



**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN.
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

Trabajo de Grado

Especialización Epidemiología

Autores:

Dra. Juliana María Giraldo Villamil

Tutor temático

Dra. Jenny Amaya Amaya

Tutores Metodológicos:

Dr. Omar Javier Calixto

Dr. Juan Sebastián Franco

Docente: Dr. Carlos Trillos

Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

Universidad

Bogotá, 2016

CURRICULUM AUTORA:

JULIANA MARÍA GIRALDO VILLAMIL

Información General:

Documento de Identidad:

Teléfono: 3017879816

E-mail: julianam.giraldo@urosario.edu.co

Estudios realizados:

Postgrados:

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario- Universidad CES

Estudiante Especialización Epidemiología. 2015. Bogotá.

Pregrado:

Fundación Universitaria Ciencias de la Salud

Médico Cirujano

ENTIDADES PARTICIPANTES Y AGRADECIMIENTOS

Instituciones:

- ✓ Universidad del Rosario.
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Departamento de Epidemiología.
- ✓ Universidad CES
Facultad de Medicina
Departamento de Epidemiología.

La autora expresa sus agradecimientos a:

- ✓ **JENNY CAROLINA AMAYA, MD, Esp, MsC, PhD (e)**
Epidemióloga, Profesora Auxiliar de Carrera
Máster en Enfermedades Autoinmunes
Estudiante Doctorado Ciencias Biomédicas
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes - CREA
Universidad del Rosario.

✓ **OMAR JAVIER CALIXTO, MD, Esp**

Epidemiólogo, Universidad del Rosario.

✓ **JUAN SEBASTIÁN FRANCO, MD, Esp,**

Epidemiólogo - Universidad del Rosario.

✓ **CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA, MD, MSc**

Médico Universidad Javeriana. Especialista Gerencia de Servicios de Salud, Universidad Jorge Tadeo Lozano. Especialista en Epidemiología. Universidad del Rosario – Universidad CES. Especialista Gerencia en Salud Ocupacional, Universidad del Rosario – Universidad CES. Magíster en Epidemiología, Universidad CES.

Por brindar asesorías académicas durante la realización del proyecto.

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Tabla de Contenido

Resumen.....	12
Introducción.....	14
Justificación.....	16
Problema.....	18
Pregunta Investigación.....	19
Marco teórico.....	20
Objetivo.....	33
Generales.....	33
Específicos.....	33
Metodología.....	35
Diseño.....	35
Hipótesis.....	36
Criterios Inclusión y exclusión.....	37
Tipos de estudios.....	37
Tipos de participantes.....	37
Tipos de intervención.....	38
Medida de resultado.....	38
Otras consideraciones.....	38

Criterios de exclusión.....	39
Fuentes de Información.....	41
Termino de búsqueda.....	41
Técnicas de recolección.....	45
Diagrama de manejo de información.....	46
Proceso de recolección de datos.....	47
Variables.....	50
Evaluación de calidad.....	52
Sesgos.....	64
Plan análisis.....	65
Aspectos éticos.....	66
Resultados.....	67
Discusión.....	83
Conclusiones.....	104
Referencias.....	106
Conflicto de interés.....	122
Anexos.....	124

Índice de Figuras

Figura 1. Criterios para evaluación del OCEBM

Figura 2: Diagrama de árbol para presentación de resultados

Figura 3: Diagrama de variables

Figura 4: Flujograma de la presente revisión sistemática de la literatura

Figura 5: Poliautoinmunidad en pacientes con SS

Figura 6: Distribución de las causas de mortalidad en pacientes con SS

Índice de Tablas

Tabla 1: Operacionalización de variables

Tabla 2: Razón estandarizada de mortalidad (SMR)

Tabla 3. Tasa de supervivencia en pacientes con SS

Tabla 4. Factores asociados con mortalidad en pacientes con SS

Abreviaciones

- ✓ ACR: American College of Rheumatology
- ✓ AECG: American-European consensus group
- ✓ AOR: Odds ratio ajustado
- ✓ AR: Artritis reumatoide
- ✓ BVS: Biblioteca virtual en salud
- ✓ CVF: Capacidad vital forzada
- ✓ EAI: Enfermedades autoinmunes
- ✓ ECV: Enfermedad cardiovascular
- ✓ ESSDAI: EULAR Sjogren's syndrome disease activity index
- ✓ ETA: Enfermedad tiroidea autoinmune
- ✓ FR: Factor reumatoide
- ✓ HR: Hazard ratio
- ✓ HVC: Virus de la hepatitis C
- ✓ IC: Intervalo de confianza
- ✓ LES: Lupus eritematoso sistémico
- ✓ LNH: Linfoma no Hodgkin
- ✓ MALT: Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa
- ✓ MEG: Manifestaciones extra-glandulares

- ✓ NR: No reportado
- ✓ PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono
- ✓ PaO₂: Presión arterial de oxígeno.
- ✓ PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses:
- ✓ RR: Riesgo relativo
- ✓ SAM: Síndrome autoinmune múltiple
- ✓ SMR: Razón estandarizada de mortalidad
- ✓ SS: Síndrome de Sjögren
- ✓ SSc: Esclerosis sistémica
- ✓ TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución
- ✓ VEF1: Volumen espiratorio forzado del primer segundo

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Sjögren (SS) es una patología crónica, autoinmune, de características multifactoriales en su etiología. También es conocida como una epitelitis autoinmune, caracterizada por síntomas secos como xeroftalmia y xerostomía, pero que también puede tener compromiso sistémico, dado por manifestaciones extraglandulares. En la actualidad es poco reconocida como tal, y por lo tanto, la tasa de supervivencia en estos pacientes se encuentra disminuida pero poco tenida en cuenta a la hora de la valoración de ellos. Este trabajo describe la evidencia encontrada acerca de las causas de mortalidad y sus factores asociados luego de realizar una revisión sistemática de la literatura.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue reunir de forma exhaustiva y sistemática toda la evidencia empírica, publicada o no, que cumpla los criterios de búsqueda y elegibilidad sobre factores asociados al incremento de la mortalidad o disminución en la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de SS.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante una búsqueda exhaustiva de todos los estudios publicados en las bases de datos electrónicas preestablecidas, hasta abril de 2015, con el fin de determinar las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con SS y los factores asociados a ella.

Resultados: Se encontraron 4,654 resultados que coincidían con los criterios de búsqueda establecidos; de estos, 33 cumplieron con los criterios de inclusión y se distribuyeron de la siguiente forma: el 66.6% (22/33) correspondieron a estudios de corte cohorte, 30.3% (10/33) a estudios de corte transversal y el 3.03% (1/33) a estudios casos y controles. Se obtuvieron resultados en cuanto a frecuencias de mortalidad, razón estandarizada de mortalidad, tasas de supervivencia, causas más frecuentes de mortalidad y sus factores asociados.

Conclusiones: La mortalidad reportada en los diferentes estudios fue entre el 1.2% hasta el 30%. Aquellos estudios que reportaron una tasa de mortalidad inferior al 5%, tuvieron un tiempo de seguimiento menor 8 años [1,7,33,60,64,86]. La mayoría de los casos sigue un curso relativamente estable, pero hay un porcentaje importante que presenta otras manifestaciones sistémicas con mayor frecuencia de complicaciones durante la evolución del SS. Por tanto, son los que requieren un seguimiento más estrecho, debido a una mayor necesidad de tratamiento sistémico y al mayor riesgo de ingreso hospitalario y de mortalidad, especialmente por el desarrollo de procesos linfoproliferativos B. La presencia de factores pronósticos en el paciente con SS obligará a realizar un seguimiento clínico e inmunológico mucho más estrecho, lo cual permitirá identificar lo antes posible las complicaciones que puedan aparecer e instaurar las correspondientes medidas terapéuticas, para aumentar las tasas de supervivencia.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) también conocida como una epitelitis autoinmune, es caracterizada por síntomas secos como xeroftalmia y xerostomía [1,2]. De forma general, afecta tejidos exocrinos, así como tejidos extra-glandulares [3], con evidencia en el análisis histopatológico de infiltrados del epitelio funcional glandular por linfocitos autorreactivos[2]. La prevalencia aproximada se ha descrito entre el 0,098% al 3,59% en la población general [1,3]. Es una patología que afecta predominantemente mujeres en edad media, con una relación mujer hombre 9-10:1, dependiendo de las series. Sin embargo esta distribución varía en gran medida según la distribución geográfica y la ancestría[4].

El SS también se caracteriza por la activación policlonal de células B [5], con la capacidad de secretar auto-anticuerpos y citoquinas [6]. La formación de auto-anticuerpos además de ser un marcador diagnóstico también se relacionan con manifestaciones extra-glandulares (MEG). De forma particular, es conocido que pacientes con mayores MEG tienen mayor compromiso sistémico y mayor mortalidad. Por ejemplo, la crioglobulinemia es otro marcador sérico y de actividad de la enfermedad [7].

Las manifestaciones clínicas varían entre la presencia de síntomas sicca hasta síntomas sistémicos extra-glandulares, incluyendo compromiso de varios otros sistemas como el renal, hepático y pulmonar [8]. Las principales secuelas durante la presentación de la enfermedad pueden ser glomerulonefritis, neuropatía periférica y linfoma de células B lo que puede resultar en importante morbilidad o mortalidad.

La mortalidad se consideró en el SS un hallazgo sin relevancia dado que sus tasas en comparación con la población general eran muy similares. Sin embargo, estos estudios corresponden a comparaciones entre muestras pequeñas de pacientes y con regiones geográficas limitadas por el diseño de cada estudio [9]. Adicionalmente, existe evidencia de una mayor prevalencia de neoplasias hematológicas, compromiso pulmonar, marcadores séricos, entre otros como factores de mal pronóstico. Por eso se hace crucial el alcanzar un consenso respecto a las variables clínicas y paraclínicas predictores de mortalidad, demostradas en la literatura mundial.

Justificación

El SS primario es una de las enfermedades autoinmunes (EAI) sistémicas más frecuentes y afecta principalmente a mujeres entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. La evolución clínica no es predecible, si bien la mayoría de los casos sigue un curso relativamente estable, con los mismos síntomas [10], el riesgo de mortalidad en pacientes con SS es similar a la población general, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa [11]. Sin embargo existen unas connotaciones que hacen que la mortalidad de estos pacientes sea diferente y su sobrevida se vea disminuida.

Son los pacientes con MEG quienes presentan con mayor frecuencia complicaciones durante la evolución de su enfermedad (i.e., vasculitis y neoplasias). Por tanto, son los que requieren un seguimiento más estrecho, debido a una mayor necesidad de tratamiento sistémico (i.e., glucocorticoide, inmunodepresor o biológico) y al mayor riesgo de ingreso hospitalario y de mortalidad. Sin duda, la principal complicación a largo plazo es el desarrollo de procesos linfoproliferativos B, con un riesgo entre 10 y 44 veces superior al de la población general, y cuya localización más frecuente son las glándulas parótidas [10].

La identificación de factores relacionados a mortalidad permitirá identificar de forma temprana las complicaciones que puedan aparecer e instaurar las correspondientes medidas terapéuticas [10].

Problema

En el caso de otras EAI como es el lupus eritematoso sistémico (LES) se observa una distribución bimodal en la mortalidad, siendo la enfermedad infecciosa predominante en LES temprano, y la enfermedad cardiovascular (ECV) en LES de larga evolución [12–14]. Por su parte, los pacientes con artritis reumatoide (AR), tienen 20 veces más riesgo de mortalidad más temprana en comparación a la población general, también por la ECV [14], y en esclerosis sistémica (SSc), las publicaciones han venido en aumento, debido al estudio de la enfermedad pulmonar intersticial como principal causa de muerte actualmente [15].

Sin embargo, en SS la mortalidad, aunque preocupante, no ha sido ampliamente estudiada, dado que no se creía que el SS fuera sistémico con gran impacto en la mortalidad debido a sus MEG [16,17].

Es de resaltar que la interpretación de los estudios existentes es complicado por las diferencias presentes en la definición de los criterios diagnósticos y la aplicación de los mismos en diferentes tiempos y razas, al igual que por lo diferentes diseños metodológicos y la falta de estandarización en la definición de las MEG [18].

Pregunta de Investigación

Pregunta Principal

¿Cuáles son las principales causas de mortalidad reportadas en la literatura más frecuentemente presentadas en los pacientes adultos con síndrome de Sjögren y sus factores clínicos y paraclínicos asociados?

Preguntas Secundarias

- ¿Cuál es la tasa de supervivencia de los pacientes adultos con SS?
- ¿Cuál es la información científica disponible acerca de los factores histológicos relacionados a mortalidad?
- ¿Cuál es el papel de la presencia de poli-autoinmunidad en la mortalidad de los pacientes adultos con SS?
- ¿Cuáles son las características de los estudios encontrados que evalúan mortalidad no necesariamente como desenlace primario?

Marco teórico

1. Autoinmunidad

Las EAI son consideradas como el daño tisular, mediado por linfocitos T o B, producido por la pérdida de la tolerancia autoinmune, en ausencia de otra enfermedad aparente [19]. El mosaico de la autoinmunidad describe un origen multifactorial con gran diversidad en la expresión de las enfermedades autoinmunes [20–22]. Como se ha estudiado en múltiples enfermedades complejas, existen factores heredables (i.e., etnicidad, genética y epigenética), y exposiciones medioambientales (i.e., tabaquismo, infecciones, radiación ultravioleta, hormonas, tóxicos entre otros), que engloban en el concepto de ecología autoinmune [8].

Las EAI pueden aparecer en cualquier época de la vida; por ejemplo, la diabetes mellitus tipo 1 aparece usualmente durante el periodo de la infancia, y la AR aproximadamente a los 45-50 años, afectando casi exclusivamente a las mujeres. Entre más tardía sea su aparición las EAI afectarán en mayor proporción a mujeres que a hombres [23–25]. Las EAI vistas individualmente pueden parecer raras, sin embargo, en conjunto son las enfermedades frecuentes.

2. Síndrome de Sjögren

El SS es una epitelitis autoinmune que afecta las glándulas exocrinas en su mayoría las glándulas lacrimales y salivares, con el subsiguiente compromiso clínico evidenciado con xerostomía y xeroftalmia [26–29]. De igual forma que otras EAI, el SS es una enfermedad progresiva con una patogénesis compleja que involucra predisposición genética, activación celular del sistema inmune y la producción de auto-anticuerpos [26]. Esta enfermedad tiene un amplio espectro involucrando manifestaciones propias de la exocrinopatía con las manifestaciones de sequedad, hasta vincular compromiso orgánico y sistémico englobadas como MEG [30,31].

El SS es la segunda EAI más común a nivel internacional. La prevalencia de la enfermedad varía de estudio a estudio variando en el 0,1% a 4,8% [32]. En Estados Unidos se ha reportado una prevalencia 320/100.000 habitantes, mientras en Europa se ha registrado de país a país entre 200-3.000/100.000 habitantes [33]. Esto en gran medida explicado por la variabilidad en la definición del diagnóstico y la aplicación de los criterios diagnósticos así como la forma de la revisión de los registros en cada población [33]. Debido a la escasez de estudios de prevalencia fuera de Norte América y Europa se considera que la mayor prevalencia se registra en Europa nororiental,

prevalencias similares entre Norte América y Europa occidental y las menores tasas registradas en algunas regiones de Asia [34]. De forma interesante no existe un estudio de la prevalencia de SS en población africana.

Esta es una enfermedad que notoriamente afecta al género femenino en la edad media de su vida, encontrándose entre la cuarta y quinta década de la vida, sin embargo también puede afectar personas en edad infantil y adultos mayores, así como presentarse en personas de género masculino. La relación mujer hombre registrada se considera 9:1 [27,32]. La presentación clínica de la forma aislada de SS varia, y su comienzo suele ser insidioso. Y por esta misma razón el determinar el comienzo exacto de la enfermedad y la aparición de nuevos síntomas pueden ser malinterpretadas llevando a retrasos en el diagnóstico que incluso puede llegar a durar años hasta el diagnóstico final. Las características del SS podrían parecer menores en comparación con otras enfermedades autoinmunes con compromiso más severos, sin embargo la complejidad de los síntomas y la cronicidad de los mismos puede llevar al deterioro de la calidad de vida de cada paciente [35]. Se ha estimado que hasta un 50% de los pacientes con SS están actualmente sin diagnóstico, mientras que un 30% de los pacientes con otras EAI pueden presentar el SS, conformando un cuadro de poli-autoinmunidad [36–38]. La dificultad del diagnóstica se evidencia en el tiempo

aproximado de diagnóstico desde la aparición de los síntomas iniciales, siendo de 6 a 10 años [39,40].

El diagnóstico de esta enfermedad se alcanza de una forma compleja, y no existe un solo signo, síntoma o examen de laboratorio que permite el diagnóstico certero. El diagnóstico en la mayoría de los casos se alcanza luego de la exploración de los síntomas de sequedad y la evidencia de alteración de sistema inmune (i.e., linfocitos T y/o linfocitos B) con rasgos de autoinmunidad. Asociado a esto se han intentado estandarizar una serie de criterios diagnósticos y de clasificación. Los criterios a la fecha más ampliamente replicados son los criterios diagnósticos del grupo del consenso Americano-Europeo (AECG: por sus siglas en inglés: American-European consensus group) con el objetivo de alcanzar mayor sensibilidad y especificidad [37,41]. Una respuesta positiva de la exploración de los síntomas ocular y orales tienen un valor predictivo positivo de 54-77% y un valor predictivo negativo de 94-98% [37]. El cumplimiento de al menos cuatro de los criterios alcanza una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 94% para SS [37].

3. Síndrome de Sjögren y Poliautoinmunidad

Se ha descrito asociación con un gran grupo de EAI órgano específicas o sistémicas, incluyendo enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) AR, LES, SSc, hepatitis autoinmune,

cirrosis biliar primaria entre otras [31,42–44]. En una cohorte colombiana de pacientes con diagnóstico de SS incluyendo 410 pacientes se evidenció la prevalencia de 32.6% de poliautoinmunidad siendo la ETA la más frecuente en un 21.5%. En un estudio retrospectivo de 114 pacientes del Reino Unido se encontró que el 33% tenían al menos una EAI adicional, 6% dos y 2% tres, siendo de nuevo la enfermedad tiroidea autoinmune la más frecuente en el 14% [45].

3.1. Síndrome de Sjögren y Enfermedad Tiroidea Autoinmune

La presencia de síntomas endocrinos en la enfermedad de SS se relaciona en gran medida con la disfunción tiroidea. Aproximadamente entre el 15-30% de los pacientes con SS desarrollan ETA (i.e., predominantemente tiroiditis de Hashimoto) y más del 50% presentan hipotiroidismo subclínico. Este grupo de pacientes presentan de forma usual auto-anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y anticuerpos anti-tiroglobulina, los cuales se pueden usar como indicadores de desarrollo de ETA en el futuro [46]. Adicionalmente, la prevalencia de SS es 10 veces mayor en pacientes con tiroiditis autoinmune.

3.2. Síndrome de Sjögren y Artritis Reumatoide

La AR se encuentra asociada tanto a la presencia de síntomas secos como a SS, así, la presencia de síntomas sicca varía entre el 30-50% y paciente quienes cumplen los criterios de SS varía entre el 4-31% [47]. En una cohorte española de pacientes con AR se evidenció una prevalencia de SS en el 17% con una duración promedio de la enfermedad de 10 años [48]. De forma similar en Austria la prevalencia fue del 22% [49]. En una cohorte finlandesa se identificó una mayor incidencia de linfoma no-Hodgkin (LNH) al comparar paciente que presentaban SS-AR que lo pacientes que no presentaban poliautoinmunidad con esta patología [50].

3.3. Síndrome de Sjögren y Lupus Eritematoso Sistémico

El LES representa la EAI más relacionada con SS debido a que comparten una sobreposición de síntomas y expresión inmunogenética. Se ha descrito que la prevalencia de SS en LES varía entre el 9-19% [51–53]. Por medio de un meta-análisis se ha descrito esta relación en 2,489 paciente con LES donde la prevalencia estimada ha sido de 17.8%. De forma característica estos pacientes con poliautoinmunidad presentaron una expresión de la enfermedad más leve y con predominio de síntomas relacionados con el SS [53–55], con menor compromiso de órganos y con un patrón de auto-anticuerpos asociado a desenlaces clínicos favorables [7].

3.4. Síndrome de sjögren y esclerosis sistémica

Los síntomas sicca también se presentan en la SSc cuando existe compromiso fibrótico de las glándulas salivares [56]. La presencia de estos síntomas se han descrito hasta en el 67-68% de los paciente con SSc sin embargo la presencia de SS se confirmó en el 14-20% de estos paciente [57,58]. La prevalencia de esta poliautoinmunidad se ha registrado entre el 17 y el 29% [58,59]. Esta asociación se relacionó con mayor presencia de neuropatía periférica y otras EAI así como un perfil de auto-anticuerpos no propio de ninguna de las dos enfermedades. Se ha sugerido que la presencia de SS puede ser protectora ante el desarrollo de fibrosis pulmonar relacionada con SSc, siendo la presentación de esclerosis sistémica limitada relacionada a SS [7].

3.5. Síndrome de sjögren y otras EAI

Resultados anormales en las pruebas de función hepática no son extrañas en pacientes con SS, sin embargo cerca del 1.7-4% en los pacientes con SS presentan un diagnóstico de hepatitis autoinmune, mientras la colangitis autoinmune se presenta entre el 5-10% que adicionalmente presenta anticuerpos anti-mitocondriales positivos [60].

4. Pronostico

Aunque la afección glandular es el centro de las manifestaciones clínicas del paciente con SS, cerca del 30% presenta MEG en el momento del diagnóstico de la enfermedad [10].

En relación a las MEG, los factores pronósticos que mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación a su desarrollo fueron; vasculitis, la presencia de gammagrafía parotídea III/IV y la disminución de los valores de la fracción C4 del complemento en el momento del diagnóstico del SS primario. Por tanto, la presentación inicial del SS primario puede considerarse un factor determinante para predecir la evolución y el pronóstico de la enfermedad [10]. Según Skopouli y cols. [60], los pacientes que no presentaban MEG al inicio de la enfermedad (i.e., cerca del 80%) tenían pocas probabilidades de presentarlas durante el seguimiento

Con excepción de la importante incidencia de LNH, los pacientes presentan un deterioro clínico leve, con baja prevalencia de compromiso sistémico, siendo las tasas de mortalidad levemente superiores en los estudios de comparación con la población de referencia. Este incremento se relaciona con la mayor prevalencia de enfermedad linfoproliferativa. Esta causa de mortalidad también contrasta con la evidencia de

menores tasas de supervivencia observada en pacientes con AR, LES y SSc con un incremento en ella debido a la ECV [17]. Se considera que la presencia de comorbilidades por si mismas (i.e., nefritis, enfermedad pulmonar intersticial y neuropatía periférica), así como las consecuencias del tratamiento pueden influenciar la mortalidad en pacientes con SS. Sin embargo a la fecha no existe información respecto al impacto de estos factores en el riesgo de mortalidad entre los pacientes con SS [61,62].

En relación a los pacientes con mayor incidencia de linfoma y por ende de mayor mortalidad, se han descrito múltiples factores de riesgo. En una cohorte griega, a diez años de seguimiento, se identificaron la presencia de purpura palpable y niveles bajos de C4 se asociaban principalmente a la presencia enfermedad linfoproliferativa[63]. La formación de LNH es muy frecuente, la descripción histológica más frecuente es el linfoma asociado a mucosas (MALT) en el 59%, seguido por el linfoma de zona marginal en el 15% y linfomas de células de grandes difuso 15% [64].

Se ha descrito desde hace varios años que los pacientes con SS presentan mayor prevalencia de linfomas a diferencia de los paciente con síndrome sicca no asociado a SS, haciendo importante la posibilidad de un seguimiento ms estrecho [65]. La

presencia de enfermedad linfoproliferativa es variable según los estudios reportados. El riesgo de mortalidad calculado en el estudio de Ionnadis y cols. [1], fue del 3.6% a cinco años y 10.5% a 10 años, y el riesgo de desarrollo de un desorden linfoproliferativo fue calculado en 2.9% a cinco años y 4.8% a 10 años. El grupo de Solans-Laqué calculó el riesgo de linfoma en 3.4 en los primeros 5 años y en 9.8 e los siguientes 15 años [64]. En los Estados Unidos se ha registrado la incidencia anual de 5.1/100.000 individuos con un incremento relacionado con la edad (i.e., 18-44 años 1.8/100.000 y >75 años 10.7/100.000) [11]. El incremento relacionado con la aparición de linfoma en pacientes con LNH es de 16 veces el riesgo poblacional y este riesgo incrementa con el tiempo [65].

Un factor determinante en la dificultad de la valoración de la mortalidad es la subestimación del riesgo de desórdenes linfoproliferativos dada la irregularidad en el seguimiento de los pacientes con SS, sin síntomas mayores. Así mismo la población de SS que busca valoración por personal de la salud pueden tener una actividad de su enfermedad diferente de los pacientes que pueden continuar con sus actividades de la vida diaria sin un diagnóstico confirmatorio [63].

Dentro de varios factores de riesgo relacionados, tales como anemia, linfopenia, purpura, parotidomegalia, leucopenia e hipergamaglobulinemia, solo los niveles bajos de complemento al momento del diagnóstico fueron predictores independientes del

desarrollo prematuro de LNH y de mayor mortalidad [65]. De forma especial se ha relatado el papel que tiene el antecedente de purpura y bajo niveles de C4 siendo son indicativos de mayor riesgo en relación con el 80% de los otros paciente en la categoría de bajo riesgo [65]. El determinar la presencia de hipocomplementemia especialmente la fracción C4 se ha relacionado en el SS con manifestaciones más severas; en una población de SS española se relacionó con neuropatía periférica, vasculitis cutánea, factor reumatoide (FR) positivo, crioglobulinas y linfoma. Así mismo se relacionó con una menor probabilidad de sobrevida (i.e., con cualquier tipo de hipocomplementemia) al ingreso del seguimiento [65]. También es interesante anotar que los paciente con SS con bajos niveles de C4 tenían una menor frecuencia de hipocomplementemia en relación a pacientes con SS relacionado con virus de la hepatitis C (HVC) (24% vs. 76%) [65]. Hasta el momento se ha demostrado que la incidencia de linfoma en los pacientes con SS no tiene ninguna relación con la disminución de los niveles de inmunoglobulina IgG o IgM[66].

No todas las formas de presentación de linfoma se relacionan con los mismos efectos en relación a pronóstico. Dentro del grupo de linfomas asociados al SS los linfomas tipo MALT se presentaron en pacientes con una edad promedio mayor así como mayor duración de la enfermedad. Sin embargo este grupo se relacionó con mayor porcentaje

de ausencia de recaídas a cinco años así como mayores tasas de supervivencia. Por otro lado, se suelen presentar recurrencias con transformación de alto grado en regiones corporales fuera de cabeza y cuello [65].

En relación al compromiso renal se ha identificado en el 4.9% de los pacientes con SS. Estos pacientes presentan una tasa de supervivencia del 85% a cinco años. El haber presentado glomerulonefritis como tipo de compromiso renal en lugar de nefritis intersticial se asoció con disminución en la supervivencia y a su vez, tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma [67].

Se ha establecido que los pacientes con SS hasta un 75% pueden presentar algún grado de compromiso pulmonar con patrón de neumonía no específica, neumonía intersticial usual y neumonía linfocítica intersticial [68]. El compromiso pulmonar en Noruega se ha determinado en 22-27% de los pacientes, de estos, el 23% presentan alteraciones en la tomografía de tórax mientras solo el 16% presentó alguna alteración en las pruebas de función pulmonar [66]. Según Nannini y cols. [3], los pacientes con compromiso pulmonar intersticial difuso presentaron una peor supervivencia, siendo esta la enfermedad pulmonar más prevalente en el 53% de los casos. De igual forma Chen y cols. [69] en Taiwán determinó que el deterioro de las pruebas de función pulmonar, así como el puntaje dado por alteraciones en la arquitectura pulmonar en la TAC se relacionaron con un deterioro en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, este

estudio solo conto con 44 pacientes, y solo se incluyeron pacientes con síntomas respiratorios. Se considera un incremento de 4 veces el riesgo de mortalidad a 10 años en pacientes con compromiso pulmonar en comparación con quienes no lo desarrollan [70].

De forma interesante, la presencia de hipertensión pulmonar es generalmente raro en el SS a diferencia de otras EAI, donde se ha visto relacionada con deterioro funcional, alta morbilidad e incremento de la mortalidad, siendo esta entre el 10 al 15% después del primer año posterior al diagnóstico [71].

Las infecciones de tracto respiratorio desempeñan un papel importante en la historia natural de la enfermedad. La candidiasis oral representa un problema importante. Hasta un 87% presentan esta infección y cerca del 42% pueden tener una infección por dos especies de *Candida*spp. Respecto a la infección por *M. tuberculosis*, se ha establecido que el riesgo es 58% más alto en los paciente con SS comparados con la población general, especialmente la forma de TB pulmonar, siendo más en mayores de 60 años y en corticoterapia con efecto dosis dependiente [72].

Objetivos

General

Analizarla información contenida en la literatura sobre la población con diagnóstico de síndrome de Sjögren y los factores asociados al incremento de la mortalidad.

Específicos

1. Reportar de forma sistemática toda la evidencia empírica, publicada o no, que cumpla los criterios de búsqueda y elegibilidad sobre factores asociados al incremento de la mortalidad o disminución en la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren.
2. Determinar la información contenida en la literatura sobre la población con diagnóstico de síndrome de Sjögren y los factores asociados a la disminución en la sobrevida de los pacientes.
3. Evaluar qué recomendaciones que se deben tener en cuenta en la práctica clínica en el abordaje diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en pacientes con SS.

4. Reportar los hallazgos descritos sobre la mortalidad y los factores asociados, por medio de una revisión sistemática de la literatura.
5. Evaluar la calidad metodológica de cada uno de los estudios para obtener resultados y conclusiones globales de la técnica.
6. Identificar necesidades de investigación ulterior respecto a la sobrevida de los pacientes con SS.

Metodología

Diseño

Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura.

Metodología: De acuerdo a las guías PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [73] la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se realizó una búsqueda exhaustiva de todos los estudios publicados en las bases de datos electrónicas preestablecidas, (i.e., PubMed, Biblioteca virtual en salud (BVS), SciELO); sin restricción de fecha y con restricción a estudios realizados en idioma inglés y español, con población humana y en población adulta.

Formulación de hipótesis del estudio

Hipótesis Nula

La mortalidad en el síndrome de Sjögren no se encuentra relacionada con factores genéticos, clínicos o paraclínicos propios de la patología

Hipótesis Alterna

La mortalidad en el síndrome de Sjögren se encuentra relacionada con factores genéticos, clínicos o paraclínicos propios de la enfermedad

Criterios de inclusión y exclusión

Tipos de estudios:

Ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados en Fase III en adelante, estudios de cohortes, estudios corte transversal, estudios de casos y controles, que analizaran factores asociados al incremento de la mortalidad o disminución en la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de SS.

Tipos de participantes:

Estudios que incluyan pacientes adultos mayores de 18 años con diagnósticos de SS independientemente de los criterios de clasificación o diagnóstico utilizados, incluyendo pacientes con evidencia de poliautoinmunidad (i.e., presencia de 2 EAI presentes en el mismo participante) o síndrome autoinmune múltiple (i.e., presencia de 3 o más EAI en el mismo participante).

Tipos de intervenciones:

Estudios en los cuales se analizaran factores asociados al incremento de la mortalidad o disminución en la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de SS.

Medidas de resultado:

Desenlace Primario: Factores asociados con mortalidad o sobrevida en población con diagnóstico de SS.

Otras consideraciones:

Se realizó restricción de idioma a inglés y español, sin límite en la fecha en la búsqueda.

Criterios de exclusión

- Aquellos estudios que cumplían los criterios de inclusión, pero cuya información de datos sea era insuficiente.
- Inclusión de menos de 5 participantes (i.e., reporte o series de casos).
- Estudios duplicados.
- Estudios con un puntaje en el OCEBM menor de nivel 3 (Figura 1).
- Estudios en modelos animales
- Estudios tipo revisiones sistemáticas y meta-análisis (i.e., se tuvieron en cuenta para revisar la bibliografía como método manual).

Figura 1. Criterios para evaluación del OCEBM

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or 'poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

Fuentes de información

Los estudios se identificaron por medio de bases de datos electrónicas. La búsqueda se realizó en PubMed (hasta abril de 2015), BVS (hasta abril de 2015), Scielo (hasta abril de 2015). Adicionalmente se realizó una búsqueda manual de los artículos relevantes en las listas de referencias de los documentos resultantes de la búsqueda.

En caso de no obtener la información suficiente de los estudios, se intentó contactar por correo electrónico a los autores para la verificación o ampliación de datos. De igual forma se contactaron a autores cuando el artículo no se encontraba en texto completo disponible en ninguna de las bases de datos. Una vez obtenida la búsqueda se hizo una selección por medio de EndNote para el análisis de duplicados y una segunda selección manual para evaluar duplicados duplicaciones omitidas previamente y verificar referencias.

Terminos de búsqueda

MeSH:

- "Sjogren'sSyndrome"

- "Mortality"
- "Survival"
- "Fatal Outcome"
- "Mortality, Premature"
- "Hospital Mortality"
- "Prognosis"
- "Survival Analysis"
- "Survival Rate"
- "Kaplan-Meier Estimate"
- "Hospital Mortality"

DeCS:

- Síndrome de Sjogren / Sjogren's Syndrome / Síndrome de Sjögren
- Mortalidade/ mortality / mortalidad

- Prognóstico / Prognosis / Pronóstico
- Fatal Outcome / Resultado Fatal / Evolução Fatal
- Mortality, Premature / Mortalidad Prematura / Mortalidade Prematura
- Hospital Mortality / Mortalidad Hospitalaria / Mortalidade Hospitalar
- Survival Analysis / Análisis de Supervivencia / Análise de Sobrevida
- Kaplan-Meier Estimate / Estimación de Kaplan-Meier / Estimativa de Kaplan-Meier
- Survival Rate / Tasa de Supervivencia / Taxa de Sobrevida
- Kaplan-Meier Estimate / Estimación de Kaplan-Meier / Estimativa de Kaplan-Meier

Key words/Palabras claves:

- Sjogren's Syndrome
- Kaplan-Meier Estimate
- Survival Rate

- Survival Analysis
- Hospital Mortality
- Mortality, Premature
- Fatal Outcome
- Prognosis
- Survival
- Mortality

Técnicas de recolección

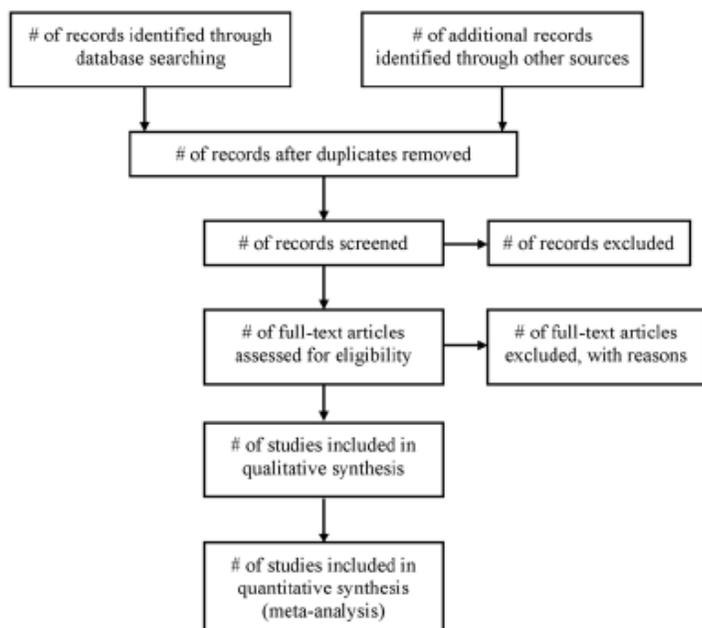
Selección de estudios

Se escogieron todos los estudios relevantes basados en una preselección por medio del título del estudio y el resumen (abstract) del mismo. En caso de dudas, se amplió la revisión al artículo completo. Para los estudios excluidos, estos fueron revisados por las tres investigadoras previo a la exclusión para llegar a consenso y disminuir sesgos. Una vez preseleccionados los estudios se revisaron de forma detallada verificando el cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos. En caso de desacuerdos estos fueron resueltos por consenso.

Diagrama de manejo de información

Se presentaran los estudios de acuerdo al diagrama establecido en las guías PRISMA [73] (Figura 2).

Figura 2. Diagrama de árbol para presentación de resultados



Tomado de las guías PRISMA [73].

Proceso de recolección de datos

Se realizó una extracción de datos por medio de una hoja de recolección de datos. El autor revisor extrajo los datos de los estudios incluidos y un segundo autor realizó una revisión de los datos extraídos de forma independiente y sin comentarlos con el primer autor (i.e., para así disminuir sesgos). Las diferencias de extracción fueron resueltas por discusión entre los revisores y en caso de no ser posible la resolución, un tercer autor decidió.

Los siguientes datos fueron extraídos de los estudios:

- Autor principal
- Año
- País
- Tipo de estudio
- Nivel de evidencia OCMBE
- Tamaño de la muestra
- Tiempo de seguimiento

Descripción de la población

- Edad
- Género F:M
- Criterios diagnósticos
- Duración de la enfermedad
- Razón estandarizada de mortalidad
- Mortalidad
- Tasa de supervivencia
- Enfermedades autoinmunes asociadas

Causas de mortalidad

- Relacionado con SS
- Compromiso neoplásico

- Compromiso pulmonar
- Compromiso por ECV
- Compromiso infeccioso
- Otras causas

Factores asociados

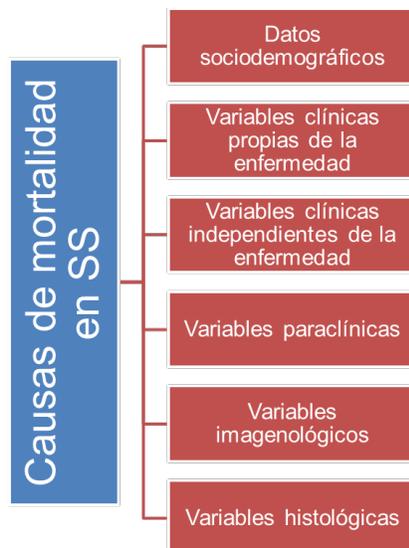
- Clínicos
- Laboratorio
- Histológicos

Observaciones

Variables

Se clasificaron las variables de acuerdo a sus características operacionales (tabla 1) y de la misma forma de determinaron aquellas variables dependientes, independientes y de confusión, así como las posibles interacciones que pudiesen tener entre ellas. (Figura 3)

Figura 3. Diagrama de variables



Variables dependientes

- Causas de mortalidad en SS

Variables independientes

- Datos sociodemográficos
- Variables clínicas propias de la enfermedad
- Variables clínicas independientes de la enfermedad
- Variables paraclínicas
- Variables imagenológicos
- Variables histológicas

Variables de confusión

- Diferentes tipos de clasificación del SS

- Número total de pacientes incluidos en cada estudio
- Heterogeneidad en la ancestría
- Heterogeneidad en las edades de inclusión

Evaluación de calidad

Una vez seleccionados los estudios, se recuperaron estos en texto completo. Dos evaluadores realizaron de manera independiente la lectura de cada artículo para la evaluación de calidad. La calidad y fuerza de evidencia científica soportando relación entre la mortalidad en el SS y las variables identificadas en la literatura se evaluó por medio de los criterios de OCEBM [74].

Tabla 1.Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO VARIABLE	CATEGORIZACION	DEFINICION
Referencia	Cuantitativa (Numérica continua)	Número	Número de referencia del artículo
Autor	Cualitativa (Nominal)	Apellido Inicial y letra inicial de nombre	Nombre del autor principal
Año	Cuantitativa (Numérica continua)	Año	Año de publicación
País	Cualitativa (Nominal)	Apellido Inicial y letra inicial de nombre	Nombre del autor principal
Tipo de Estudio	Cualitativa (Nominal)	1. Casos y controles 2. Cohorte	Tipo de estudio realizado

		3. Ensayo clínico	
		4. Corte transversal	
Nivel de evidencia	Cualitativa (Ordinal)	1. Nivel 1 2. Nivel 2 3. Nivel 3 4. Nivel 4 5. Nivel 5	Nivel de evidencia de acuerdo al OCEBM 2011
Tamaño de la muestra	Cuantitativa (Numérica continua)	Número	Número total de participantes en el estudio
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa (Numérica continua)	Número	Número total de meses del tiempo de seguimiento durante el estudio
Edad	Cuantitativa (Numérica continua)	Número	Edad promedio de los participantes al ingreso al estudio, en media o

			mediana según se reporte en el estudio
Genero	Cuantitativa (Numérica continua)	Número	Porcentaje total de mujeres y hombres incluidos en el estudio
Criterio diagnostico	Cualitativa (Nominal)	1. Criterios de clasificación AECG 2012 <hr/> 2. Criterios de clasificación ACR 2002 <hr/> 3. Criterio de clasificación europeos de 1993 <hr/> 4. A criterio del investigador	Criterios de clasificación usados para la inclusión de los pacientes al estudio
Duración de la enfermedad	Cuantitativa (Numérica continua)	Número	Duración promedio de la enfermedad al ingreso al estudio, en media o mediana según se reporte

				en el estudio
Razón estandarizada de mortalidad	Cuantitativa (Numérica continua)	Número		Relación entre el número observado y esperado de muertes de una enfermedad,
Enfermedades autoinmunes asociadas	Cualitativa (Nominal)	1. LES <hr/> 2. AITD <hr/> 3. AR <hr/> 4. SAF <hr/> 5. EM <hr/> 6. SSc <hr/> 7. Guillain Barre <hr/> 8. Diabetes tipo I <hr/> 9. Enfermedad de Addison		Enfermedades autoinmunes asociadas según lo registrado en los estudios incluidos

10. Psoriasis

11. Pénfigo

12. Vitíligo

13. Enfermedad inflamatoria
intestinal

14. Anemia perniciosa

15. Vasculitis

16. HAI

17. PTI

18. Miastenia gravis

19. No poliautoinmunidad

Mortalidad

Cuantitativa
(Numérica continua)

Número

Número de muertes sobre
el total de la población y su
respectivo porcentaje

Tasa de supervivencia

Cuantitativa
(Numérica continua)

Número

Número de sobrevivientes
sobre el total de la

				población y su respectivo porcentaje
Compromiso hematológico/ neoplásico	Cualitativa (Nominal)	<ul style="list-style-type: none"> 1. Anemia hemolítica <hr/> 2. Trombocitopenia <hr/> 3. Linfoma No Hodgkin no clasificado <hr/> 4. Linfoma tipo MALT <hr/> 5. Linfoma difuso de células B grandes <hr/> 6. Linfoma folicular <hr/> 7. Leucemia linfocítica crónica <hr/> 8. Linfoma de células del manto <hr/> 9. Linfoma nodal de zona marginal de células B 	Descripción del diagnóstico de alteración hematológica o neoplásica asociada a mortalidad	

10. Linfoma esplénico de zona marginal de células B

11. Linfoma de Burkitt

12. Linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenstrom)

13. Leucemia de células peludas

14. Linfoma/leucemia linfoblástico de células T precursoras

15. Linfoma periférico de células T

Compromiso pulmonar

Cualitativa
(Nominal)

1. Enfermedad pulmonar difusa Descripción del diagnóstico de alteración pulmonar

2. Enfermedad pulmonar asociada a mortalidad

			obstructiva	
			3. Bronquiolitis	
Compromiso cardiovascular	enfermedad	Cualitativa (Nominal)	1. Infarto agudo de miocardio 2. Enfermedad arterial periférica 3. Trombosis venosa 4. Accidente cerebrovascular 5. Hipertensión arterial 6. Enfermedad coronaria	Descripción del diagnóstico de alteración cardiovascular asociada a mortalidad
Compromiso Infeccioso		Cualitativa (Nominal)	1. Neumonía 2. Sepsis	Descripción del diagnóstico infeccioso asociado a mortalidad
Otro compromiso		Cualitativa (Nominal)	1. Compromiso cutáneo (vasculitis) 2. Compromiso neuropático 3. Compromiso renal	Descripción del diagnóstico de alteración de otro compromiso asociada a mortalidad

		4. Compromiso gastrointestinal	
Clínicos	Cualitativa (Nominal)	1. Parotidomegalia <hr/> 2. Purpura palpable <hr/> 3. Linfadenopatía <hr/> 4. Compromiso sistémico (ESSDAI) <hr/> 5. Esplenomegalia <hr/> 6. Úlceras cutáneas <hr/> 7. Compromiso de nervios periféricos <hr/> 8. Poliartritis <hr/> 9. Género masculino <hr/> 10. Manifestaciones extra-glandulares	Variables clínicas asociadas a mortalidad
Laboratorio		1. Hipocomplementemia	Variables de laboratorio

		(bajos niveles de C4 y/o C3 asociadas a mortalidad
		2. Citopenias
		3. Seropositividad (anti-Ro, anti-La, ANA, FR y crioglobulinas)
		4. Gamapatia monoclonal
		5. Crioglobulinemia II
		6. Hipogamaglobulinemia
		7. Hipovitaminosis D
Histológicos	Cualitativa (Nominal)	1. Intenso infiltrado en glándula salivar asociadas a mortalidad
		2. Expansión clonal de células B en glándula salivar
		3. Compromiso severo de glándulas exocrinas

ACR: American College of Rheumatology; AECG: American-European consensus group; ANA: Anticuerpos antinucleares;

AITD: Enfermedad tiroidea autoinmune; AR: Artritis reumatoide; EM: Esclerosis múltiple; ESSDAI: EULAR

Sjogren'ssyndromediseaseactivityindex; FR: Factor reumatoide; HAI: Hepatitis autoinmune; LES: Lupus eritematoso sistémic; MALT: Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa; OCEBM: Del inglés, Oxford Center forEvidence-Bases Medicine; PTI: Púrpura trombocitopénica autoinmune; SAF: Síndrome antifosfolipídico; SSc: Esclerosis sistémica.

Sesgos

Riesgo de sesgo en los estudios individuales:

Se realizó un ejercicio preliminar entre los revisores y su tutor para determinar la aplicabilidad y factibilidad de las tablas usadas en el estudio. Para determinar la validez de los estudios, los revisores trabajaron de manera independiente y determinaron las calificaciones de las tablas de esta forma.

 Sesgo de Publicación:

Para la eliminación de este sesgo se realizó la búsqueda en bases de datos de literatura gris y también se incluyeron aquellos estudios no publicados en las bases de datos electrónicas.

 Sesgo de Lenguaje:

Se realizaron exclusiones de los artículos por idioma, aquellos en otro idioma no fueron traducidos.

Plan de análisis

Dada la heterogeneidad de los estudios evaluados, se consideró que no cumple con los criterios necesarios para meta-analizar. Se realizó un análisis descriptivo y se interpretaron los resultados de acuerdo a este, casi por cada variable de la extracción de datos.

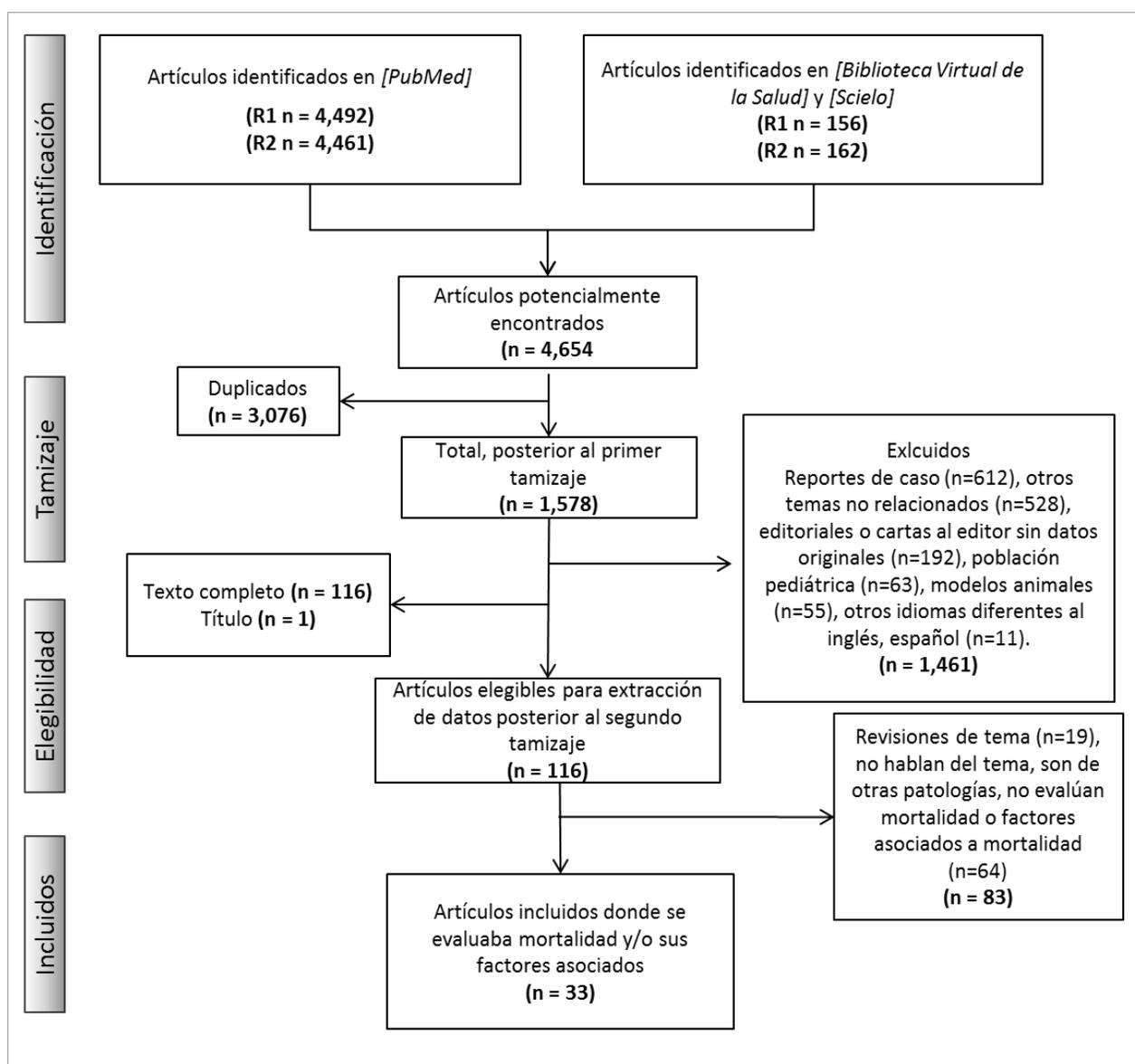
Aspectos Éticos

Dado que la presente investigación se encuentra catalogada dentro del Artículo 11 (resolución 8430 de 1993) como “investigación sin riesgo”, se considera que no es necesario presentar el presente estudio ante el comité de ética médica así como tampoco la firma de consentimiento informado, pues se revisaron estudios clínicos ya publicados más no información particular de pacientes, y por lo tanto no se pondrá en riesgo a alguno de ellos. De igual manera se preservarán con exactitud los datos de los resultados obtenidos, siguiendo los principios reconocidos científicamente. Dado que el presente trabajo será presentado como tesis de grado, está sujeta a aprobación por el comité de tesis del Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario y la Universidad del CES, adicionalmente su publicación como tesis de grado y la de sus resultados está sujeta a las normas para publicación de Tesis de las Universidades.

Resultados

Por medio de la estrategia búsqueda planteada, se encontraron un total 4,654 artículos en las bases de datos (i.e., PubMed, SciELO y BVS), tomando el mayor número encontrado por cada revisor en cada base. De estos, 3,076 estudios correspondían a duplicados, realizando una revisión del título y resumen en 1,578 artículos. Posterior a esta revisión, 1,461 estudios fueron descartados debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. Estos correspondían a revisiones narrativas, reportes de caso, series de casos, cartas al editor, estudios animales, artículos en los que no se evaluaba específicamente la mortalidad en pacientes con SS o estudios en los que evaluaban la mortalidad en múltiples enfermedades autoinmunes (Figura 4). Dada la heterogeneidad de los estudios evaluados, se consideró que no cumple con los criterios necesarios para meta-analizar. Se realizó un análisis descriptivo y se interpretaron los resultados de acuerdo a este, casi por cada variable de la extracción de datos.

Figura 4. Flujograma de la presente revisión sistemática de la literatura



Al final, un total de 117 artículos fueron evaluados en su totalidad: hubo 116 artículos en texto completo y 1 artículo en el que se realizó la revisión detallada y extracción de datos a partir del resumen. Dentro de los estudios evaluados para la elegibilidad, se excluyeron 19 al tratarse de revisiones narrativas del tema y 64 artículos en los que no se mencionaba la tasa de mortalidad ni factores asociados con mortalidad en pacientes con SS. Asimismo, en el caso de encontrar más de un artículo del mismo autor y/o grupo de investigación, se seleccionaba el estudio que presentara la información más completa y se pudiera extraer los datos de la manera correcta. Las referencias de los artículos que parecían relevantes para la revisión sistemática se seleccionaron e incluyeron a través de búsqueda manual.

Por último, 33 artículos [1,3,4,7,9,33,60,62–67,69,72,75–92] fueron seleccionados, los cuales contenían datos interpretables y cumplieron con los criterios de elegibilidad. De los artículos seleccionados, 22 correspondieron a estudios de cohorte [1,3,4,9,60,62–67,75,77,78,80–82,86–89,91], 10 estudios de prevalencia analítica [7,33,69,72,76,83–85,90,92] y, 1 estudio de casos y controles [79]. En cuanto a la distribución geográfica de los artículos, 21 estudios fueron realizados en Europa (8 en España, 6 en Grecia, y 1 en Bulgaria, Finlandia, Francia, Hungría, Noruega, Países Bajos y Suecia) [1,4,7,60,62–67,75–80,88–92], 5 en Asia (2 en Japón, 2 en Taiwán y 1 en China) [9,33,69,83,85], 4 en el Reino Unido [72,81,82,86] y 3 en Estados Unidos [3,84,87]. La

tabla de extracción de datos en la que se encuentran la totalidad de las variables evaluadas se encuentra en el anexo 1.

Características clínicas

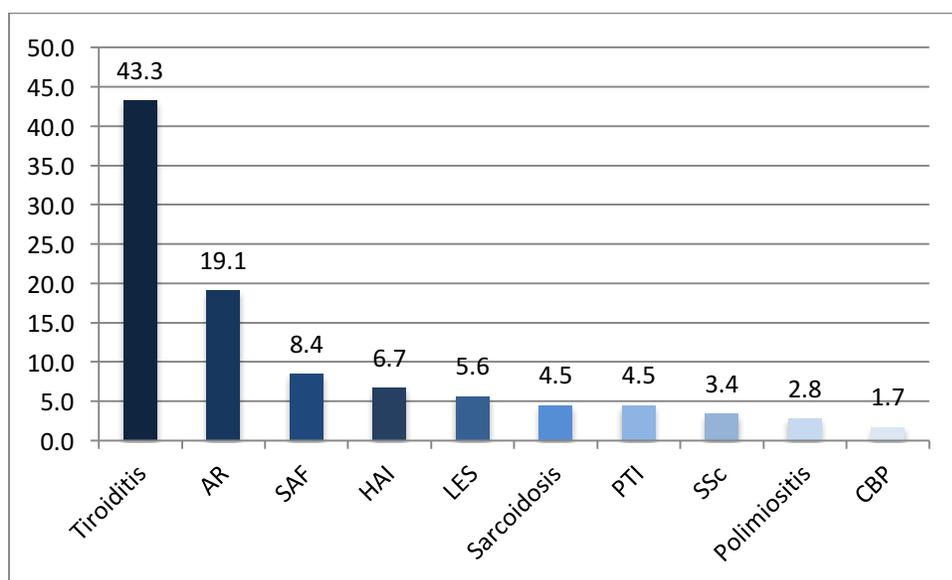
La población incluyó un total de 11,273 sujetos. La mayoría de sujetos eran del género femenino, con una razón mujer hombre desde 4:1 hasta 33:1. En general, la edad de los sujetos se encontró entre 40 y 60 años; sin embargo, hubo 5 estudios [65,66,70,83,87] donde la medida de tendencia central (media o mediana) se reportó por encima de los 60 años. Por lo tanto, la población estuvo constituida en gran proporción por mujeres perimenopáusicas, lo cual se encuentra en concordancia con las variables demográficas de los pacientes con SS descritas en la literatura mundial.

Hubo una alta heterogeneidad en el seguimiento de los pacientes de estudio, variando desde meses hasta años, sin lograr encontrar una base en común entre las distintas publicaciones. De forma similar, hubo variación en la duración de la enfermedad reportada en los estudios, encontrándose la mayoría entre 4-12 años. En cuanto a la clasificación de SS, en 21 artículos se utilizó la clasificación de AECC 2002 [1,3,4,7,33,65,67,70,72,75–79,83,85,88–92], en 5 los de EULAR 1993 [62,64,80,82], en 2 los de Fox 1986 [81,86] y en 5 estudios definieron en la metodología los criterios utilizados para clasificar a los pacientes con SS (en general, incluía variables clínicas y

de laboratorio; en un caso, se utilizaron los registros en las historias clínicas) [9,60,63,84,87]. La gran proporción de estudios que aplicaron los criterios de clasificación de AECC 2002 es compatible con el año de publicación de los estudios, la mayoría publicados después del 2001; llama la atención, que en ninguno de los estudios recientes se utilizaron los criterios publicados de SICCA/ACR en 2012.

En 6 estudios se evaluó la proporción de pacientes que presentaron poliautoinmunidad[4,7,72,84,87,88]. Se identificaron un total de 253 pacientes que presentaron dos o más EAI claramente identificables. Tomando la totalidad de la población (i.e., 11,273 pacientes), la poliautoinmunidad estuvo presente en el 2.2% de la población; sin embargo, teniendo en cuenta la población de los estudios donde se evaluó esta variable (i.e., 1,375 pacientes), la frecuencia sube hasta el 18.4%. La AITD y la AR constituyeron las principales enfermedades autoinmunes que coexistieron en pacientes con SS; en un estudio no se discriminaron numéricamente las EAI diagnosticadas. En la Figura 5, se encuentran descritas la frecuencia de las EAI.

Figura 5. Poliautoinmunidad en pacientes con SS*



Frecuencia de las principales EAI que coexistieron en pacientes con SS.

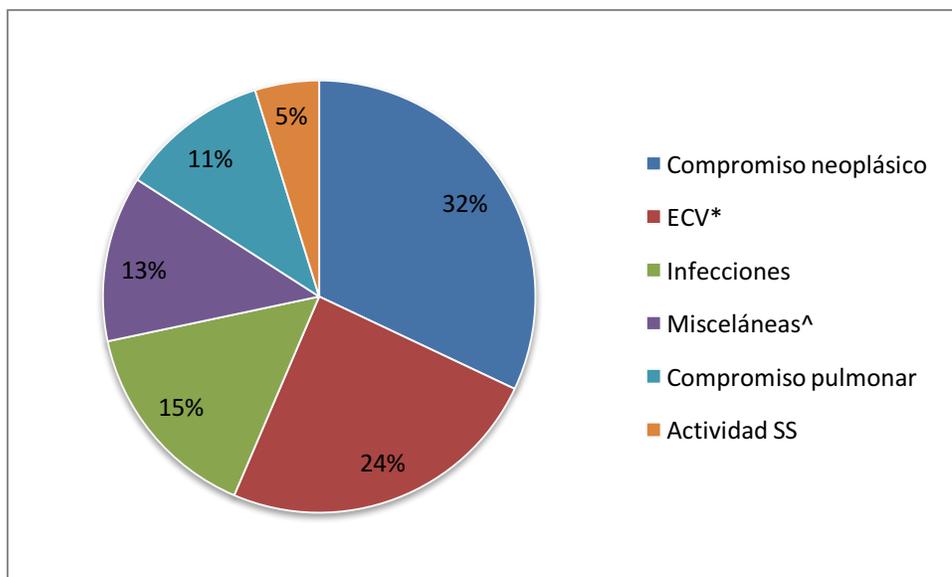
AR: Artritis reumatoide; SAF: Síndrome antifosfolipidico; HAI: Hepatitis autoinmune;
LES: Lupus eritematoso sistémico; PTI: Púrpura trombocitopénica autoinmune; SSc:
Esclerosis sistémica; CBP: Cirrosis biliar primaria.

*Se excluyó de los cálculos el estudio de Abrol y cols. [72], dado que no discriminaba numéricamente las principales EAI.

Mortalidad

La tasa de mortalidad descrita en los diferentes estudios osciló entre el 1.2% a 30.3%. Tomando valores absolutos, se reportaron un total de 703 muertes entre todas las publicaciones; utilizando la población total, la tasa de mortalidad calculada es del 6.2%. Las principales causas de mortalidad descritas fueron: neoplasias, compromiso pulmonar, infecciones y enfermedad cardiovascular (Figura 6).

Figura 6. Principales causas de mortalidad en pacientes con SS



*ECV: Enfermedad cardiovascular definida como la presencia de al menos una de las siguientes: Enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosas y arteriales.

^Causas misceláneas incluyen vasculitis, compromiso renal y gastrointestinal, entre otros.

En cuanto a la razón estandarizada de mortalidad (SMR), únicamente fue reportada en 11 estudios [1,3,4,9,48,62,65,75,77,91]. La SMR descrita varió entre 0.9 y 2.0; en un estudio la SMR reportada fue de 4.66 (Tabla 2).

Tabla 2. Razón estandarizada de mortalidad (SMR)

Ref	Autor principal	Año	País	Tipo de estudio	Razón estandarizada de mortalidad (SMR)	IC 95%
[75]	Alamanos Y, y cols..	2006	Grecia	Cohorte	1.02	0.4-2.0
[77]	Brito-Zeron P y cols.	2014	España	Cohorte	4.66	3.85-5.60
[4]	Horvath I, y cols.	2014	Hungría	Cohorte	1.32	NR
[1]	Ioannidis	2002	Grecia	Cohorte	1.15	0.86-

	JP, y cols.					1.73
[3]	Nannini C, 2013 y cols.l.	EUA	Cohorte	0.92		0.57- 1.41
[65]	Pertovaara 2001 M, y cols..	Finlandia	Cohorte	1.20		NR
[48]	Skopouli 2000 F, et al. y cols.	Grecia	Cohorte	2.07		1.03- 3.71
[91]	Theander 2004 E, y cols.	Suecia	Cohorte	1.17		0.81- 1.63
[62]	Voulgarelis 2012 M, y cols.	Grecia	Cohorte	1.08		0.79- 1.45
[9]	Weng MY, 2011 y cols.	Taiwan	Cohorte	1.12		0.86- 1.43

EUA: Estados Unidos de América; NR: no reportada; IC: intervalo de confianza.

La tasa de supervivencia reportada en 8 estudios se encuentra en la Tabla 3 [1,64,66,67,75,77,83,85]. Adicionalmente, en los estudios de Brito-Zeron y cols. [78,79], se identificó que al menos la presencia de dos de los factores predictivos (i.e., cintigrafía de la parótida alterada, vasculitis, hipocomplementemia y crioglobulinemia) y la presencia de gamapatía monoclonal disminuía la tasa de supervivencia en su cohorte de pacientes con SS. Similarmente, en el estudio de Chen y cols. [69], se identificó que la presencia de un volumen espiratorio forzado del primer segundo

(VEF1) y una capacidad vital forzada (CVF) disminuidos, así como altas puntuaciones en el tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) para fibrosis pulmonar se asoció con menor tasa de supervivencia.

Tabla 3. Tasa de supervivencia en pacientes con SS

Ref	Autor principal	Tasa de supervivencia 5 años (%)	Tasa de supervivencia 10 años (%)
[75]	Alamanos Y, y cols.	96.6	92.8
[77]	Brito-Zeron P, y cols.l.	96	90
[83]	Enomoto Y, y cols.	87.3*	NR
[67]	Goules AV, y cols.	85^	0.86-1.73
[1]	Ioannidis JP, y cols.	96.4	89.5
[85]	Ito I, y cols.	84	NR
[66]	Palm O, y cols.	96	92
[64]	Solans-Laqué R, y cols.	NR	91

*Los pacientes con compromiso pulmonar por SS (i.e., neumonía intersticial no específica o neumonía intersticial usual).

^Paciente con compromiso renal por SS.

Factores Asociados con Mortalidad

Los principales factores asociados con mortalidad en pacientes con SS se encuentran descritos en la Tabla 4.

Dentro de las variables clínicas, se identificaron factores sociodemográficos asociados con mayor mortalidad, tales como la edad mayor de 50 años [72] y el género masculino [77]. Adicionalmente, la presencia de vasculitis clínica y/o púrpura palpable en el examen físico aumentaban el riesgo de mortalidad entre la población [1,4,33,92]. El compromiso neoplásico diagnosticado o sus subrogados al examen físico (i.e., esplenomegalia, linfadenopatías, síntomas B, disfunción hepática) [1,4,33,92] así como el compromiso pulmonar [3,66] se asociaron con mayor riesgo de mortalidad en pacientes con SS.

En cuanto a las variables de laboratorio, la presencia de hipocomplementemia (principalmente de C4) [1,60,77,78,91] y de crioglobulinas[4,77,78] se identificaron en la mayoría de estudios como factores de riesgo para mortalidad. Adicionalmente, se identificó el efecto que tienen los patrones pulmonares descritos en el TACAR, donde aquellos patrones sugestivos de fibrosis pulmonar se asociaron con mayor mortalidad [69,83]. Asimismo, la presencia de fibrosis en los reportes de biopsia pulmonar se asociaron con mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con SS [83].

Tabla 4. Factores asociados con mortalidad en pacientes con SS

Ref	Autor principal	Año	Factor asociado	Medida de asociación	IC 95%	p
<i>Características clínicas</i>						
[72]	Abrol E, y cols	2014	Edad >50 años	AOR 9.6	2.1-42.9	0.003
]			Manifestaciones glandulares	AOR 3.4	1.05-11.2	0.041
			Vasculitis	AOR 10.5	3.05-36.42	<0.001
[78]	Brito-Zeron P, y cols	2007	Compromiso sistémico	HR 4.51	NR	0.022
]			Vasculitis	HR 4.58	NR	0.042
[77]	Brito-Zeron P y cols	2014	Género masculino	HR 2.9	1.69-5.25	<0.001
]						1
[83]	Enomoto Y, y cols	2013	Cada año de edad posterior a biopsia pulmonar	HR 1.24	1.05-1.47	0.01

[4]	Horvath I, y cols	2014	Poliartritis	RR 1.89	1.00-3.28	0.048
			Enfermedad linfoproliferativa	RR 5.17	1.65-16.19	0.005
			Vasculitis	RR 10.72	2.79-41.08	0.001
[1]	Ioannidis JP, y cols	2002	Parotidomegalia	HR 1.99	1.01-1.39	0.047
			Esplenomegalia	HR 7.55	2.54-22.4	<0.001
			Linfadenopatía	HR 2.09	1.04-4.19	0.038
			Púrpura palpable	HR 3.0	1.20-7.49	0.019
[33]	Lin DF, y cols	2010	Hipertensión pulmonar	OR 6.4	2-20.1	<0.05*
			Enfermedad linfoproliferativa	OR 3.2	1.2-86	<0.05*
			Disfunción hepática	OR 4.8	1.7-13.6	<0.05*
[3]	Nannini C, y cols.	2013	Compromiso pulmonar	HR 2.16	0.99-4.74	<0.05*
[66]	Palm O, y cols	2013	Compromiso pulmonar	RR 4.23	1.63-10.1	<0.05*
[92]	Voulgareli s M, y cols	1999	Síntomas B	RR 9.2	NR	0.017
			Diámetro del tumor >7cm	RR 7.7	NR	0.046
<i>Características laboratorio</i>						
[72]	Abrol E, y cols	2010	Anti-RNP	AOR 4.9	2.1-42.9	0.003

] cols	4					
[78 Brito-	200	C4 disminuido	HR 5.47	NR	0.027	
] Zeron P y cols	7	Crioglobulinemia	HR 4.58	NR	0.013	
[77 Brito-	201	Linfopenia	HR 1.63	1.04-2.56	0.034	
] Zeron P, y cols	4	Anti-La	HR 1.51	1.03-2.21	0.034	
		Gamapatia monoclonal	HR 1.82	1.01-3.27	0.047	
		C3 disminuido	HR 1.93	1.05-3.53	0.034	
		C4 disminuido	HR 2.06	1.14-3.71	0.016	
		Crioglobulinemia	HR 2.58	1.59-4.16	<0.00	1
[69 Chen MH, y cols	201 4	Alto puntaje en el TACAR para fibrosis pulmonar	AOR 40.154	2.47-586.99	0.007	
[83 Enomoto Y, y cols	201 3	PaCO2 anormal	HR 1.18	1.02-1.36	0.03	
] Y, y cols		Atenuación vidrio esmerilado TACAR	HR 2.42	1.14-5.12	0.02	
		Anormalidades reticulares TACAR	HR 3.04	1.42-6.50	<0.00	1
[4] Horvath I, y cols	201 4	Crioglobulinemia	RR 2.3	1.04-5.18	0.038	
[1] Ioannidis	200	FR	HR 2.53	1.19-5.36	0.016	

	JP, y cols	2	C4 disminuido		HR 4.39	2.18-8.83	<0.001
[85]	Ito I, y cols	200	PaO2 disminuida		HR 1.26	1.03-1.54	0.02
]		5					
[33]	Lin DF, y cols	201	IgM elevada		OR 5.5	2.1-14.5	<0.05*
]		0					
[89]	Ramos-Casals M, y cols	201	Gammagrafía salivar grado 4		HR 5.33	1.96-14.53	0.001
]		0					
[60]	Skopouli F, y cols	200	C4 disminuido		RR 4.9	1.4-17.2	0.014
]		0					
[91]	Theander E, y cols	200	Complementodisminuido		HR 3.0	1.44-6.29	0.003
]		4	o				
<i>Características histopatológicas</i>							
[83]	Enomoto Y, y cols	201	Fibrosis intersticial		HR 2.61	1.04-6.55	0.04
]		3	Focos fibroblásticos		HR 2.83	1.39-5.76	<0.001
			Fibrosis bronquiolar		HR 3.21	1.31-7.90	0.01
[91]	Theander E, y cols	200	Sialoadenitis focal		HR 2.14	1.07-4.25	0.031
]		4					

IC: Intervalo de confianza; AOR: Odds ratio ajustado; HR: Hazard ratio; RR: Riesgo relativo; NR: No reportado; Anti-RNP: Anticuerpos anti-ribonucleoproteínas; C3: Complemento C3; C4: Complemento C4; TACAR: Tomografía axial computarizada de

alta resolución; PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono; FR: Factor reumatoide;
IgM: Inmunoglobulina M; PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

Discusión

El SS se ha considerado como una patología crónica con un curso benigno, en donde la frecuencia de desarrollo de complicaciones letales es relativamente baja, en comparación con otras EAI como LES o AR [72]. No obstante, debido a los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y el tratamiento inmunosupresor que reciben los pacientes, se ha observado una tasa de mortalidad elevada en SS, aunque sea menor frente a otras EAI [2].

La mortalidad reportada en los diferentes estudios fue entre el 1.2% hasta el 30%. Esta amplia variabilidad en la mortalidad se debe analizar desde la metodología de los estudios. En general, aquellos estudios que reportaron una tasa de mortalidad inferior al 5% tuvieron un tiempo de seguimiento menor a 8 años [1,7,33,60,64,86], lo cual puede sugerir que las complicaciones serias por SS se presentan de manera tardía. Otro factor importante a considerar son las características basales de los pacientes; en las cohortes que reportaron una alta tasa de mortalidad (es decir, superior al 20%), los pacientes con SS presentaban con mayor frecuencia neoplasias hematolinfoides, compromiso pulmonar y/o mayor actividad de la enfermedad (medida por ESSDAI)[69,77,79,83]. Asimismo, el tamaño de la muestra también impactó en la

mortalidad reportada, siendo mayor en los estudios con un número menor de sujetos incluidos para los análisis [69,83,85,87,92].

En cuanto a la SMR, los resultados reportados en las diferentes publicaciones reflejan que los pacientes con SS se mueren más comparados con la población normal. Se debe notar que el aumento en la mortalidad es ligero, reportando SMR entre 1.02 y 2.07 [1,3,4,9,48,62,65,75,77,91]; en sólo un estudio se reportó un SMR por debajo de 1.0 (0.92) [3]. En el estudio de Brito-Zeron y cols. [77], la SMR reportada fue de 4.66, la más alta entre todos los estudios incluidos; de este estudio se debe resaltar el tamaño de la muestra (1,045 pacientes), y el tiempo de seguimiento (mediana de 117 meses), lo cual habla de la rigurosidad metodológica. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes de la cohorte presentaron compromiso extraglandular y un puntaje de ESSDAI similar, aunque no estadísticamente significativo, entre la cohorte completa y aquellos pacientes que fallecieron (5.89 vs. 7.80, $p>0.50$). Es probable que siguiendo una metodología similar a la planteada en este estudio, podamos observar una SMR que difiera de los previamente reportados. Estos resultados indican que los pacientes con SS también presentan un riesgo importante de mortalidad y resalta la importancia de caracterizar aquellos factores que se asocian con este riesgo.

Poliautoinmunidad

La poliautoinmunidad, definida como la presencia de más de una EAI en el mismo paciente, refleja el efecto de un genotipo en diversos fenotipos y ha sido reportada en la mayoría de EAI incluyendo el SS [93]. El síndrome autoinmune múltiple (SAM), que corresponde a los casos cuando tres o más EAI coexisten, representa un espectro de la definición de poliautoinmunidad[93].

La poliautoinmunidad fue reportada hasta en el 18% de los pacientes, teniendo en cuenta la totalidad de los pacientes con SS incluidos en los estudios [4,7,72,84,87,88]. Abrol y cols. [72], reportó que el 49.3% de la cohorte de pacientes con SS desarrollaron una segunda enfermedad autoinmune, y en el 19% presentaron SAM, con un máximo de 4 EAI en el mismo individuo. Las principales características de los pacientes con poliautoinmunidad fueron positividad para anti-Ro y anti-La, y compromiso hematológico.

La principal EAI que coexiste en pacientes con SS es la AITD, identificada hasta en el 43% de los pacientes [4,72]. Esta asociación puede ser explicada considerando SS una epitelitis autoinmune cuyo objetivo es el epitelio polarizado, incluyendo la glándula tiroidea [94]. Aunque esta poliautoinmunidad no se acompañe de un aumento en la

mortalidad, si se debe considerar la pertinencia de pruebas de función tiroidea durante el seguimiento de pacientes con SS.

La AR fue identificada como la segunda poliautoinmunidad más frecuente en pacientes con SS, reportada hasta en el 34% de los casos [4,7,72,84,87,88]. La coexistencia de AR fue identificada en 2 estudios como factor asociado con mayor mortalidad [87,88]. Sin embargo, dado que tanto en la AR como en el SS hay un riesgo elevado de ECV así como de neoplasias hematológicas, no se puede concluir si este efecto sobre la mortalidad se debe a la coexistencia de ambas enfermedades o a la historia natural de los pacientes con AR.

Actividad Sistémica del Síndrome de Sjögren

Respecto a la causa de mortalidad debido a la actividad sistémica del SS, ha sido poco estudiada. Dentro de esta revisión se hallaron 2 artículos [83,90] provenientes de la misma población (i.e., española), con la particularidad que han sido analizados bajo el cumplimiento de 2 sets diferentes de criterios, a saber EULAR 1993 y AECC 2002. En total 1,345 pacientes fueron seguidos, con frecuencias de mortalidad entre el 8-11%. Respecto al compromiso sistémico en el SS fue similar (16.66 vs. 17.14%). Aunque en el 2009, Brito-Zeron y cols. [80], quisieron estudiar el papel de las citopenias en el SS,

especialmente la neutropenia, encontraron que un 30% de los pacientes tenían compromiso sistémico, sin aclarar de manera concreta a que se refieren con éste término.

Estos pacientes usualmente requieren tratamiento con inmunosupresores más potentes, como ciclofosfamida y micofenolato, por lo que los eventos adversos en relación a citopenias deben ser tenidos en cuenta a la hora de prescribirlos (i.e., infecciones). Por lo tanto, se consideró a la neutropenia como un trastorno hematológico frecuente, detectado en un tercio de los pacientes, asociado a su vez con hipocomplementemia y positividad para el FR, anti-Ro y anti-La y de la cual se debe pensar, cuando esté presente como causa de mortalidad en estos pacientes, las infecciones y compromiso sistémico del SS.

Para el 2010, el EULAR, desarrollo el índice de actividad del SS (ESSDAI, por sus siglas en inglés, European Sjögren syndrome disease activity index) [77] para homogenizar y hacer de una forma más objetiva el compromiso sistémico del SS. Brito-Zeron y cols. [77], evaluaron la asociación de la calificación de este índice al diagnóstico del SS y la sobrevida de estos pacientes. Con esto se identificaron marcadores de pobre pronóstico para identificar aquellos pacientes que requieren seguimiento más cercano, tales como el género masculino, puntuación del ESSDAI \geq 14 al diagnóstico y puntuaciones sostenidamente altas del mismo índice,

especialmente en el dominio biológico y constitucional. Así mismo, y fuertemente relacionado con el hecho que el SS es una patología sistémica, se encontraron asociadas ciertas variables paraclínicas, que se han repetido a lo largo de esta búsqueda como marcadores de mortalidad, a saber, más de una alteración: linfopenia (HR: 1.63, 95%IC 1.04-2.56, p=0.034), anti-La (HR: 1.51, 95%IC 1.03-2.21, p=0.034), gamapatía monoclonal (HR: 1.81, 95%IC 1.01-3.27, p=0.047), C3 bajo (HR: 1.93, 95%IC 1.05-3.53, p=0.034), C4 bajo (HR: 2.06, 95%IC 1.14-3.71, p=0.016), y/o crioglobulinemia (HR: 2.58, 95%IC 1.59-4.16, p<0.001).

Neoplasias

Respecto a la causa de mortalidad neoplásica, se encontraron 21 artículos [1,4,60,62–67,72,75,77,78,80–82,84,86–88,92], provenientes desde el año 1989 al 2014, con valores generales entre el 19-50%. Sin embargo, estudios con tamaños de muestra menores alcanzan hasta el 100%, elevando los rangos SMR por encima de los de la población general. Solo 5 artículos discriminan, a hematológicas (8-33.3%), y no hematológicas 12-25%, en concordancia con lo encontrado y meta-analizado previamente [10]. Pero en todos los casos se deben analizar estos datos cuidadosamente, debido a los diferentes diseños de estudios y tipo de pacientes incluidos, dado que en este grupo han ingresado pacientes con criterios subjetivos del investigador y criterios clasificatorios desde 1986 hasta los del 2002.

Por ejemplo, Theander y cols[91], en pacientes suecos, no encontraron ningún caso de linfoma en los afectados de SS diagnosticado de acuerdo con los criterios europeos de 1993, pero al aplicar los criterios AECC 2002 el riesgo fue 15,57 veces superior al de la población general. Davidson y cols[82], por su parte (en pacientes ingleses) y Pertovaara y cols[65] (en pacientes finlandeses), aplicando los criterios europeos, encontraron cifras similares (14.4 y 13, respectivamente), mientras que Kauppi y cols[49], en pacientes finlandeses, encontraron un riesgo 8.7 veces superior, aunque no especificaron los criterios utilizados. Recientemente Lazarus y cols[95], aplicando los criterios europeos de 1993, ha descrito un riesgo de 37.5 en pacientes ingleses, es decir, muy similar al que encontraron Kassan y cols[96] en 1978 en población estadounidense. A pesar de estas diferencias, lo cierto es que todos los estudios coinciden en que los pacientes con SS tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma que la población general, con rangos estandarizados de incidencia mucho mayores con respecto a las neoplasias no hematológicas [10]. Llama la atención que ninguno de los artículos previamente reportados en esta área se han realizado en población latinoamericana, generando perspectivas y campos futuros de investigación.

La presencia de manifestaciones extraglandulares en el paciente con SS es posiblemente el factor clínico que se asocia de forma más significativa al desarrollo de

linfoproliferación. Hernández y cols[97], describen que los 4 pacientes que desarrollaron linfoma en una serie de 39 pacientes presentaban manifestaciones extraglandulares. De todas formas, la asociación entre estas manifestaciones (i.e., parotidomegalia, adenopatías y esplenomegalia) y el desarrollo de linfoma debe considerarse independiente de la expresión clínica del SS ya que son datos que se asocian estrechamente a linfoma en pacientes sin EAI como esplenomegalia, adenopatías y parotidomegalia[1,60]. Mucho más significativa es la asociación de una de las manifestaciones extraglandulares más típicas del SS primario, la vasculitis cutánea, con el desarrollo de linfoma [4,84,87].

Aunque en esta revisión, no se encontró asociación con el desarrollo de linfoma y patrones histológicos de glándula salival menor, ésta si ha sido previamente reportado con valores predictivos. Bodeutsch y cols [98] encontraron un alto porcentaje de linfocitos B monoclonales en las glándulas salivales de pacientes con SS respecto a los controles sanos. Además, observaron que el desarrollo de la gamapatía monoclonal o de linfoma ocurría exclusivamente en los pacientes con SS que presentaban una infiltración de linfocitos B monoclonales, definida por la existencia de una razón de cadenas kappa:lambda igual o mayor de 3. Theander y cols[99] observaron que en los pacientes que presentaban sialoadenitis el riesgo de desarrollar un linfoma era 2,14 veces superior al de los pacientes con biopsia salival negativa. Por su parte, los

factores inmunológicos, asociados con el desarrollo de linfoma, en ocasiones con resultados controversiales, son IgM Anti-Ro, Anti-La, hipocomplementemia C3 y C4, crioglobulinas y disminución de linfocitos CD4+[4,60,77,78,91]. Cabe resaltar que aisladamente se encontró que los niveles elevados de B2-microglobulina se asociaron como predictor de desarrollo de linfoma en el estudio de Pertovaara y cols[65].

Compromiso Pulmonar

La prevalencia de enfermedad pulmonar en pacientes con SS varía entre el 9-75% [100]. En parte, esta alta variabilidad en la frecuencia del compromiso pulmonar se debe a las técnicas diagnósticas utilizadas y los criterios de selección de pacientes aplicadas en los distintos estudios [66]. Sin embargo, la mortalidad reportada fue del 11% y en únicamente 2 estudios se asoció el compromiso pulmonar con mayor riesgo de mortalidad [3,66]. Nannini y cols. [3], incluyó un total de 105 pacientes y prospectivamente evaluó la presencia de compromiso pulmonar y mortalidad. Aunque no encontró una SMR mayor comparada con la población general, identificó el compromiso pulmonar como un factor asociado con mortalidad en los pacientes con SS (HR 2.16, 95%IC 0.99-4.74, $p < 0.05$). De forma similar, Palm y cols. [66], realizó sistemáticamente a todos los pacientes incluidos, imágenes pulmonares, y pruebas de función pulmonar, identificando el compromiso pulmonar como una factor asociado con mayor mortalidad.

Adicionalmente, se ha identificado que hasta el 42% de los pacientes con SS, independiente de la sintomatología pulmonar, presentaron algún tipo de compromiso parenquimatoso en los pulmones en la TACAR de tórax [101]. Asimismo, en aquellos estudios en donde se realizaron estudios imagenológicos de pulmón se identificó que el compromiso pulmonar en la TACAR se asociaba con mayor mortalidad [83], resaltando la importancia de estas pruebas en los pacientes con SS, así como el vacío que pudieron tener los otros estudios que no incluyeron dentro de sus variables la realización de estas pruebas.

Enfermedad Cardiovascular

Es bien conocido la asociación de ECV con EAI como AR y LES. Sin embargo, el componente inflamatorio y sistémico del SS no había sido tan llamativo, para considerar que estos pacientes podrían tener mayor mortalidad por ECV. En las últimas décadas se ha reconocido a la aterosclerosis como una patología inflamatoria y con trasfondo autoinmune, asociado a su vez con patologías infecciosas e inflamatorias, caracterizada por alteración en el metabolismo de las lipoproteínas, con activación del sistema inmune, proliferación del músculo liso, engrosamiento de la pared arterial y formación del ateroma. Ambas vías, humoral y celular han sido propuestas para

participar en el inicio y progresión de las lesiones ateromatosas. Por lo anterior, muchos reportes se han enfocado en el componente inmunológico de la aterosclerosis y las vías compartidas con las EAI [15].

Por lo tanto, en estos pacientes se debe reconocer tanto los factores de riesgo tradicionales, como los factores de riesgos no clásicos, propios de la patología para intervenir y disminuir la carga de mortalidad, especialmente dada por accidentes cerebrovasculares, infartos agudos de miocardio, trombosis venosa profunda y arritmias, reportados previamente entre el 5-7.7% [15]. En esta revisión encontramos 16 artículos, desde 1991 al año 2014, que reportan una prevalencia de los diferentes subfenotipos de ECV entre el 9.5% al 55%, dependiendo de las series [1,4,33,60,63,65–67,75,77,80–82,86–88], en países Europeos y de Norte América, una vez con el sesgo de la variabilidad de los criterios clasificatorios entre las diferentes poblaciones.

Se puede considerar la ECV como una manifestación extra-glandular, dada por una crónica, menor pero sostenida inflamación, como lo había demostrado previamente Ramos-Casals y cols. [27][y va en acuerdo con lo reportado por Horvarth y cols. [4], quienes afirman que la presencia de la enfermedad extra-glandular se asocia con mayor mortalidad en pacientes con SS. De hecho, Akyel y cols. [102], encontraron disfunción endotelial en pacientes con SS, aunque su engrosamiento íntima-media

carotídea fue comparable con la del grupo sano control. Por otro lado, cabe comentar, que el incremento de la prevalencia de ECV también puede deberse al grupo que afecta, a saber mujeres post-menopáusicas [43,210]. Vaudo y cols. [16], encontró una alta tasa de aterosclerosis subclínica observada por ultrasonografía carotídea y femoral. Esto puede deberse a un efecto combinado entre la inflamación crónica de la enfermedad y los factores inmunológicos que parecen contribuyen a la disfunción endotelial.

A pesar de los reportes fisiopatológicos, muchos de los artículos encontrados nombran como causa de mortalidad, en ocasiones la principal, a la ECV, pero de una manera aislada, sin correlacionar lo anteriormente expuesto y sin discriminar el subfenotipo propiamente dicho [1,4,33,60,63,65–67,75,77,80–82,86–88]. Por su parte, Davidson y cols. [81], reportan un 50% de accidentes cerebrovasculares, pero teniendo solo 4 pacientes en su evaluación, mientras que Goules y cols. [67], reportan mayor ECV en el grupo con nefritis intersticial y/o glomerulonefritis. Aunque se ha demostrado que la hipocomplementemia, especialmente la disminución del C4 se ha relacionado con mayor mortalidad en los pacientes con SS, faltan más estudios prospectivos que demuestren dicha asociación con la mortalidad por ECV, como aparentemente fue encontrada por Loannidis y cols. [1]. Otros factores no tradicionales relacionados con el desarrollo de ECV son el compromiso sistémico (que ya se discutió también es una

causa de mortalidad), poliautoinmunidad, especialmente con SAF, auto-anticuerpos como anti-Ro, anti-La, anticuerpos anti-fosfolípidicos, anti-cardiolipinasIgG y anti-HDL, largos periodos de duración de la enfermedad y el uso de esteroides [15].

El manejo de la ECV en el SS debe estar dirigido hacia una rigurosa intervención de los factores de riesgo modificables y evaluación de los factores inmunológicos, posiblemente involucrados en el desarrollo de esta causa de morbi-mortalidad. Pérez-De-Liz y cols. [103] encontró un rol protector de los antimaláricos en la ECV en pacientes con SS, por presentar bajas tasas de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. Por lo tanto, se requieren estudios de prevalencia para analizar la verdadera carga de ECV en el SS y el papel de los diferentes factores acá enlistados.

Infecciones

La presencia de mortalidad relacionada con procesos infecciosos varía en gran manera dependiendo de la población estudiada y del año de publicación; dicha mortalidad se encuentra entre el 8,3% en Grecia y 66,7% en China de acuerdo a los estudios encontrados [33,67]. Si bien el estudio de Lin y cols. [33] en China reporta un predominio de mortalidad relacionada con compromiso infeccioso que pudiera estar en relación con diferencias en la presentación de la enfermedad en diversas regiones

geográficas como Asia, sin embargo Chen y cols. [69] así como Enomoto y cols. [83] no evidenciaron esta tendencia en Taiwán y Japón respectivamente.

La mortalidad asociada a procesos infecciosos no es único y particular de SS sino es una evento frecuentemente relacionado con otras EAI; en el caso de la AR los pacientes tiene un incremento de 1.2 a 2 veces el riesgo de ser hospitalizado por causa de una patología infecciosa y una mayor mortalidad en comparación con población de la misma edad [104]. En el caso del LES también se relaciona la presencia de infecciones con importante mortalidad en cerca del 25% de los decesos, siendo esta causa la segunda más importante después del compromiso cardiovascular [105]. En el SS la infecciones relacionada con el tracto respiratorio de crucial importancia al ser las más frecuentemente asociadas con mortalidad [71], relacionado no solo a las alteraciones del sistema inmunológico intrínsecas o adquiridas sino con el tratamiento recibido (i.e., corticoesteroides a dosis elevadas y medicamentos modificadores de la enfermedad tipo biológicos) [71,106].

La presencia de neumonía es uno de los procesos infecciosos más asociados a la mortalidad de estos pacientes por causa infecciosa [33,69,83]. Se ha estudiado si la presencia de enfermedad pulmonar se encuentra relacionado de igual forma a compromiso infeccioso sin embargo los resultados aún no son definitivos; Palmy cols[66], no se evidencio una diferencia entre la mortalidad en pacientes con compromiso pulmonar y sin este.

De forma adicional, la presencia de sepsis es el segundo compromiso más frecuentemente reportado, y la descripción de germen no identificado en la mayoría de los casos es el diagnóstico final [83,86,88]. Esto posiblemente en relación debido a la naturaleza retrospectiva de varios de los estudios incluidos.

Los factores relacionados en los diferentes estudios con la mortalidad por infecciones se encuentran género masculino, compromiso extraglandular y presencia de anemia o linfopenia en la revisión de paraclínicos [77]. Así mismo, los pacientes que fallecieron en relación a compromiso sistémico de la enfermedad o por infección tenían un incremento de hasta dos veces el puntaje de actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico [77].

Por otro lado, causas de mortalidad descritas aunque ya en menor proporción fueron la presencia de vasculitis [7,60,78], neuropatía periférica [76] compromiso gastrointestinal (hemorragia gastrointestinal, cirrosis hepática, falla hepática) [33,88] compromiso renal (falla renal) [82] entre otras [10,66,77,78].

Factores Clínicos Asociados a Mortalidad

Como se describió previamente existen factores clínicos relacionados con mayor mortalidad en los pacientes con SS. Como se ha descrito en otras EAI como en LES y AR, ante una importante actividad de la enfermedad existe un incremento de la mortalidad. De igual forma, esto fue reportado en los pacientes con SS en el estudio de Brito-Zeron y cols. [77], donde un ESSDAI mayor a 14 puntos se evidencio con un HR de 1.85 para mortalidad.

El género masculino en relación a la presentación de la enfermedad se relaciona con MEG y de forma similar a otras EAI también con mayor mortalidad [77]. De forma inversa al comportamiento de LES, AR y SSc, los pacientes de SS con mayor edad al momento del diagnóstico tiene mayor mortalidad [72].

La enfermedad del SS en su forma extraglandular presenta múltiples subfenotipos y el compromiso sistémico ya es un factor de severidad relacionado con mortalidad [78]. Así, el compromiso pulmonar es predictor de mortalidad por sí mismo [3,66], sin embargo su medición aun presenta controversia respecto la mejor forma de su caracterización. El uso de pruebas de función pulmonar, como la disminución del VEF1 y aún más de la capacidad vital funcional y el flujo estándar máximo son los hallazgos

más importantes, así como el puntaje dado por los hallazgos relacionados con compromiso del parénquima y la vía aérea en la TACAR [69]. La valoración histopatológica también se ha determinado como una variable de gran interés en pacientes con compromiso pulmonar ya establecido donde la severidad del foco de fibroblastos es un factor pronóstico de la enfermedad [83]. En el estudio de Lin y cols. [33] se relacionó el hallazgo de hipertensión pulmonar con mayor mortalidad.

En cuanto a otras variables clínicas relacionadas con enfermedad linfoproliferativa [4,33], el estudio realizado por el grupo de Voulgarelis y cols. [92] identificó que especialmente en paciente con LNH, la presencia de síntomas B y el diámetro del tumor eran factores directamente relacionados con la mortalidad en el SS con enfermedad linfoproliferativa.

Variables de laboratorio asociadas

Respecto a las variables paraclínicas asociadas con mortalidad se encontraron 13 artículos, pertenecientes a países europeos y asiáticos, publicados entre el año 2000 y 2014, con la consiguiente variabilidad en los criterios de clasificación de los pacientes con SS: 1993 y/o 2002 [1,4,7,33,60,72,77–80,83,85,89–91].

En los estudios de mortalidad del SS publicados hasta la fecha, parece que los autoanticuerpos tienen un papel poco relevante como factores pronósticos de mortalidad. Tan sólo en un estudio el FR positivo fue un factor de mal pronóstico (HR 2.53, 95%IC 1.19-5.36, $p=0.016$), sin embargo este efecto se perdió en el análisis multivariado [88]. Además del FR, la presencia de otros anticuerpos propios del SS, como los ANA, los anti-Ro y los anti-La, no han mostrado estar asociados a una mayor mortalidad [1,91], y tampoco el aumento o la disminución de los títulos de inmunoglobulinas [78,91]. De manera novedosa, Abrol y cols. [72] reportaron mayor positividad para anti-RNP como predictor de mal pronóstico (AOR 4.9, 95%IC 2.1-42.9, $p=0.003$). Por su parte, Brito-Zeron y cols. [77], más recientemente, en el año 2014, demostró una serie de factores analíticos predictores de mortalidad, pero de una forma combinada, es decir, citopenias y/o alteraciones del complemento y/o positividad para anti-La (HR: 1.51, 95%IC 1.03-2.21, $p=0.034$), mientras que Fauchais y cols.[7], encontraron que los pacientes fallecidos tenían ANA atípicos negativos (i.e., anti-RNP, -centrómero, -DNA nativo, -ScL70, -Jo1, -Sm, -histona), sin discriminar asociaciones específicas entre causas de mortalidad y situación analítica.

Por su parte, la hipocomplementemia[90] debe considerarse el principal factor inmunológico asociado a la supervivencia del paciente con SS. Skopouli y cols. [60]

fueron los primeros en identificar la hipocomplementemia, específicamente a expensas de C4, como un dato de mal pronóstico. Posteriormente, este mismo grupo confirmó estos resultados en el análisis multivariado, al estudiar la mortalidad en 723 pacientes con SS (HR 4.39, 95%IC 2.18-8.83, $p < 0.001$) [1]. Recientemente Theander y cols. [91] han encontrado una mayor mortalidad en los pacientes que presentaban hipocomplementemia a expensas del factor C4. Estos autores también demostraron que la disminución del factor C3 resultó ser asimismo un dato de mal pronóstico, al igual que la disminución de ambos factores, C3 y C4, en el momento del diagnóstico del SS. Estos resultados fueron corroborados por Brito-Zeron y cols. [78], ya que tanto los valores bajos de C4 como los de C3 se asociaron a una menor supervivencia: C3 bajo (HR: 3.47, $p = 0.005$) y C4 bajo (HR: 5.47, $p = 0.027$), concluyendo de esta forma que la presencia de al menos dos de los factores predictivos (i.e., cintigrafía de la parótida alterada, vasculitis, hipocomplementemia y crioglobulinemia) estuvo asociado a bajas tasas de supervivencia en comparación a pacientes sin ningún factor presente (logrank < 0.001). Pero más adelante, en el 2014, el mismo grupo, encontró en una combinación de factores predictivos, donde en el análisis multivariado encuentra el C4 bajo como uno de los principales factores asociados a mortalidad (HR: 2.06, 95%IC 1.14-3.71, $p = 0.016$)

Las crioglobulinas positivas también juegan un importante papel pronóstico en el momento del diagnóstico del SS, con una estrecha asociación entre ellas y mayor mortalidad. Brito-Zeron y cols. [77,78] han confirmado que la hipocomplementemia y la crioglobulinemia son los 2 principales factores inmunológicos que influyen en la supervivencia del paciente con SS. Muchos de los pacientes presentaron vasculitis crioglobulinémica sistémica con afectación grave de la piel (úlceras cutáneas e isquemia), sistema nervioso (neuropatía periférica invalidante), pulmones (enfermedad intersticial pulmonar) o aparato digestivo (isquemia intestinal), demostrado por Fauchais y cols. [7], y Horvarth y cols. [4] (RR 2.3, 95%IC 1.048-5.185, p=0.038).

Otras alteraciones encontradas en esta revisión, sugieren que ciertas citopenias están asociadas a una mayor mortalidad. Así, Brito-zeron y cols. [80], en el 2009 encontró que la neutropenia se presenta en 1/3 de los pacientes con SS, asociada con mayor frecuencia de hospitalizaciones por infección y mortalidad por esta causa, al igual que linfopenia, especialmente si esta en presencia de otro factor como hipocomplementemia y gamapatía monoclonal [79]. Adicionalmente, la gamapatía monoclonal fue detectada en el 22% de una cohorte española, siendo la IgG monoclonal la más frecuentemente encontrada, con mayor tendencia a mayor mortalidad por el desarrollo más neoplasias hematológicas[79] y la

hipergamaglobulinemia IgM, que fue hallada como predictora de mortalidad en población asiática [33].

Respecto a las causas de mortalidad por compromiso pulmonar, los parámetros analíticos e imagenológicos relacionados con menor supervivencia fueron PaCO₂ anormal (HR: 1.18, 95%IC 1.02-1.36, p=0.03), atenuación en vidrio esmerilado en TACAR (HR: 2.42, 95%IC 1.14-5.12, p=0.02), anomalías reticulares en TACAR (HR: 3.04, 95%IC 1.42-6.50, p<0.01) [83], PaO₂ baja (HR 1.26, 95%IC 1.036-1.546, p=0.02) [85] y gammagrafía grado 4 (HR 5.33, 95%IC 1.96-14.53, p=0.001) [89], demostrando con esto, el carácter sistémico del SS y su asociación con mayor mortalidad que la población general.

Conclusiones

Los pacientes con SS presentan una tasa de mortalidad ligeramente mayor comparada con la población general. En este estudio, se logró identificar características clínicas y paraclínicas que sistemáticamente se asociaron con mayor mortalidad en SS. En concordancia con estos resultados, recomendamos realizar una evaluación periódica a los pacientes con SS, que no se limite únicamente al síndrome sicca, sino que incluya dos componentes vitales: historia clínica completa, con un examen físico orientado a la búsqueda de compromiso extra-glandular, auscultación pulmonar, y presencia de púrpura palpable; exámenes de laboratorio, en los que se incluya mediciones séricas de complemento, crioglobulinas y electroforesis de proteínas, así como la realización de TACAR de tórax y pruebas de función pulmonar. Aunque actualmente el ESSDAI es una herramienta que toma en cuenta la mayoría de estas variables, está orientado hacia la medición de la actividad del SS en el tiempo y no necesariamente al diagnóstico temprano de patologías que disminuyen dramáticamente la sobrevida en estos pacientes. Dada la historia natural del SS y la tasa de mortalidad variable encontrada, sugerimos realizar estudios con un adecuado tamaño de muestra y tiempo de seguimiento apropiado, así como una población homogénea en las diferentes variables, que permita claramente evaluar el impacto que tiene la enfermedad sobre la

mortalidad de los pacientes que la padecen. Dada la heterogeneidad de los estudios evaluados, se consideró que no cumple con los criterios necesarios para meta-analizar. Se realizó un análisis descriptivo y se interpretaron los resultados de acuerdo a este.

Referencias

- [1] Ioannidis JP a, Vassiliou V a, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741–7.
- [2] Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S66–71.
- [3] Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjogren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open* 2013;3:e003569.
- [4] Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjogren's syndrome. *J Immunol Res* 2014;2014:647507.
- [5] Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011;31:840–7.

- [6] Gottenberg J-E, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1026–31.
- [7] Fauchais a L, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev* 2010;9:595–9.
- [8] Rojas-Villarraga A, Castellanos-delaHoz J, Perez-Fernandez O, Amaya-Amaya J, Franco J-S, Anaya J-M. Autoimmune Ecology. In: Anaya J-M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy R a, Cervera R, editors. *Autoimmunity. From bench to bedside.*, Bogotá: Editorial Universidad del rosario.; 2013, p. 322–41.
- [9] Weng M-Y, Huang Y-T, Liu M-F, Lu T-H. Incidence and mortality of treated primary Sjogren's syndrome in Taiwan: a population-based study. *J Rheumatol* 2011;38:706–8.
- [10] Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Clin (Barc)* 2008;130:109–15.
- [11] Mok CC, Chan PT, Ho LY, Yu KL, To CH. Prevalence of the antiphospholipid syndrome and its effect on survival in 679 Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:217–22.

- [12] Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221–5.
- [13] Frostegård J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2005;257:485–95.
- [14] Jenny Amaya-Amaya, Juan Camilo Sarmiento-Monroy AR-V. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Autoimmun. From bench to bedside*, 2013, p. 653–82.
- [15] Ryerson CJ, O'Connor D, Dunne J V, Schooley F, Hague CJ, Murphy D, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using risk prediction models derived in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015.
- [16] Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:3890–7.
- [17] Brito-zerón P. Evolución y pronóstico del paciente con síndrome de Sjögren primario 2008;130:109–15.
- [18] Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345:340–50.
- [19] Anaya J-M. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther* 2010;12:147.

- [20] Anaya J-M. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014;13:423–6.
- [21] Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. From the mosaic of autoimmunity to the autoimmune tautology. In: Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y, Levy R a, Cervera R, editors. *Autoimmunity. From bench to bedside*, Bogotá: Editorial Universidad del rosario; 2013, p. 237–45.
- [22] Cherepanov D, Palta M, Fryback DG, Robert SA, Hays RD, Kaplan RM. Gender differences in multiple underlying dimensions of health-related quality of life are associated with sociodemographic and socioeconomic status. *Med Care* 2011;49:1021–30.
- [23] Aitsi-Selmi a, Batty GD, Barbieri M a, Silva a a M, Cardoso VC, Goldani MZ, et al. Childhood socioeconomic position, adult socioeconomic position and social mobility in relation to markers of adiposity in early adulthood: evidence of differential effects by gender in the 1978/79 Ribeirao Preto cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:439–47.
- [24] Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:A386–92.
- [25] Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M-G, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med* 2013;11:93.

- [26] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ* 2012;344:e3821.
- [27] Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64:347–54.
- [28] Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275–84.
- [29] Fauchais A-L, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1164–72.
- [30] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:246–55.
- [31] Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9:A305–10.
- [32] Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:468–76.
- [33] Lin D-F, Yan S-M, Zhao Y, Zhang W, Li M-T, Zeng X-F, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:3252–7.

- [34] Anaya JM, Talal N. Sjögren's syndrome comes of age. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:355–9.
- [35] Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:105–17.
- [36] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–8.
- [37] Wirbelauer C. Management of the red eye for the primary care physician. *Am J Med* 2006;119:302–6.
- [38] Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging* 2005;22:887–99.
- [39] Talal N. What is Sjögren's syndrome and why is it important? *J Rheumatol Suppl* 2000;61:1–3.
- [40] Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun* 2012;39:9–14.
- [41] Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* 2013;12:363–73.

- [42] Bookman A a M. Overlap syndromes: exploring the genetic underpinnings. *J Rheumatol* 2009;36:1856–7.
- [43] Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun* 2012;39:199–205.
- [44] Lazarus MN, Isenberg D a. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1062–4.
- [45] Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjogren's syndrome: an overview. *J Autoimmun* 2012;39:354–8.
- [46] Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axéll T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:415–22.
- [47] Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897–900.
- [48] Skoumal M, Wottawa a. Long-term observation study of Austrian patients with rheumatoid arthritis. *Acta Med Austriaca* 2002;29:52–6.

- [49] Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control* 1997;8:201–4.
- [50] Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1103–9.
- [51] Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:882–91.
- [52] Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjögren's syndrome. *Lupus* 1998;7:231–4.
- [53] Isenberg D a. Systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: historical perspective and ongoing concerns. *Arthritis Rheum* 2004;50:681–3.
- [54] To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005;52:4003–10.
- [55] Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013.
- [56] Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibia J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited

- cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2243–9.
- [57] Alarcón-Segovia D, Ibáñez G, Hernández-Ortíz J, Velázquez-Forero F, González-Jiménez Y. Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 1974;57:78–85.
- [58] Rodnan G. The natural history of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Bull Rheum Dis* 1963;13:301–4.
- [59] Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:25–30.
- [60] Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296–304.
- [61] Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:529–37.
- [62] Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and Outcome of Non-Hodgkin Lymphoma in Primary Sjögren Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:1–9.
- [63] Kruize AA, Hené RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, et al. Long-term followup of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297–303.

- [64] Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Angel Bosch-Gil J, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, Predictors, and Clinical Characteristics of Lymphoma Development in Primary Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:415–23.
- [65] Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467–72.
- [66] Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund M-B, Aalokken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality--a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:173–9.
- [67] Goules A V., Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary sjogren's syndrome: Clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum* 2013;65:2945–53.
- [68] Henriot a. C, Diot E, Marchand-Adam S, de Muret a., Favelle O, Crestani B, et al. Organising pneumonia can be the inaugural manifestation in connective tissue diseases, including sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2010;19:161–3.
- [69] Chen MH, Chou HP, Lai CC, Chen YD, Chen MH, Lin HY, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *J Chinese Med Assoc* 2014;77:75–82.

- [70] Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary Arterial Hypertension Related to Connective Tissue Disease. A Review. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:103–24.
- [71] Pasoto SG, Ribeiro ACM, Bonfa E. Update on infections and vaccinations in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:528–37.
- [72] Abrol E, González-Pulido C, Praena-Fernández JM, Isenberg DA. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjogren's syndrome: 25-year experience. *Clin Med* 2014;14:157–64.
- [73] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62:e1–34.
- [74] OCEBM levels of evidence working group*. "The Oxford 2011 levels of evidence". n.d.;1.
- [75] Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P V., Venetsanopoulou a. I, Siozos C, Drosos a. a. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology* 2006;45:187–91.
- [76] Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:103–10.

- [77] Brito-Zeron P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suarez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjogren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2014;1–8.
- [78] Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove a, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjogren’s syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1359–62.
- [79] Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, Akasbi M, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: A key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun* 2012;39:43–8.
- [80] Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, Bové A, Akasbi M, Belenguer R, et al. Prevalence and Clinical Relevance of Autoimmune Neutropenia in Patients with Primary Sjögren’s Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:389–95.
- [81] Davidson BKS, Kelly C a, Griyths ID, Unit M, Hospital F, Heaton H, et al. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren ’ s syndrome 2000:709–12.
- [82] Davidson BK, Kelly C a, Griffiths ID. Primary Sjögren’s syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:245–53.

- [83] Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, et al. Prognostic Factors in Interstitial Lung Disease Associated with Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Analysis of 33 Pathologically-Proven Cases. *PLoS One* 2013;8:1–9.
- [84] Hansen LA, Prakash UB, Colby T V. Pulmonary lymphoma in Sjögren's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989;64:920–31.
- [85] Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632–8.
- [86] Kelly CA, Foster H, Pal B, Gardiner P, Malcolm AJ, Charles P, et al. Primary Sjögren's syndrome in north east England--a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991;30:437–42.
- [87] Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjögren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol* 1999;26:1296–300.
- [88] Panchovska M, Sheitanov Y, Uzunov N. Mortality of Bulgarian patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2004;105:434.
- [89] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-DE-Lis M, Diaz-Lagares C, Bove A, Soto M-J, et al. Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2010;37:585–90.

- [90] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:89–94.
- [91] Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1262–9.
- [92] Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg D a, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765–72.
- [93] Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya J-M. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis* 2012;2012:254319.
- [94] Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus are associated with secondary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1987;46:349.
- [95] Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Møller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1012–5.

- [96] Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888–92.
- [97] Hernández JA, Olivé A, Ribera JM, Tena X, Cuxart A, Feliu E. Probability of the development of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996;25:396–7.
- [98] Bodeutsch C, de Wilde PC, Kater L, van den Hoogen FH, Hené RJ, van Houwelingen JC, et al. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. *J Clin Pathol* 1993;46:123–8.
- [99] Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796–803.
- [100] Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006;130:1489–95.
- [101] Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: What are the predictors? *Rheumatol Int* 2010;30:1317–24.
- [102] Akyel A, Tavil Y, Yayla C, Tufan A, Kaya A, Tezcan ME, et al. Endothelial dysfunction in primary Sjögren syndrome. *West Indian Med J* 2012;61:870–2.

- [103] Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus* 2010;19:941–8.
- [104] Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481–94.
- [105] Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé J-R, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2014;66:2503–11.
- [106] Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DEL INVESTIGADOR

DATOS PERSONALES

Nombre: Juliana Giraldo Villamil

Correo electrónico:julianitagiraldov@gmail.com

Teléfono:301-7879816

Institución en la que trabaja: Clínica de Marly

Institución que le vincula a la revisión sistemática: Universidad del Rosario – Universidad CES

Rol en la Investigación: Requisito para optar el título de especialista en Epidemiología

DECLARACIÓN DE INTERES:

De acuerdo a los criterios del instrumento AGREE y las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.wame.org/urmespanol.pdf/>), es necesario comunicar por escrito la existencia de alguna relación entre los autores del artículo y cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés.

Un potencial conflicto de interés puede surgir de distintos tipos de relaciones, pasadas o presentes, tales como labores de contratación, consultoría, inversión, financiación de la investigación, relación familiar, etc., que pudiera ocasionar un sesgo no intencional en el trabajo. Teniendo en cuenta que durante el desarrollo de la revisión sistemática pueden surgir nuevos conflictos de interés, le agradecemos diligenciar el formulario nuevamente, si se ha presentado un nuevo interés que necesite ser declarado y al final del desarrollo de la revisión sistemática.

Intereses no personales: No X Si

Firma: _____

Fecha: Septiembre de 2016

ANEXOS

1. Administración

Recursos Humanos			
Personas	Tiempo	Grado Formación	Límite máximo salarios mínimos legales
Investigador	10 h/semana	Estudiante especialización Epidemiología.	Hasta 5 salarios en
Tutor 1	2 h/semana	Especialista Epidemiología, Máster en Autoinmunidad	Hasta 3 salarios en
Tutor 2	2 h/semana	Especialista Epidemiología	Hasta 2 salarios en
Tutore 3	2 h/semana	Especialista Epidemiología	Hasta salarios en

Recursos Financieros	
Rublos y Renglones	Honorarios
Investigadores y tutores	9.000.000
Material Bibliográfico	300.000
Material Fungible	200.000
Papelería	
Costo de Publicación	100.000
Varios	300.000
TOTAL	11.600.000

La totalidad de los costos financieros de la investigación fueron cubiertos por los investigadores

Recursos tecnológicos: Investigador y tutores trabajaron en su computador personal para la recolección de datos, escritura del material científico y búsqueda de artículos.

Infraestructura: La investigación fué realizada en la biblioteca de la universidad así como en las viviendas de investigador/tutores por lo cual no se requirieron recursos de infraestructura.

Tiempo: Se realizó la presente investigación en un total de 9 meses

2. Cronograma

CRONOGRAMA	MESES									
	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Búsqueda de literatura	X	X								
Diseño del protocolo	X	X								
Selección de estudios			X	X						
Extracción de datos					X	X				
Proceso de verificación y digitación de la información					X	X				
Limpieza y verificación de datos								X		
Análisis de los datos								X		
Generación de conclusiones e informe final									X	X