementarias a las ya establecidas en la nueva clasificación de la ACR/ EULAR 2017
- iii. Tipo de estudio: Que sean estudios observacionales, de casos y controles preferiblemente, que permitan medir la efectividad diagnóstica de la técnica o método estudiado correlacionando los resultados obtenidos con los grupos de personas que padecen la enfermedad.

**Para la estrategia “(diagnosis OR evaluation) AND sjögren”:**

<b>PUBMED</b>	
<b>RESULTADOS</b>	3600
<b>Acotamos humanos, publicados a partir del 2017 y que esté el texto entero</b>	403
<b>Cribado por el título</b>	31
<b>Cribado por el contenido</b>	20
<b>Cribado por el tipo de estudio</b>	8

Tabla 2. Primera estrategia de búsqueda y criba de resultados.

**Para la estrategia “biomarkers AND “sjögren’s syndrome” AND diagnosis”:**

PUBMED	
<b>RESULTADOS</b>	849
<b>Acotamos humanos, publicados a partir del 2017 y que esté el texto entero</b>	160
<b>Cribado por el título</b>	10
<b>Cribado por el contenido</b>	6
<b>Cribado por el tipo de estudio</b>	3

Tabla 3. Segunda estrategia de búsqueda y criba de resultados.

Tras realizar la búsqueda nos quedamos con un conjunto de 12 artículos que cumplen los criterios de selección que hemos establecido previamente. La siguiente tabla resume la clasificación de los artículos encontrados según su contenido con el objetivo de obtener una visión global de la búsqueda.

Contenido del artículo	Herramienta diagnóstica	Número de artículos
<b>Técnicas de diagnóstico basadas en la imagen</b>	Tomografía computarizada	2
	Resonancia Magnética	1
	Ultrasonografía/elastografía	2
<b>Biomarcadores</b>	Proteínas de los fluidos salivales, lacrimales y séricas	4
	Anticuerpos	2

#### Sistematización de los resultados encontrados

Respondiendo a nuestro objetivo secundario, debemos realizar una sistematización de los resultados adecuadamente adaptada al propósito de este trabajo. Para ello debemos establecer con claridad qué datos serán seleccionados de cada estudio y por qué.

Todos los artículos seleccionados son estudios observacionales analíticos de casos y controles. En ellos se comparan los resultados obtenidos tras la aplicación de un método diagnóstico X , a una muestra de población concreta dividida, al menos, en dos grupos: un grupo de personas diagnosticadas con la enfermedad (casos) y otro grupo de personas sanas (controles).

Recoger entre nuestros resultados los datos de población, tamaño de muestra y el medio y/o órgano usado, es importante para reflejar la comparabilidad entre los estudios recogidos. Además, el hecho de que los estudios analicen tipos de diagnóstico de campos diferentes, hace necesario su división en diferentes apartados. Esto no ha sido complicado debido a que hemos apreciado un reparto claro de las técnicas estudiadas en dos grandes grupos: los métodos que emplean sistemas de imagen y los que son basados en la detección de biomarcadores concretos.

El objetivo de todos los estudios recogidos es medir el supuesto valor diagnóstico de la herramienta empleada. Esto se consigue determinando el grado de correlación existente entre los resultados positivos de la prueba y el diagnóstico de la enfermedad, establecido previamente al clasificar el grupo “casos”. Es precisamente ese dato el que valoramos en nuestro trabajo para determinar el potencial diagnóstico de la herramienta estudiada. No obstante, a pesar de haber buscado unos valores objetivos con los que comparar los distintos estudios recogidos, la disparidad de aproximaciones entre ellos solo permite su comparación descriptiva. Por ello mismo, en este trabajo hemos recogido las valoraciones estimadas por los autores de los estudios con respecto a las herramientas diagnósticas usadas y publicadas, intentando con ello generar una coherencia sobre los avances desarrollados en herramientas diagnósticas del síndrome de Sjögren.

## **RESULTADOS**

Tras el análisis de los estudios realizados en los artículos resultantes de nuestra búsqueda, podemos dividir nuestros resultados en dos grandes grupos atendiendo al tipo de diagnóstico realizado: los biomarcadores y las técnicas de imagen. Los resultados se encuentran en las siguientes tablas:



## BIOMARCADORES

TÍTULO	AUTOR Y AÑO	Tamaño muestral	RESUMEN
Epidermal Fatty Acid-Binding Protein: A Novel Marker in the Diagnosis of Dry Eye Disease in Sjögren Syndrome.(14)	Shinzawa M, Dogru M, Den S, Ichijima T et al. 2018.	<b>N=23</b> 11 casos 12 controles	Investigación sobre la utilidad diagnóstica de la <b>E-FABP</b> (Epidermal fatty-acid binding protein) comparando su <b>concentración</b> en suero, saliva y lágrimas de pacientes con y sin SS. Se encontraron concentraciones <u>significativamente</u> más bajas de E-FABP en las <b>secreciones lacrimales</b> en los pacientes enfermos que en el grupo control. No hubo diferencias significativas en las concentraciones de esta proteína en el suero o en la saliva.
Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes(15)	Baldini C, Giusti L, Ciregia F, Da Valle Y, Giacomelli C et al. 2011.	<b>N=180</b>	En este estudio busca refinar el poder diagnóstico de un panel de nuevos biomarcadores salivales candidatos. 12 proteínas se expresaron de manera diferente en los grupos SS y control, de las cuales 5 mostraron un <b>aumento</b> de >1.5 veces en los pacientes SS (Calgranulina B, microglobulina $\beta$ -2, <b>E-FABP</b> , psoriasina, proteína IGKC y $\alpha$ -enolasa) y seis mostraron una <b>disminución</b> <1.5 (precursores de la $\alpha$ -amilasa, cistatina SN, de PIP y <b>CA6</b> entre otras... Este estudio demuestra que la saliva es un medio ideal para la detección de marcadores para el SS además de aportar información de los procesos patogénicos subyacentes a los trastornos autoinmunes glandulares y sistémicos.
Salivary adiponectin, but not adenosine deaminase, correlates with clinical signs in women with Sjögren's syndrome: a pilot study.(16)	Tvarijonaviciute A, Zamora C, Martinez-Subiela S, Tecles F et al. 2019	<b>N=49</b> <b>17 casos</b> <b>13 controles sanos</b> <b>19 xerostomía</b>	Se midieron los niveles la adiponectina salival y adenosín desaminasa (ADA) en 49 mujeres que sufren de SS, 17 SS, 13 controles sanos y 19 pacientes con xerostomía por fármacos. La adiponectina salival se halló en cantidades mayores en los pacientes SS que en los grupos control y xerostomía por fármacos. La cantidad de ADA salival fue mayor también en los grupos SS y xerostomía por fármacos. Concluyendo, la adiponectina salival puede ser un biomarcador del SS en la saliva.
Expression of aquaporin 3 and 5 as a potential marker for distinguishing dry mouth from Sjögren's syndrome.(17)	Ichayama T, Nakatani E, Tatsumi K, Hideshima K et al. 2018.	<b>N=25</b> <b>16 SS</b> <b>9 boca seca</b> <b>8 controles</b>	Se realizó la biopsia de glándula salival menor a 25 pacientes, de los cuales 9 presentaban boca seca, 16 eran SS y 8 controles sanos, y se examinó la expresión y localización de acuaporinas (AQP) 3 y 5. La intensidad de tinción en para AQP3 en la membrana apical fue significativamente más fuerte en el SS, mientras que la de AQP5 fue significativamente más débil en la boca seca. Por lo que, tomados en conjunto, los datos actuales sugieren que la expresión de las AQP 3 y 5 pueden ser un marcador para distinguir a los pacientes con boca seca de aquellos que presentan la enfermedad del SS.

ENZIMAS

ANTICUERPOS	Prevalence of Novel Candidate Sjögren Syndrome Autoantibodies in the Penn Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. (18)	Bunya V, Massaro-Giordano M, Vivino F, Maguire M et al. 2019.	N=210 81 Casos 129 Controles	Estudio de la Universidad de Pennsylvania de la prevalencia de nuevos candidatos de anticuerpos asociados con el SS y su habilidad de identificación de los pacientes enfermos. La prevalencia de los anticuerpos <u>SP-1 IgM</u> y los PSP <u>IgA</u> fue mayor en los pacientes con SS, (14% vs 5% P=0.03) y (21% vs 11% P=0.048) respectivamente.
	Prevalence of Novel Candidate Sjogren Syndrome Autoantibodies in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study. (13)	Bunya V, Ying G, Maguire M, Kuklinski E, Lin M et al. 2018	N= 470 52 Casos SS 352 (sin SS ni otra enfermedad autoinmune) 66 sin SS pero con otra enfermedad autoinmune.	Evaluación de la prevalencia de los nuevos anticuerpos candidatos del SS: <b>anti-SP-1, anti-SPS y Anhidrasa Carbónica VI</b> . El grupo SS tuvo una mayor prevalencia de los anticuerpos <b>SP-1</b> (33% vs 19%) en comparación con el grupo sin SS y el grupo de otras enfermedades autoinmunes. Además, los participantes que fueron positivos para los anticuerpos tradicionales y/o a los nuevos anticuerpos presentaban peor grado de enfermedad ocular ya que presentaron mayores puntuaciones en el examen de córnea (P=0.002) y de tinción conjuntival (P<0.001).

## TÉCNICAS DE IMAGEN

	AUTOR Y AÑO	TAMAÑO MUESTRAL	RESUMEN	
TOMOGRFÍA COMPUTERIZADA	Novel parotid sialo-cone-beam computerized tomography features in patients with suspected Sjogren's syndrome. (19)	Keshet N, Aricha A, Friedlander-Barenboim S, Aframian D et al. 2019	N=67 cortes	Se buscan las características radiográficas de los pacientes <b>sospechosos</b> de SS y su posible correlación con el diagnóstico de la enfermedad. Se usaron 67 exploraciones <b>Sialo-CBCT</b> (115 glándulas parótidas) de pacientes con boca seca y las características estudiadas incluían la morfología de los conductos, nivel de ramificación, ductopenia y sial ectasia. Los pacientes con SS confirmados por los criterios AECG mostraron una fuerte correlación con estas características radiográficas, demostrando que pueden ayudar a esclarecer el diagnóstico de SS.

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA	Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography for Evaluation of Salivary Gland Dysfunction in Sjögren's Syndrome TÍTULO Patients(20)	Kim J, Lee H, Lee H, Bang , Kang Y et al. 2018	N=138 47 SS 48 no SS 43 controles negativos.	Se revisaron los datos de SPECT* de 95 pacientes con xerostomía (SS y no SS) y 43 pacientes con cáncer de tiroides antes de la radioterapia que se usaron como controles negativos. Tras inyectar el radiofármaco se realizan dos SPECT, a los 20 y 40 min. Se calculó el % de dosis inyectada a los 20 min y el % excretado entre los 20-40 min, creando 4 parámetros cuantitativos: % absorción parótida y submandibular (%PU, %SU) y % excretado (%PE y %SE). Se encontró que %SU y %PU son significativamente menores en los pacientes SS que en los no SS y grupo control. Además el %SU es significativamente menor en los no SS que en los controles negativos y, usando los valores cut-off óptimos, identifica el SS con una sensibilidad del 70.21% y especificidad del 70.83%. Por lo que la absorción reducida de Tc-99m pernectato a los 20 min de la glándula submandibular demuestra ser una buena herramienta diagnóstica en el SS.
RESONANCIA MAGNÉTICA	Quantitative Analysis of Parotid Gland Secretion Function in Sjögren's Syndrome Patients with Dynamic Magnetic Resonance Sialography.(21)	Liu S, Chen W, Wang M, Wu T, Dong L, Pan C et al. 2019.	N=54 25 casos 29 controles	Fueron seleccionados 29 pacientes SS con función secretoria reducida. Los conductos glandulares de ambos grupos fueron medidos en una fase pre y post estimulación gustativa. La curva volumen tiempo dependiente dio lugar a 4 parámetros: slope1st (pendiente de aumento en la primera fase posterior a la estimulación, valor máximo, tiempo hasta el pico y la secreción total de saliva tras la estimulación. Todos los parámetros excepto el tiempo hasta el pico, expusieron valores significativamente menores en los pacientes SS, pero solo el slope1st ha demostrado ser un discriminador diagnóstico para la enfermedad (p = 0.015; odds ratio = 4.234; area under the curve = 0.726).

\*SPECT: Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único.

ULTRASONOGRAFÍA	Salivary gland ultrasound integrated with 2016 ACR/EULAR classification criteria improves the diagnosis of primary Sjögren's syndrome.(12)	Geng Y, Li B, Deng X, Ji L, Zhang X, Zhang Z et al. 2020.	N=282 161 casos 121 control	Se evalúa la utilidad de la Ultrasonografía de las glándulas salivales (SGUS) en el diagnóstico del SS como herramienta aislada o integrada a los criterios de clasificación ACR/EULAR del 2016. La ultrasonografía aislada presenta una sensibilidad del 64.7% y especificidad del 81.4%. Sin embargo, en combinación con los criterios diagnósticos ACR/EULAR del 2016, la sensibilidad mejoró (90.8% vs. 85.6%) sin perder especificidad (83.7% vs. 82.2%). Se demuestra así que la agregación de la SGUS a los nuevos criterios de clasificación del 2016 puede mejorar el diagnóstico de la enfermedad
	Ultrasound elastography in assessment of salivary glands involvement in primary Sjögren's syndrome.(11)	Cindil E, Oktar S, Akkan K, Sendur H et al. 2018.	N=83 58 casos 25 controles	Evaluar los cambios patológicos en la sonoelastografía de las glándulas salivales mayores y demostrar su efectividad como método diagnóstico adicional a la ultrasonografía. Se consiguió la mayor sensibilidad y especificidad cuando el cut-off del coeficiente de elasticidad (Strain Ratio) se tomó en 1.55 y 2.45 para las glándulas submandibular y parótida respectivamente. Por tanto, la sonoelastografía puede contribuir al diagnóstico del SS ya que el Coeficiente de elasticidad mejora la efectividad proporcionando una mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo.

## DISCUSIÓN

### BIOMARCADORES

#### ENZIMAS

##### 1.1.PROTEÍNAS SALIVALES

###### 1.1.1. Proteína transportadora de ácidos grasos (E-FABP)

Hoy día sabemos que la familia de proteínas transportadoras de ácidos grasos pueden ser útiles para el diagnóstico de enfermedades asociadas a procesos de estrés oxidativo. Este estrés oxidativo está involucrado en los procesos destructivos de las glándulas afectadas en el Síndrome de Sjögren. El cúmulo de productos de la peroxidación de lípidos causa daños en las glándulas lacrimales en estos pacientes. A ello se debe la búsqueda de la utilidad diagnóstica de estas proteínas, que se expresan en la mucosa oral, superficie ocular y otras glándulas exocrinas(14).

Se estudió la presencia de las E-FABP en el suero, saliva y lágrimas y, únicamente se hallaron diferencias significativas en el medio lacrimal, donde la concentración de estas proteínas era más baja en los pacientes enfermos. Es coherente la disminución de las E-FABP en las lágrimas ya que específicamente en la superficie ocular, juegan un papel importante en el mantenimiento de la barrera epitelial y el transporte transepitelial de agua. Por ello su disminución implica alteraciones en dicha barrera, evaporación lacrimal aumentada y por tanto la xeroftalmía típica del SS.

El hecho de que no se encontraran diferencias significativas en el suero y la saliva puede explicarse porque el estudio usa una muestra muy pequeña de pacientes enfermos (11), ya que en el otro artículo que usamos sobre las E-FABP de Baldini et al. (15) , en el que se usa una muestra de 99 pacientes con SS primario o secundario, sí que encuentran diferencias significativas de estas proteínas en la saliva. Estas diferencias en los resultados pueden estar relacionadas también con la existencia de diferentes etapas de la enfermedad, los distintos grados de gravedad y las diferencias a la hora de realizar las pruebas. Se requieren más estudios de estas proteínas ya que su uso como biomarcador podría suponer una serie de ventajas diagnósticas como su detección en las lágrimas de forma no invasiva (ELISA), además de la posibilidad de poder llegar a detectar la enfermedad en estadios más tempranos.

###### 1.1.2. Adiponectina salival y adenosín desaminasa (ADA)

Ambas se encuentran incrementadas en las enfermedades autoinmunes y están relacionadas con la inflamación y la regulación de insulina. La adiponectina es una hormona involucrada en la inmunidad innata y adaptativa, inhibe la actividad fagocítica y la producción de IL-6 y TNF, y se sintetiza principalmente por el tejido adiposo. La ADA está involucrada en procesos de desintoxicación además de ser necesaria para la diferenciación de macrófagos y el desarrollo de linfocitos B y T.

En el estudio empleado se detectaron niveles de adiponectina significativamente mayores en el grupo SS en comparación con los grupos control y xerostomía por fármacos además de correlacionarse positivamente con las citocinas inflamatorias (16). La adiponectina sérica se ha visto incrementada en varias enfermedades autoinmunes como el LES, proponiéndose como mecanismo involucrado en el control de la inflamación. Así el aumento de la adiponectina salival podría sugerir que la hormona tenga un papel protector en el control de la inflamación en SS, pero todavía no está constatado. También es importante destacar que los procesos destructivos de las glándulas salivales se acompañan de la formación de tejido adiposo, lo cual sugiere la relación de la producción de estas hormonas con la patogenia del SS.

Por otro lado, la ADA salival se halló en niveles mayores tanto en el grupo SS como el grupo de xerostomía por fármacos, por lo que los valores de esta enzima no permiten diferenciar las diferentes causas de xerostomía. Podría explicarse por la influencia de otros factores en los niveles de ADA no relacionados con el SS. A pesar de que la muestra empleada no es muy grande, sí que es bastante homogénea en cuanto a sexo y edad. De cualquier modo, es muy interesante el estudio en profundidad de la adiponectina para determinar su papel en diagnóstico como potencial biomarcador del SS de forma rápida y no invasiva.

## 1.2.ACUAPORINAS

Las acuaporinas son una familia de proteínas que forman canales transmembrana de agua presentes en casi cualquier órgano del cuerpo. Se han identificado 13 isoformas, de las cuales las AQP 3 y 5 se expresan en las glándulas salivales jugando un papel importante en la secreción de saliva.

En el estudio examinado (17) se busca la capacidad de estas proteínas a la hora de distinguir a los pacientes con SS de los que tienen simplemente xerostomía. Para ello, se realizaron biopsias de las glándulas salivales de los grupos casos y controles y se observó que la intensidad de tinción para AQP3 en la membrana apical fue significativamente más fuerte en el SS, mientras que la de AQP5 fue significativamente más débil en los pacientes que presentaban boca seca simplemente, por lo que tomados en conjunto estos datos podrían ser potencialmente útiles para distinguir dichas alteraciones.

Como ocurre en la mayoría de los estudios, se necesita más evidencia científica sobre el papel de estas proteínas en SS, con tamaños muestrales mayores y más homogéneos especialmente en relación al sexo, ya que las acuaporinas presentan cambios fisiológicos con la edad que no fueron tenidos en cuenta en el estudio. Sin embargo, si llegase a demostrarse su capacidad diagnóstica, serían una forma muy útil de descartar el SS en los pacientes que tienen boca seca. No solo son fáciles de detectar (una simple tinción) sino que la biopsia de las glándulas salivales menores ya se realizaba para el examen histológico incluido en los criterios de clasificación y por tanto no implican una técnica de invasión adicional.

## ANTICUERPOS

Anticuerpo para la proteína salival 1 (SP-1), la proteína secretora parótida (PSP) y la anhidrasa carbónica VI.

La búsqueda de nuevos biomarcadores más sensibles y específicos, que permitan un diagnóstico y tratamiento más temprano sigue siendo prioritaria en la investigación del SS. Recientemente se han identificado estos nuevos anticuerpos como marcadores tempranos de la enfermedad en estudios con ratones y pequeños estudios con humanos.

En los dos estudios analizados (18)(13) sobre estos nuevos anticuerpos se hallaron prevalencias mayores de SP-1 en los pacientes con SS que en los controles sin SS ni otra enfermedad autoinmune. En el primer estudio (18) (V. Bunya, M. Massaro-Giordano et al.) se detectó también una mayor prevalencia de PSP que en los demás grupos, sin embargo, en el segundo estudio (13) (V. Bunya, G. Ying, M. Maguire et al.) no se encontraron diferencias significativas para estos anticuerpos PSP. En ninguno de los estudios se vieron diferencias significativas para la Anhidrasa Carbónica VI.

Estas diferencias en los resultados pueden deberse a varios motivos. En primer lugar hay que tener en cuenta que no se usan los mismos criterios para clasificar a los pacientes que padecen el SS. En ambos estudios se usaron los criterios de clasificación de la ACR del 2012, en los que al menos 2/3 de los siguientes criterios debía ser positivo: presencia de anticuerpos tradicionales, puntuación del sistema de tinción ocular de 3 o más en el peor ojo y la biopsia de las glándulas salivales menores con presencia de infiltrado celular linfoprolifertivo. Sin embargo, en el estudio del DREAM (13), los resultados de las biopsias de las glándulas salivales menores no estaban disponibles por lo que se usaron solo los dos primeros criterios de la clasificación, haciendo que se parta de una clasificación errónea de los pacientes SS. En el estudio de la universidad de Pennsylvania (18) se hizo una clasificación exhaustiva de los pacientes SS según los criterios ACR del 2012 pero tiene algunas limitaciones como el hecho de que solo incluye pacientes del estudio SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) de la Universidad de Pensilvana o que no se incluye en el estudio un grupo control sano. Todos eran personas que sufrían de xerostomía.

## TÉCNICAS POR IMAGEN

### TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

#### 1.1. Sialografía mediante tomografía computerizada de haz cónico (CBCT) de la glándula parótida

Esta técnica radiológica, conocida como Sialo-CBCT (22), usa la combinación de la sialografía de glándulas salivales mayores y la tomografía computerizada. La CBCT es una herramienta diagnóstica que cada vez gana más importancia en la odontología y cirugía maxilofacial debido a que ofrece una alta resolución de imagen y una menor radiación. La imágenes obtenidas por la Sialo-CBCT ofrecen una visualización tridimensional y detallada

de la arquitectura de los compartimentos ductales (23), y por tanto, información no visible previamente con otras técnicas.

Las características estudiadas (19) incluían la morfología de los conductos, nivel de ramificación, ductopenia y sialectasia. Los pacientes con SS confirmados por los criterios AECG mostraron una fuerte correlación con estas características radiográficas, demostrando que pueden ayudar a esclarecer el diagnóstico de SS, además de una forma más temprana. El problema de este estudio es el número reducido de pacientes que cumplen los criterios de SS y la insuficiencia de datos clínicos en algunos pacientes. Esto puede ser debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y a uno de los problemas que siempre ha planteado la enfermedad que es la falta de consenso en el diagnóstico del SS. Todo esto dificulta el establecimiento de conclusiones estadísticas válidas y hace necesario la realización de estudios más exhaustivos que confirmen la utilidad de la Sialo-CBCT.

### 1.2. Tomografía computerizada cuantitativa por emisión de fotón único (SPECT/CT)

Es una técnica de imagen de medicina nuclear que detecta fotones producidos en el proceso de desintegración radiactiva del núcleo atómico. Es una prometedora modalidad de gammacámara que permite la obtención de verdaderas imágenes cuantitativas, especialmente para radiofármacos marcados con pertecnetato Tc-99m.

En el estudio analizado(20) descubren que el porcentaje de absorción del radiofármaco (%US y %UP), especialmente de la glándula parótida (%UP), en los pacientes SS es significativamente menor que en los controles negativos y no-SS.

El papel de las técnicas gammagráficas en el diagnóstico del SS ha sido muy debatido pues se sabía que la absorción/excreción de pertecnetato Tc-99m en las glándulas salivales se relacionaba con la xerostomía pero no se sabía qué glándulas exactamente ni cómo. Este estudio revela, no solo que el %UP y %US cuando están reducidos podrían ser indicadores de la enfermedad sino que el hecho de que el %US haya sido menor en los pacientes no-SS (xerostomía) que en los controles nos sugiere que este podría ser un indicador de exclusión del SS, pues indicaría la presencia de xerostomía únicamente no relacionada con el SS.

Todo esto por supuesto requiere de estudios más exhaustivos siguiendo esta línea de investigación ya que el hecho de poder diagnosticar la xerostomía aislada y excluir el diagnóstico del SS, también es una importante herramienta para el tto de estos pacientes.

## RESONANCIA MAGNÉTICA

### Sialografía por resonancia magnética dinámica (RMD)

La resonancia magnética dinámica ofrece una secuencia de imágenes ultrarrápidas de alta resolución.

En el estudio empleado (21), nos encontramos con que el parámetro más significativamente reducido es el slope-1st, es el parámetro candidato a ser usado como discriminador diagnóstico de la enfermedad. En general, todos los parámetros estudiados indicaban una función secretoria más lenta y deficiente en los pacientes SS. El problema es que los grupos



estudiados no incluyen un tercer grupo no-SS con boca seca, por lo que realmente, con los datos aportados, no podemos saber si un slope-1st reducido puede servirnos como verdadero criterio para la detección de la enfermedad. A esto debemos sumar que el estudio engloba un número reducido de pacientes y, además, estos han sido seleccionados empleando los criterios diagnósticos de la ACR del 2002, con la correspondiente disminución en la sensibilidad y especificidad con respecto a los actuales.

Sin embargo, estamos hablando de una herramienta muy prometedora para el diagnóstico del SS pues tiene una capacidad excelente de evaluación de la función secretoria de las glándulas salivales, con una alta definición y calidad de imagen, además de ser una técnica no invasiva y no irradiar al paciente.

## ULTRASONOGRAFÍA

La ultrasonografía es una técnica de imagen basada en la diferente capacidad de los tejidos para reflejar o refractar las ondas de ultrasonido emitidas por el equipo. Su uso en las glándulas salivales permite la detección de alteraciones del parénquima de las glándulas como variaciones en la heterogeneidad o en la vascularización.

En este nuevo estudio (12) realizado en 282 personas y siguiendo los criterios de la ACR-EULAR del 2016, se ha demostrado que la combinación de la ultrasonografía con los criterios más recientes de clasificación del SS aumentaba la sensibilidad diagnóstica sin perder especificidad. Otros estudios obtuvieron resultados similares demostrando así que la agregación de esta técnica a los criterios diagnósticos establecidos mejora la capacidad diagnóstica de la enfermedad. Esta técnica además, presenta las ventajas de ser rápida, no invasiva, fácilmente disponible, económica y no radiante además de reproducible sin limitaciones.

La sonoelastografía, es una nueva modalidad de la ultrasonografía que mide la rigidez del parénquima y que actualmente se está usando para evaluar las lesiones producidas por la pérdida de elasticidad debidas a la destrucción acinar y glandular progresivas del SS.

En el estudio de E. Cindil (11) se demuestra cómo el uso de esta técnica como método diagnóstico adicional a la ultrasonografía, mejora la sensibilidad, especificidad diagnóstica además del valor predictivo negativo. En el estudio se emplea una muestra de 58 pacientes y se usan criterios de clasificación anteriores a los actualmente empleados. Se necesitan estudios adicionales que corroboren los resultados obtenidos y permitan usar esta técnica para discriminar la enfermedad.

## CONCLUSIONES

1. La disminución de las proteínas transportadoras de ácidos grasos epiteliales (E-FABP) en el líquido lacrimal puede estar implicada en la xeroftalmía típica de la

enfermedad y llegar a ser una forma rápida, fácil, ilimitada y no invasiva de detectar el componente ocular del SS.

2. La adiponectina se ha visto significativamente aumentada en el SS. También está presente otras enfermedades autoinmunes ejerciendo una función protectora ante la inflamación. Sería interesante conocer su papel específico en el SS.
3. Las acuaporinas AQP3, hallada en concentraciones mayores en los pacientes SS, y la AQP5 hallada en concentraciones menores en los pacientes con xerostomía, podrían llegar a ser una forma útil de clasificar a los pacientes xerostómicos ante la sospecha de SS.
4. La presencia de anticuerpos PSP IgA y en especial los SP-1 IgM en concentraciones significativamente mayor en los pacientes con SS, ha demostrado que pueden ser marcadores útiles en el diagnóstico de la enfermedad, aportando información sobre su gravedad y evolución.
5. La ultrasonografía es una técnica de imagen no radiante que ha demostrado firmemente que su uso de forma adicional a los criterios actuales de la ACR-EULAR mejora su capacidad diagnóstica. Por ello, debería estudiarse su inclusión en las siguientes actualizaciones de los criterios de clasificación del SS.
6. La elastografía mejora la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo de la ultrasonografía.
7. El desarrollo de nuestro objetivo en este trabajo se ha encontrado con limitaciones como la ausencia de resultados comparables entre los diferentes estudios. Esto se debe a que cada técnica presenta criterios de medición distintos de la eficacia diagnóstica. Más estudios deben completarse con el fin de analizar estas herramientas de modo que se puedan comparar objetivamente los resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2020 May 1];2(1):16047. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201647>
2. Vivino FB. Sjogren ' s syndrome : Clinical aspects. *Clin Immunol* [Internet]. 2017;182:48–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005>
3. Fernández Castro M, Andreu JL, Sánchez-Piedra C, Martínez Taboada V, Olivé A, Rosas J, et al. SJÖGREN-SER: Registro nacional de pacientes con síndrome de

- Sjögren primario de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatol Clin*. 2016 Jul 1;12(4):184–9.
4. Cafaro G, Croia C, Argyropoulou OD, Leone MC, Orlandi M, Finamore F, et al. (No Title). Vol. 37, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2019.
  5. Martín-Nares E, Hernández-Molina G. Novel autoantibodies in Sjögren's syndrome: A comprehensive review. Vol. 18, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2019. p. 192–8.
  6. 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.
  7. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson M V., Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci*. 2018 Oct 1;126(Suppl Suppl 1):37–48.
  8. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *ARTHRITIS Rheumatol*. 2017;69(1):35–45.
  9. Wijaya C, Ramli RR, Khoo SG. Dry surgical field minor salivary gland harvest using a chalazion clamp for sicca syndrome. *J Laryngol Otol*. 2019 May 1;133(5):419–23.
  10. Pia LJ, Juan BM, Frank P, Angela AA, Jose G, Juan de Dios BS. Is sonoelastography a helpful method of evaluation to diagnose Sjögren's syndrome? *Int J Rheum Dis*. 2019 Feb 1;22(2):175–81.
  11. Cindil E, Oktar SO, Akkan K, Sendur HN, Mercan R, Tufan A, et al. Ultrasound elastography in assessment of salivary glands involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Imaging [Internet]*. 2018 Jul 1 [cited 2020 Apr 25];50:229–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689477>
  12. Geng Y, Li B, Deng X, Ji L, Zhang X, Zhang Z. Salivary gland ultrasound integrated with 2016 ACR/EULAR classification criteria improves the diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar 1;38(2):322–8.
  13. Bunya VY, Ying GS, Maguire MG, Kuklinski E, Lin MC, Peskin E, et al. Prevalence of novel candidate sjogren syndrome autoantibodies in the dry eye assessment and management (DREAM) study. *Cornea*. 2018;37(11):1425–30.
  14. Shinzawa M, Dogru M, Den S, Ichijima T, Higa K, Kojima T, et al. Epidermal fatty acid-binding protein: A novel marker in the diagnosis of dry eye disease in sjögren syndrome. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 4;19(11).
  15. Baldini C, Giusti L, Ciregia F, Da Valle Y, Giacomelli C, Donadio E, et al. Proteomic analysis of saliva: A unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2011 Nov 25;13(6):R194.
  16. Tvarijonaviciute A, Zamora C, Martinez-Subiela S, Tecles F, Pina F, Lopez-Jornet P. Salivary adiponectin, but not adenosine deaminase, correlates with clinical signs in women with Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Oral Investig*. 2019 Mar

8;23(3):1407–14.

17. Ichiyama T, Nakatani E, Tatsumi K, Hideshima K, Urano T, Nariai Y, et al. Expression of aquaporin 3 and 5 as a potential marker for distinguishing dry mouth from Sjögren's syndrome. *J Oral Sci.* 2018 Jun 1;60(2):212–20.
18. Bunya VY, Massaro-Giordano M, Vivino FB, Maguire MG, Baer AN, Gonzales JA, et al. Prevalence of Novel Candidate Sjögren Syndrome Autoantibodies in the Penn Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Cornea* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Apr 19];38(12):1500–5. Available from: <http://journals.lww.com/00003226-201912000-00005>
19. Keshet N, Aricha A, Friedlander-Barenboim S, Aframian DJ, Nadler C. Novel parotid sialo-cone-beam computerized tomography features in patients with suspected Sjogren's syndrome. *Oral Dis* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Apr 22];25(1):126–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.12946>
20. Kim J, Lee H, Lee H, Bang JI, Kang Y koo, Bae S, et al. Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography for Evaluation of Salivary Gland Dysfunction in Sjögren's Syndrome Patients. *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2018 Oct 1;52(5):368–76.
21. Liu S, Chen W, Wang M, Wu T, Dong L, Pan C, et al. Quantitative analysis of parotid gland secretion function in Sjögren's syndrome patients with dynamic magnetic resonance sialography. *Korean J Radiol.* 2019 Mar 1;20(3):498–504.
22. Keshet N, Aricha A, Friedlander-Barenboim S, Aframian DJ, Nadler C. Novel parotid sialo-cone-beam computerized tomography features in patients with suspected Sjogren's syndrome. *Oral Dis* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Apr 20];25(1):126–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.12946>
23. Aframian DJ, Keshet N, Nadler C. Cone beam computerized tomography sialography—An emerging novel diagnostic tool for Sjogren's syndrome. *Oral Dis* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 May 10];24(1–2):191–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/odi.12736>