

**PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN
ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS Y VICEVERSA**

OSCAR MAURICIO PÉREZ FERNÁNDEZ

**TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGIA**

**Director
JUAN MANUEL ANAYA. MD, PhD**

**Co-Directores
RUBÉN DARIO MANTILLA. MD
ADRIANA ROJAS VILLARRAGA. MD**

**Asesor
ALBERTO RODRIGUEZ RODRIGUEZ**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO – UNIVERSIDAD CES
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA
BOGOTÁ D.C.
2011**

PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS Y VICEVERSA

AUTORES

Oscar Mauricio Pérez-Fernández

Medico y Asistente de Investigación Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA). Universidad del Rosario
E-mail: ompf@msn.com

Rubén Darío Mantilla

Medico Reumatólogo. Riesgo de Fractura-CAYRE IPS. Profesor asociado Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad del Rosario. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA).
E-mail: rdmantilla@gmail.com

Adriana Rojas-Villarraga

Medica Internista, Reumatóloga.
Coordinadora CREA.
Universidad del Rosario
E-mail: adrirojas@gmail.com

Juan-Manuel Anaya

Médico Internista, Reumatólogo
Director CREA
Universidad del Rosario
E-mail: anayajm@gmail.com

Instituciones participantes

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA (Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá)

Riesgo de Fractura-CAYRE IPS

AGRADECIMIENTOS

A todo el equipo de trabajo de Riesgo de Fractura-CAYRE IPS, por su apoyo y colaboración en la búsqueda y recolección de datos clínicos

A cada uno de los miembros del CREA, por su colaboración en la verificación de los datos y la búsqueda en base de datos del CREA.

A nuestros pacientes, quienes son la razón de ser de nuestro ejercicio.

A la Dra. Adriana Rojas, por sus enseñanzas y su dedicación.

Al Dr. Rubén Dario Mantilla, por su paciencia, sus consejos, su apoyo y sobretodo por mostrarme el verdadero significado de la comprensión hacia el paciente.

Con inmensa gratitud al Dr. Juan Manuel Anaya, por permitirme hacer parte de este gran equipo de trabajo, por sus enseñanzas y su siempre buena disposición. Por hacer de este trabajo una realidad y mostrarme una visión diferente de la vida.

A toda mi familia por su tolerancia y comprensión, por estar siempre allí cuando más los necesito.

A Paito por estar siempre en los buenos y malos momentos, por su compañía, comprensión y por todo su apoyo en cada instante. Porque al final, todo siempre va a estar bien!

TABLA DE CONTENIDO

	Pag
1. INTRODUCCION	10
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION	11
3. MARCO TEORICO	12
3.1. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LAS EAS	12
3.2. CLASIFICACIÓN DE LAS EAS	12
3.2.1. Espondilitis Anquilosante (EA)	12
3.2.2. Síndrome de Reiter (SR) – Artritis reactiva (ARe)	14
3.2.3. Artritis Psoriásica (APs)	15
3.2.4. Espondiloartropatia Asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EAS asociada a EII)	16
3.2.5. Espondiloartropatia Indiferenciada (EASI)	17
3.2.6. Criterios de clasificación assesment of spondyloarthritis international society (asas) para las EAS	17
3.3. AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE	19
3.3.1. Artritis Reumatoide (AR)	21
3.3.2. Lupus eritematoso sistémico (LES)	21
3.3.3. Síndrome de Sjögren (SS)	22
3.3.4. Hipotiroidismo autoinmune (HAI) o tiroiditis de Hashimoto (TH)	23
3.4. POLIAUTOINMUNIDAD	23
4. PROPOSITO	26
5. OBJETIVOS	27
5.1. OBJETIVOS GENERALES	27
5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
6. MÉTODOLOGIA	28
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	28
6.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	28
6.2.1. Grupo 1: pacientes con EAI	28

6.2.2. Grupo 2: pacientes con EAS	28
6.3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN	29
6.3.1. Grupo 1 (EAI)	29
6.3.2. Grupo 2 (EAS)	29
6.4. TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN	30
6.4.1. Formularios de pacientes aprobados y validados	30
6.4.2. Revisión de Historia Clínica	31
6.4.3. Examen clínico y entrevista con el paciente	31
6.4.4. Laboratorios	32
6.5. CONTROL DE SESGOS Y ERRORES	32
6.6. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS	33
6.6.1. Imágenes diagnósticas	33
6.6.2. Laboratorio clínico y estudios histológicos	33
6.7. PLAN DE ANÁLISIS	34
6.8. ASPECTOS ETICOS	34
7. RESULTADOS	35
7.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON EAS	35
7.2. EAI EN PACIENTES CON EAS	40
7.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EAI	40
7.4. EAS EN PACIENTES CON EAI	41
7.5. RELACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL	42
8. DISCUSION	43
9. CONCLUSION	46
10. BIBLIOGRAFIA	47
11. ANEXOS	47
11.1. TABLA OPERACIONAL DE VARIABLES	53
11.2. FORMATOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y ESCALAS DE MEDICIÓN	55
11.3. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	59

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac: Anticuerpos
ACR: “American College of Rheumatology” (Colegio Americano de Reumatología)
AcTGB: Anticuerpos Antitiroglobulina
AcTPO: Anticuerpos Antitioperoxidasa
Ag: Antígenos
AINEs: Antiinflamatorios no Esteroideos
APs: Artritis Psoriásica
AR: Artritis Reumatoide
ARe: Artritis Reactiva
ASAS: “Assessments in Ankylosing Spondylitis” (Evaluación en Espondilitis Anquilosante)
ASDAS: “Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score” (Puntaje de actividad de la espondilitis anquilosante)
BASDAI: “Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index” (Índice de actividad de la enfermedad de Bath en Espondilitis Anquilosante)
CREA: Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes
CT: Células T
CU: Colitis Ulcerativa
EA: Espondilitis Anquilosante
EAI: Enfermedades Autoinmunes
EAS: Espondiloartropatías Seronegativas
EAS-EII: Espondiloartropatía Seronegativa Asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EASI: Espondiloartropatía Seronegativa Indiferenciada
EC: Enfermedad De Crohn
EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ELISA: “Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay” (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas)
ES: Esclerosis Sistémica
ESSG: “European Spondyloarthropaty Study Group” (Grupo Europeo Para El Estudio De Las Espondiloartropatías)
HAI: Hipotiroidismo Autoinmune
HLA: “Human Leukocyte Antigen” (Antígeno Leucocitario Humano)
IC: Inmunocomplejos
IC95%: intervalos de confianza del 95%.
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
OMERACT: “Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials” (Medidas de desenlace en estudios clínicos de Reumatología)
OR: “Odds ratio”
PTI: Púrpura Trombocitopénica Idiopática

RNM: Resonancia Nuclear Magnética
SAA: “Spondylitis American Association” (Sociedad Americana de Espondilitis)
SAF: Síndrome Antifosfolípídico
SIR: “Standardized Incidence Rates” (Tasas de Incidencia Estandarizadas)
SR: Síndrome de Reiter
SS: Síndrome de Sjögren
TH: Tiroiditis de Hashimoto
TNF: Factor de Necrosis Tumoral
VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

RESUMEN

Introducción. Las Espondiloartropatías Seronegativas (EAS) son un grupo de enfermedades interrelacionadas que presentan compromiso inflamatorio articular y hallazgos extraarticulares. Por otra parte, las Enfermedades Autoinmunes (EAI) son un síndrome clínico caracterizado por la pérdida de la tolerancia inmune. Se encuentra en ellas activación de células B o T, conllevando a daño tisular en ausencia de cualquier otra causa. No existe evidencia sustancial para considerar las EAS como EAI, pero sí pueden ser consideradas como enfermedades autoinflamatorias. Dado que la poliautoinmunidad es una de las más importantes características de las EAI, nuestro propósito fue investigar la relación entre EAS y EAI.

Materiales y métodos. 2 grupos fueron analizados. Primero, evaluamos la presencia de EAI en una cohorte de pacientes con EAS (n=148). Segundo, examinamos la presencia de EAS en un grupo bien definido de pacientes con EAI (n=1077), incluyendo artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren (SS)

Resultados. En el grupo de EAS, dos pacientes presentaron SS (1.4%) y 5 hipotiroidismo autoinmune (HAI) (3.5%). No se encontraron otras EAI en este grupo. La prevalencia de EAI en EAS fue 4.86%. En el grupo de EAI, 5 pacientes presentaron EAS (0.46%).

Conclusión. Este estudio no sugiere relación entre EAS y EAI, reforzando la evidencia a favor de que las EAS corresponden más a enfermedades autoinflamatorias que a EAI

Key words: Espondiloartropatías [DeCS], Artritis Reumatoide [DeCS], Lupus Eritematoso Sistémico [DeCS], Síndrome de Sjögren [DeCS], Colombia [DeCS], Autoinmunidad [DeCS]

SUMMARY

Introduction. Spondyloarthropathies (SpAs) are a group of interrelated diseases with joint inflammatory involvement and extraarticular findings. Autoimmune diseases (ADs), in turn, are a clinical syndrome caused by the loss of immune tolerance. It is characterized by T or B cell activation leading to tissue damage in the absence of any other cause. There is no substantial evidence that SpAs are autoimmune diseases but they can be considered autoinflammatory diseases. Since polyautoimmunity is one of the major clinical characteristics of ADs, our purpose was to investigate the relationship between SpAs and ADs.

Materials and methods. 2 groups were analyzed. First, we examined the presence of ADs in a cohort of patients with SpA (N=148). Second, we searched for the presence of SpA in a well defined group of patients with ADs (N=1077) including rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), and Sjögren's syndrome (SS).

Results. In SpAs group, there were two patients presenting with SS (1.4%) and five patients with autoimmune hypothyroidism (3.5%). No other AD was found in this group. Prevalence of ADs in SpAs was 4.86%. In ADs group, 5 patients with SpAs were observed (0.46%).

Conclusion. This study does not suggest a relationship between SpAs and ADs, stressing evidence that SpAs correspond more to autoinflammatory diseases rather than to ADs.

Key words: Spondylarthropathies [Mesh], Arthritis, Rheumatoid [Mesh], Lupus Erythematosus, Systemic [Mesh], Sjogren's Syndrome [Mesh], Colombia [Mesh], Autoimmune Diseases [Mesh].

PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS Y VICEVERSA

1.INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatias seronegativas (EAS) son un grupo de enfermedades interrelacionadas caracterizadas por compromiso inflamatorio articular axial y periférico así como también compromiso extraarticular como uveítis, entesitis, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Este grupo de enfermedades se caracteriza por agregación familiar, ausencia de factor reumatoide y asociación con el antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27 por sus siglas en inglés) afecta (1).

Por otra parte, las enfermedades autoinmunes (EAI) son un síndrome clínico causado por la pérdida de la tolerancia inmune, caracterizada por activación de linfocitos T o B, que genera un daño tisular en ausencia de otra causa discernible (2). Algunos ejemplos de estas son artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS) e hipotiroidismo autoinmune (HAI). Existen criterios para considerar una enfermedad como autoinmune (2). Estos criterios incluyen evidencia directa, indirecta y circunstancial (3). Sin embargo, en algunas enfermedades consideradas como autoinmunes, existen grandes limitaciones para cumplir con el concepto de autoinmunidad, especialmente en lo que respecta a la evidencia directa (inmunidad celular y por anticuerpos). Por otra parte el concepto de autoinflamación, definido como inflamación dirigida hacia el tejido propio, caracterizada por la activación del sistema inmune innato y que es determinada por factores locales en sitios específicos predispuestos, parece que define mejor las EAS (4).

Tanto las EAS como las EAI tienen un curso crónico, con importante daño estructural compromiso funcional y deterioro de la calidad de vida. La prevalencia es variable según tipo de enfermedad y la población estudiada. Se acepta para las EAS una prevalencia en adultos entre 0.1% y 1.8%, siendo más alta en personas con HLA-B27 positivos (2).

La poliautoinmunidad, entendida como la presencia de dos o más EAI en un mismo individuo (5), es una característica frecuente y de gran importancia en las EAI. Sin embargo, solo algunos estudios han investigado la relación de EAS con otras EAI como son AR, LES, SS y HAI (6-9). Por ejemplo, Toussirot et al,

estudiaron 130 pacientes con AR, 87 con EA y 172 controles, encontrando 3 pacientes con coexistencia de AR y EA (10). En Colombia, luego de una búsqueda de la literatura publicada hasta septiembre de 2011 (Scielo, LILACS, Revista Colombiana de Reumatología) no se encontró ningún estudio de relación entre EAS y EAI.

Dado que una característica muy importante para que una enfermedad sea catalogada como EAI y que no existe evidencia clara de la sustentación del carácter autoinmune de las EAS, en este trabajo se investigó la relación entre ambas entidades realizando una descripción de dos grupos de pacientes. Primero, se determinó la prevalencia de EAI en una cohorte de pacientes con EAS. En segunda instancia, se verificó la presencia de EAS en un grupo bien definido de pacientes con EAI incluyendo AR, LES y SS. En la descripción del grupo de pacientes con EAS se describen las características más importantes de acuerdo a la antigua y la nueva clasificación.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Si las EAS son EAI, y la poliautoinmunidad es una característica de las EAI, cuál es la prevalencia de las EAI en las EAS y viceversa?

3. MARCO TEORICO

3.1. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LAS EAS

Definición. Las EAS son un grupo de enfermedades relacionadas que se caracterizan por compromiso inflamatorio articular, con manifestaciones sobrepuestas, que comparten características clínicas, genéticas y de laboratorio (1). Los hallazgos clínicos más distintivos son el compromiso del esqueleto axial (predominantemente articulaciones sacroiliacas), oligoartritis asimétrica y entesitis. Otros hallazgos de importancia son compromiso ocular (uveítis Anterior), en piel (psoriasis), tracto genital (síndrome de Reiter), EII, asociación con episodios infecciosos precedentes, factor reumatoide negativo y la fuerte asociación con el HLA-B27 (11).

3.2. CLASIFICACIÓN DE LAS EAS

Clásicamente, las EAS han sido clasificadas como espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva (ARe), síndrome de Reiter (SR), artritis Psoriásica (APs), espondiloartropatía asociada a EII y la forma llamada indiferenciada (EASI), la cual no completa criterios para las categorías anteriores (12). Sin embargo, actualmente existe una nueva clasificación para las EAS. En esta, se incluyen dos tipos de EAS: axial o periférica, de acuerdo a si el compromiso es espinal o de articulaciones periféricas (13). Las formas extraarticulares como uveítis o EII, son consideradas también dentro del grupo de las EAS (14).

3.2.1. Espondilitis Anquilosante (EA)

Es el subtipo principal de las EAS. Afecta principalmente hombres jóvenes y se caracteriza clínicamente por lumbalgia inflamatoria y sacroilitis. Sin embargo, las articulaciones periféricas y estructuras extraarticulares también pueden verse afectadas (15), con manifestaciones como uveítis (16), entesitis (17), afectación pulmonar (18) y cardiovascular (19). Tiene un curso crónico, generando daño estructural, compromiso funcional e importante deterioro de la calidad de vida.

Es una enfermedad que afecta principalmente a jóvenes a partir de la segunda década de la vida; sin embargo, hay formas infantiles de la enfermedad. Se ha encontrado que la edad promedio de inicio de la enfermedad es 27,7 años en pacientes con HLA-B27 negativos y 24,8 años en HLA-B27 positivos, afectando predominantemente a hombres (64%) (20). En Colombia, un estudio retrospectivo realizado en 2005 que incluyó 139 pacientes con EAS mostró una relación hombre:mujer de 3 a 1, edad de inicio promedio de 27,8 años y positividad del HLA-B27 en 87% de los pacientes (21). Se ha calculado una prevalencia de la enfermedad que varía según la zona geográfica, desde 0,1% a 1,8% en poblaciones europeas (2). También se ha informado una incidencia que varía entre 0,5 y 14/100000 (11).

Los síntomas principales son rigidez y pérdida de la movilidad de la columna, que se explica por inflamación espinal, daño estructural o ambos. Se ha observado que los hallazgos radiológicos comprenden sacroilitis simétrica bilateral en un 86,1% y que el compromiso espinal es de 19,4% en la primera década y 29,5% en la segunda, encontrando fusión espinal completa en un 27,9% de los pacientes con duración de la enfermedad de 30 y 40 años (22).

Para su diagnóstico se han desarrollado varios criterios a través de la historia. Actualmente se usan los criterios de New York modificados, requiriendo para el diagnóstico que estén presentes un criterio radiológico y por lo menos un criterio clínico (Tabla 1) (23). Tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98% (12).

Diagnóstico

1. Criterios clínicos

- a) Dolor en la parte baja de la espalda y rigidez durante más de tres meses, que mejora con el ejercicio y no mejora con el reposo.
- b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en ambos planos, sagital y frontal.
- c) Limitación de la expansión torácica respecto de valores normales corregidos para edad y sexo.

2. Criterio radiológico

Sacroilitis mayor o igual de grado 2 o sacroilitis grados 3 y 4 unilateral.

B. Clasificación

1. Espondilitis anquilosante *definida* si el criterio radiológico se asocia al menos a un criterio clínico.
2. Espondilitis anquilosante *probable* si:
 - a) Hay tres criterios clínicos.
 - b) Existe el criterio radiológico sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos (deben considerarse otras causas de sacroilitis).

Tabla 1. Criterios modificados de New York (1984) (23)

Dentro de las complicaciones de la enfermedad, una de las principales es el desarrollo de osteoporosis, la cual varía ampliamente y se encuentra reportada entre un 18.7% y 62%. La EA tiene preferencia para el compromiso axial, desencadenando una fusión espinal progresiva, resultando así en un mayor riesgo de fractura vertebral. Sumado a esto, puede aparecer osteopenia u osteoporosis en fase tempranas o tardías de la enfermedad, aumentando aún más el riesgo de fractura espinal (24).

3.2.2. Síndrome de Reiter (SR) – Artritis reactiva (ARe)

Clásicamente, el SR, se describe como la triada de conjuntivitis, uretritis y artritis que ocurre en hombres jóvenes después de una infección urogenital o gastrointestinal y, dado que presenta negatividad en el factor reumatoide, se encuentra dentro del grupo de las EAS (25). Sin embargo, la ARe se define como artritis inflamatoria que aparece después de ciertos tipos de infecciones gastrointestinales o genitourinarias. A pesar de su importancia histórica, la mayoría de pacientes no presenta la triada clásica de Reiter. En términos generales, se describen dos tipos de ARe, post-venérea (*Chlamydia trachomatis*) y post-disentería (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia*)(26).

La falta de definición de criterios específicos para esta condición genera problemas en la realización de estudios epidemiológicos, por lo cual la incidencia y prevalencia de la enfermedad varían ampliamente entre los diferentes estudios, así como la asociación con el HLA-B27. *Chlamydia trachomatis* es el mayor agente causal en los Estados Unidos (26).

Se han descrito casos de agregación familiar en SR y también de asociación con el HLA-B27. Se ha encontrado hasta un 60% a 80% de positividad comparado con un 10% en la población general (27). En Colombia, un estudio de 139 pacientes con EAS, mostró una prevalencia de 15,8% de ARe y una frecuencia del 59% de HLA-B27 entre estos pacientes (21).

Las manifestaciones clínicas son las siguientes:

- a) Urogenitales: uretritis, cervicitis, prostatitis.
- b) Reumatológicas: artritis, entesitis
- c) Oftalmológicas: uveítis, conjuntivitis, queratitis
- d) Dermatológicas: queratoderma blenorrágico, vulvitis, balanitis, distrofia ungueal.
- e) Viscerales: manifestaciones cardíacas, renales o neurológicas

El diagnóstico se hace por la historia clínica y los hallazgos físicos. No existe un test diagnóstico para confirmarlo, y las ayudas imagenológicas, en muchas ocasiones, no son de gran ayuda (28).

Se sabe que la enfermedad tiene un curso variable, con una duración de 3 a 12 meses, que puede resolver espontáneamente o progresar a enfermedad crónica. En pacientes adultos, las exacerbaciones y remisiones son los hallazgos típicos a largo plazo, encontrándose que los episodios pueden cursar con artritis crónica o inflamación crónica ocular (29). El curso crónico también puede dejar secuelas cardiovasculares y amiloidosis (30).

3.2.3. Artritis Psoriásica (APs)

La APs es una entidad que cursa con inflamación articular asociada con psoriasis. En 1973, Moll y Wright la definieron como artritis inflamatoria (periférica) y/o sacroiliitis asociada a psoriasis, pero con factor reumatoide negativo. Actualmente se entiende como una enfermedad inflamatoria seronegativa de las articulaciones, entesis y tejido conectivo periarticular asociada con cualquier tipo de psoriasis (31), que puede ser clasificada bajo los criterios de CASPAR (Tabla 2) (32), los cuales tienen una especificidad del 98,7% y una sensibilidad del 91,4%; sin embargo, la sensibilidad es sustancialmente más baja en enfermedad temprana (77,3%) (33).

	Puntaje
Evidencia de psoriasis actual, historia personal de psoriasis, o historia familiar de psoriasis	2
Distrofia ungueal psoriásica típica incluyendo onicólisis, lesiones punteadas, e hiperqueratosis observados en el examen físico actual	1
Un resultado negativo del factor reumatoide por cualquier método, excepto látex	1
Historia actual de dactilitis, definida como la inflamación total de un dedo, o una historia de dactilitis registrada por un reumatólogo	1
Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxta-articular que aparece como osificación mal definida cerca de los márgenes de articulación (pero con exclusión de la formación de osteofitos) en las radiografías simples de mano o pie	1

Tabla 2. Criterios CASPAR APs. Para cumplir los criterios CASPAR el paciente tiene que tener enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos en cualquiera de las 5 categorías anteriores (32).

La mayoría de pacientes desarrollan primero el compromiso cutáneo, pero existe un 15% de pacientes que presentan manifestaciones extracutáneas antes del desarrollo de la psoriasis (34). Por lo general no hay relación entre la severidad y la extensión de las manifestaciones cutáneas(31).

Es más frecuente en adultos y el curso natural se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. El diagnóstico es clínico y las manifestaciones pueden ser oligoarticulares o poliarticulares (esta última más frecuente). El compromiso de articulaciones interfalángicas se presenta en el 41% y la dactilitis en un 23,7%. El compromiso de columna es más frecuente en la región lumbar y el cuello y la afectación típica de sacroiliacas muestra un patrón asimétrico con dolor lumbar y rigidez matinal (35).

En Colombia, un estudio de Londoño et al (21), mostró una prevalencia del 9,4% dentro del grupo de las EAS, el HLA-B27 estuvo presente en el 23%, observándose que la edad promedio era significativamente más alta para esta entidad comparada con las demás ($51,6 \pm 11$ años, $p < 0,05$) y tenían el índice de actividad más alto (BASDAI=5,8). Actualmente no existe una prueba de laboratorio específica para su diagnóstico, por lo cual se utilizan los criterios anteriormente mencionados.

3.2.4. Espondiloartropatía Asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EAS-EII)

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU) son enfermedades inflamatorias del intestino, de etiología desconocida con una prevalencia de 1/250 adultos, de los cuales el 25% son diagnosticados en la infancia o adolescencia. Los hallazgos claves para el diagnóstico de CU son el compromiso inflamatorio difuso de la mucosa que se extiende de forma proximal desde el recto, mientras que en la EC, cualquier sitio del tracto gastrointestinal puede verse afectado, la inflamación sobrepasa la mucosa, es transmural con un compromiso parcial y segmentario (30). Las complicaciones articulares son la forma más común de manifestaciones extraintestinales y se reconocen desde 1920, describiéndose formas axiales y periféricas (36).

Se ha evaluado la frecuencia y distribución de artritis en pacientes con EII, encontrándose que el compromiso periférico es el más frecuente para cualquiera de los dos tipos (EC y CU) y puede ocurrir en un rango entre el 11% y 20%. Sin embargo, las frecuencias de presentación varían entre estudios, dadas las diferencias en los métodos de selección de pacientes y las definiciones aplicadas a EAS (12). Un estudio belga mostró que el 39% de los pacientes con EII presenta manifestaciones articulares (37). Un estudio realizado en Estados Unidos reportó un riesgo elevado para AR en pacientes con EII (OR: 2.7; IC95%: 2.4-3.0), sin embargo, el riesgo es más elevado para EA (OR: 7.8 IC95%: 5.6-10.8) (38). Otro

estudio griego, realizado en 37 pacientes con EII, mostro un solo paciente con artritis periférica y anti-CCP positivo (39).

La prevalencia del HLA-B27 en EAS asociada a EII varía entre el 52,6% para EC y 62,7% para CU (40). En Colombia un estudio realizado en Medellín, mostró una prevalencia de 4,2 % para esta entidad dentro de todo el grupo de EAS (41).

3.2.5. Espondiloartropatia Indiferenciada (EASI)

En este grupo se encuentran las formas que no llenan criterios para ninguna de las anteriores categorías. Pueden corresponder a formas incompletas de entidades definidas (formas tempranas de APs o asociada a EII), que cursan con inicio articular. Después de hacer seguimiento por 2 a 6 años, se ha encontrado que cerca del 50% desarrollan una EAS diferenciada, un 10% persisten con oligoartritis recurrente y un 40% entran en remisión (42).

El espectro clínico de las EASI es amplio e incluye varias combinaciones de manifestaciones clínicas y radiológicas como artritis periférica, entesitis, dactilitis, dolor de la pared torácica, lumbalgia, sacroilitis, conjuntivitis, uveítis anterior aguda e insuficiencia aórtica con trastornos de la conducción (12). Estas manifestaciones pueden ocurrir aisladas como única manifestación clínica, asociada al HLA-B27. Los estudios en Colombia muestran una prevalencia entre el 29,6% al 39,6% dentro del grupo de EAS, La prevalencia del HLA-B27 en este grupo de pacientes fue del 39% (21, 39).

3.2.6. Criterios de clasificación assesment of spondyloarthritis international society (ASAS) para las EAS

Dada la heterogeneidad en las manifestaciones y la variedad de presentación de cada una de ellas, fue necesario re-evaluar los diferentes criterios que se han descrito. Entre los años 2009 y 2010 se realizó la unificación de criterios de clasificación para las EAS, definiendo los criterios para espondiloartritis axial y periférica (13). Las manifestaciones extraarticulares como la uveítis anterior, es considerada también como EAS (14). Las tablas 3 y 4 resumen los criterios de dicha clasificación.

En pacientes con dolor lumbar \geq 3 meses y $<$ 45 años	
<p>Sacroilitis en Imagen* y una o más de las siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar inflamatorio • Artritis • Entesitis • Uveítis • Dactilitis • Psoriasis • EII • Buena respuesta a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) • Historia Familiar de EAS • HLA-B27 • Proteína C Reactiva (PCR) Elevada 	<p>HLA- B27 y dos o más de las siguientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • *Sacroilitis en imagen* - Inflamación activa (aguda) en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sugestiva de Sacroilitis asociada a Espondiloartritis - Sacroilitis radiográfica definida de acuerdo a los criterios de New York modificados

Tabla 3. Criterios de clasificación Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) de la Espondiloartritis Axial (13).

Artritis o Entesitis o Dactilitis y		
más \geq 1 de:	o	más \geq 2 de:
<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • EII • Infección Precedente • HLA – B27 • Uveítis • Sacroilitis en imagen (radiografía o resonancia nuclear magnética-RNM) 		<ul style="list-style-type: none"> • Artritis • Entesitis • Dactilitis • EII • Historia Familiar de EAS.

Tabla 4. Criterios ASAS de Clasificación para la Espondiloartritis Periférica (13).

Seguimiento de la Enfermedad. La reunión OMERACT-IV (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials), celebrada en 1998, tuvo como objetivo principal el análisis de medidas en espondilitis; para ello, se designó un comité específico

para el tema seleccionado al grupo ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group), un grupo internacional compuesto por miembros de 21 países que incluye a expertos en espondilitis, epidemiólogos, representantes de la industria farmacéutica y ligas de pacientes (43).

Además de la selección realizada por el grupo ASAS hay otra serie de instrumentos cuya utilización en los ensayos clínicos y en la práctica clínica en los últimos años ha sido cada vez mayor. Para el seguimiento de la actividad de la enfermedad se requiere de un elemento reconocido de medida (patrón de oro). En el caso de las EAS el parámetro comúnmente aceptado es el BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (44), que es un índice combinado compuesto por 6 ítems que valoran la fatiga, el dolor axial, la afectación articular periférica, la entesopatía y la rigidez matinal. Actualmente es el índice de actividad más utilizado en EA dado que es un índice sensible al cambio en períodos relativamente cortos. Para el BASDAI existe una versión validada en español (45).

Se ha publicado una serie de recomendaciones, elaboradas por el grupo ASAS y la Asociación Americana de Espondilitis (SAA), para la evaluación y seguimiento de estudios clínicos en EA (46). Recientemente el grupo ASAS ha publicado una nueva escala de valoración de actividad de la enfermedad (47, 48) denominada ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), la cual evalúa el grado de actividad de la enfermedad. Fue diseñado en analogía con el DAS (Disease Activity Score) de la AR y es un índice compuesto con propiedades de medición continua. Utiliza cuatro variables clínicas del BASDAI y una variable de laboratorio, la PCR o la velocidad de sedimentación globular (VSG). El proceso desarrollado para la definición de la escala resultó en cuatro posibles candidatas para ASDAS. Los miembros de ASAS han seleccionado la escala que incluye la PCR como la versión preferida y recomendada. Se definieron cuatro estados de actividad que fueron escogidos por consenso: enfermedad inactiva, moderada, alta y muy alta, en función de la actividad. Los 3 puntos de corte para estos estadios fueron 1.3, 2.1 y 3.5 unidades (48).

3.3. AUTOINMUNIDAD Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Definición. La autoinmunidad es definida como el reconocimiento normal, por parte del sistema inmune, de antígenos propios (tolerancia), mientras que la enfermedad autoinmune corresponde al daño tisular mediado por linfocitos T o B, producido por la pérdida de la tolerancia autoinmune, en ausencia de otra causa evidente (2). Las EAI hacen parte de un grupo de patologías que comparten un origen común. Esto es soportado por evidencia clínica, mecanismos fisiopatológicos compartidos y los factores de riesgo genéticos compartidos para diferentes EAI así como factores específicos para cada enfermedad (5). La incidencia estimada de las EAI es cercana al 90 por 100000 personas-año y la prevalencia es cercana al 3% en la población general (49).

Se han descrito criterios de clasificación de las EAI. Algunos ejemplos se mencionan en la Tabla 5. Estos criterios incluyen pruebas directas, indirectas y evidencia circunstancial (3). La evidencia directa requiere que exista mediación de anticuerpos (participación linfocitaria B) y mediación por linfocitos T (por ejemplo, infiltrado tisular del órgano afectado). La evidencia indirecta se puede resumir como la reproducción de EAI en modelos animales, ya sea por inmunización experimental, modelos espontáneos, por disregulación del sistema inmune o evidencia de EAI reproducida por idiotipos (2). La evidencia circunstancial trata de la presencia aislada de autoanticuerpos, de asociación con otras EAI, relación con HLA, infiltración linfocítica del órgano blanco o respuesta favorable a la inmunosupresión.

			Enfermedad					
			LES	AR	SS	EA	APs	EII
Evidencia Directa	Mediada por Ac	Ac que alteran función	+	+	+			
		Ac localizados	+	+	+			
		IC en la lesión	+	+	+	+		
		Transferencia pasiva	+		+			
	Mediada por células (in vitro)	Proliferación de CT en respuesta a auto-Ag						
		Trasferencia de CT a ratones inmunosuprimidos	+					
		Citotoxicidad de CT contra órgano diana	+	+	+			
		Reproducción de la por inmunización experimental	+	+	+	+	+	+
		Reproducción de la Enfermedad por idiotipos	+	+				+
		Modelos animales espontáneos	+	+	+	+	+	+
Evidencia Indirecta	Modelos animales por disregulación del sistema inmune	+	+	+	+	+	+	
	Auto-Ac	+	+	+				
	Asociación con otras EAI	+	+	+		+	+	
	Asociación con HLA	+	+	+	+	+	+	
	Infiltración de órgano blanco por linfocitos		+	+	+	+		
Evidencia circunstancial	Buena respuesta a la inmunosupresión	+	+	+	+	+	+	

Tabla 5. Criterios de clasificación para EAI

Ac: anticuerpos, IC: inmunocomplejos, CT: células T, Ag: antígenos, AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, SS: síndrome de Sjögren, EA: espondilitis anquilosante, APs: artritis psoriásica, EII: enfermedad inflamatoria intestinal. Tomado y modificado de: Rose, N (3) y Anaya et al (2).

3.3.1. Artritis Reumatoide (AR)

La AR es una enfermedad sistémica autoinmune, de etiología desconocida, caracterizada principalmente por inflamación y daño de las articulaciones diartrodiales, que afecta al tejido sinovial y se asocia a la presencia del factor reumatoide y anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (50). También puede cursar con compromiso extraarticular como uveítis, nodulosis, compromiso pleuropulmonar, entre otros (51).

La prevalencia de la enfermedad se ha calculado entre el 0.2 y el 1.2%, siendo considerablemente mayor en mujeres. Una incidencia entre 20 a 50 por 100000 personas-año ha sido reportada en Norte América y países del norte europeo; sin embargo, los criterios de clasificación que se usaron para estos estudios son los de 1987, en donde pacientes con AR temprana no se incluyeron; por lo tanto es probable que su real incidencia sea más alta (52).

Los síntomas de la enfermedad son dolor e inflamación articular, con compromiso simétrico de cualquiera de las siguientes articulaciones: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, hombros, caderas, rodillas, tobillos y articulaciones de los pies. Con frecuencia se encuentra también rigidez articular matinal, de predominio en manos. Otros síntomas son la fatiga, el cansancio y la debilidad, que pueden preceder el inicio de la enfermedad (53). Las imágenes radiológicas son de gran utilidad para evaluar daño articular y óseo observando desde osteopenia yuxtaarticular, hasta compromiso erosivo, subluxación articular y pérdida de masa ósea (54).

Para el diagnóstico de la enfermedad clásicamente se han utilizado los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987 (55). Sin embargo, en 2010 se publicaron nuevos criterios de clasificación que permiten identificar tempranamente los pacientes (56).

En Colombia, un estudio realizado en afro-colombianos, mostro una incidencia hospitalaria de la AR de 0.65 por 1000 personas-año (57).

3.3.2. Lupus eritematoso sistémico (LES)

Es una EAI multisistémica que puede comprometer cualquier órgano y presenta diversas manifestaciones clínicas e inmunológicas. Afecta predominantemente a las mujeres. Existen diferencias según la raza, edad y localización geográfica tanto para el compromiso por género como para las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad (58).

Los hallazgos clínicos y serológicos más relevantes de la enfermedad son eritema malar, artritis no erosiva, fotosensibilidad, úlceras orales recurrentes, eritema discoide, serositis, compromiso renal, hematológico, neurológico y la presencia de autoanticuerpos como los anticuerpos antinucleares, anti-Sm, anticardiolipinas y anti-DNA, entre otros (59).

La incidencia varía de acuerdo con la población estudiada. Se ha reportado una incidencia entre 2 hasta 7.6 por 100000 personas-año en diferentes poblaciones de América del Norte y Europa. Se han reportado también prevalencias entre 12 y 36 casos por 100000 personas (57).

En 1997 se actualizaron los criterios diagnósticos para LES, dando lugar a 11 criterios. Para propósitos de investigación se requiere que un paciente cumpla 4 de éstos para ser considerado con LES (60).

En Colombia se han reportado los factores asociados a poliautoinmunidad en LES. Se encontró que la prevalencia de poliautoinmunidad en LES fue del 41%, de los cuales 5.1% presentaron síndrome autoinmune múltiple. Los factores más asociados con poliautoinmunidad fueron: género femenino (OR: 2.30; IC95%: 1.03-5.15) y el compromiso articular (OR: 2.02; IC95%: 1.26-3.23) (61).

3.3.3. Síndrome de Sjögren (SS)

El SS es una enfermedad crónica, autoinmune, que se caracteriza principalmente por sequedad oral y ocular, debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares. El carácter autoinmune de la enfermedad es dado por la presencia de autoanticuerpos, algunos de ellos con propiedades patogénicas probadas; por la ausencia de un agente etiológico conocido, y por las características histopatológicas en la biopsia de glándula salivar (62). El SS es una enfermedad sistémica, con importante repercusión sobre el estado físico, psicológico y social. Actualmente está considerado como una epitelitis autoinmune, dado que el epitelio de las glándulas exocrinas es el blanco de la respuesta inflamatoria (63).

La prevalencia del SS en la población general se encuentra entre 0.5 y 2.7% (64). No obstante, a pesar de su frecuencia, el SS es una enfermedad poco diagnosticada (65).

Las manifestaciones clínicas son dadas por síntomas secos, principalmente xerostomía y xeroftalmia. Dentro de las manifestaciones sistémicas del SS se incluyen el compromiso pulmonar, digestivo o renal que no son otra cosa que la extensión de la misma enfermedad. El compromiso articular, cutáneo, hematológico, vascular y del sistema nervioso, es consecuencia de la intensidad del estado inflamatorio de la enfermedad. Las artralgias inflamatorias de manos y

rodillas, el compromiso de piel, el fenómeno de Raynaud y la fotosensibilidad, son las manifestaciones encontradas con mayor frecuencia (66, 67).

Existen varios criterios de clasificación diagnóstica de la enfermedad, de los cuales los europeos son los más utilizados actualmente (68). Nuestro grupo utiliza estos criterios exigiendo la conveniente positividad de la biopsia de glándulas salivares, puesto que, al menos el 15% de los pacientes con SS pueden escapar a la detección de autoanticuerpos por los métodos utilizados rutinariamente (66).

3.3.4. Hipotiroidismo autoinmune (HAI) o tiroiditis de Hashimoto (TH)

Es una EAI órgano específica, que en conjunto con los demás tipos de enfermedad tiroidea autoinmune (ej. enfermedad de Graves), contemplan el grupo de condiciones autoinmunes más frecuentes, teniendo una prevalencia del 2-5% en la población occidental (69). Se caracteriza por la presencia de respuesta inmune celular y humoral dada por infiltración linfocítica de la glándula tanto por células T como B, sumado a la presencia de autoanticuerpos (70). Los síntomas son los mismos del hipotiroidismo en todas sus variedades e incluyen, principalmente, astenia, aumento de peso, intolerancia al frío, estreñimiento y piel seca. Los signos clínicos incluyen lentitud en los movimientos, piel y pelo ásperos, lentitud en la fase de relajación de los reflejos, piel fría y bocio, con prevalencias variables entre diferentes poblaciones (71). Los anticuerpos hacen parte del diagnóstico y en población colombiana con HAI se ha encontrado una prevalencia de 83 y 52% para anticuerpos antiperoxidasa (AcTPO) y anticuerpos anti tiroglobulina (AcTGB) respectivamente (72).

3.4. POLIAUTOINMUNIDAD

El termino tautología autoinmune se refiere al hecho que las EAI comparten una gran variedad de signos clínicos y síntomas, mecanismos fisiopatológicos y factores genéticos indicando que tiene un origen común (73). Las características compartidas que soportan la evidencia de un origen común de las EAI se presentan en la Tabla 6.

Predominio en mujeres Fisiopatología similar Enfermedades autoinmunes sistémicas tienen síntomas y signos similares Severidad inversamente relacionada con la edad de inicio Agentes ambientales similares (tabaco, virus Epstein-Barr) pueden influenciar EAI Factores genéticos comunes (HLA y no HLA) Poliautoinmunidad (varias EAI en un mismo individuo) Autoinmunidad familiar (Diversas EAI en varios miembros de una familia nuclear) Tratamiento similar

Tabla 6. Características compartidas que soportan la evidencia sobre el origen común de las EAI. Tomado de: Anaya JM (73).

Con el tiempo, ha sido creciente la evidencia de que dos o más EAI pueden compartir un mismo gen de riesgo y cada vez son mayores los reportes en los cuales se presentan dos o más EAI en un mismo individuo.

Partiendo desde esta base, se entiende el término poliautoinmunidad como la coexistencia de al menos dos EAI en un mismo paciente. Cuando coexisten tres o más, la entidad se conoce como síndrome autoinmune múltiple (5). En 1993, Sheehan utiliza, por primera vez, el término poliautoinmunidad para describir el caso de una mujer que desarrolló AR, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) anemia perniciosa, HAI, esclerodermia (ES), insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad celiaca (74). Existe evidencia creciente de la relación entre varias EAI. Por ejemplo, en ES se ha encontrado coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA), AR y SS con prevalencias del 31, 21 y 18% respectivamente (75). En un grupo de 335 pacientes con LES, se observaron 191 EAI en total, siendo las más frecuentes ETA, síndrome antifosfolipídico (SAF), y SS con prevalencias del 18, 14 y 14% respectivamente (76). La figura 1 muestra la asociación entre diferentes EAI.

Para el caso de las EAS, la información es escasa no son frecuentes los reportes encontrados en la literatura. Sin embargo, se han descrito prevalencias del SS entre un 7.6 y hasta del 36% en diferentes grupos de pacientes con EAS (7). La prevalencia de AR en EAS, no se ha reportado claramente y en la literatura se encuentran series de casos (77). Un estudio mostró una prevalencia elevada de EAS en un grupo de pacientes con AR (78). En lo que respecta a LES, se han reportado casos en la literatura, además de LES inducido por agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF, de las siglas en Inglés) utilizados en pacientes con EAS (79, 80). Algunos estudios han mostrado una prevalencia alta de HAI en pacientes con EAS, sin embargo los tamaños de muestras no son suficientes y los datos son escasos (81). En APs, un estudio mostró una alta prevalencia de HAI comparado con controles (9). Para Colombia, no se encontraron datos de prevalencia en las

bases de datos analizadas (LILACS, Scielo, Revista Colombiana de Reumatología).

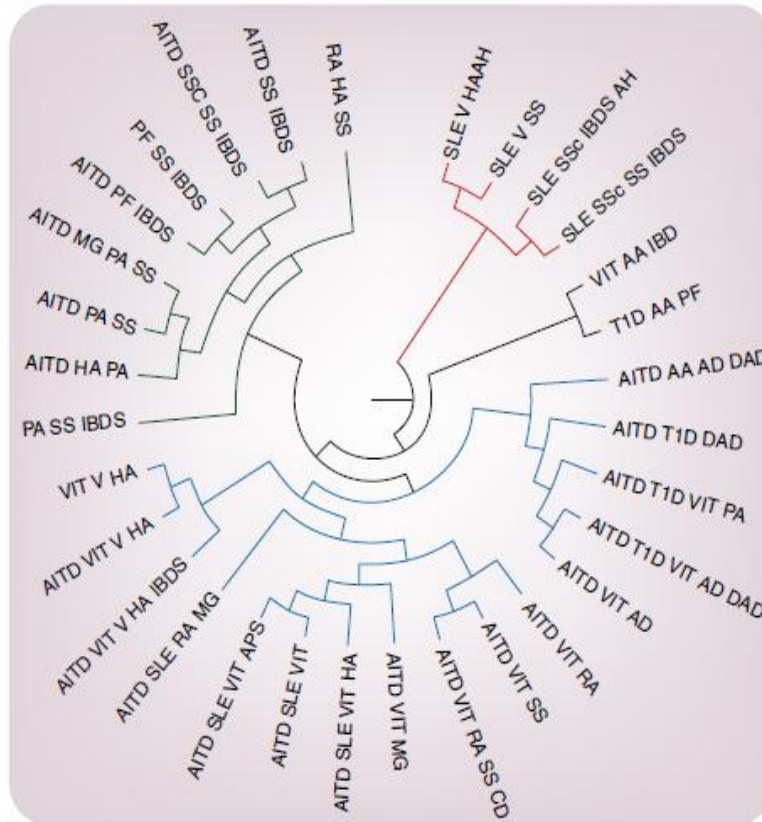


Figura 1. Grupos de asociación entre diferentes EAI. AITD: Enfermedad Tiroidea Autoimmune; APS: síndrome antifosfolípido; CD: enfermedad celíaca; DAD: enfermedad desmielinizante autoinmune; HA: anemia hemolítica; IBDS: enfermedad inflamatoria intestinal; MG: miastenia gravis; PA: anemia perniciosa; PF: Pénfigo; RA: artritis reumatoide; SLE: lupus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren; SSc: esclerosis sistémica; T1D: diabetes tipo 1; VIT: Vitiligo. (Abreviaturas en inglés). Tomado de: Anaya, JM et al (5).

4. PROPOSITO

El advenimiento de nuevas terapias efectivas que han cambiado el curso de los pacientes con enfermedades reumáticas crónicas como las EAS o las EAI, ha hecho que se busquen nuevos blancos terapéuticos. Entender claramente el origen de una enfermedad y clasificarla adecuadamente permitirá en un futuro el desarrollo de nuevos medicamentos cada vez más específicos que mejoren el pronóstico, la calidad de vida y eviten el daño en las enfermedades reumatológicas. Para esto, es necesario entender a fondo todos los mecanismos fisiopatológicos. Dado que la poliautoinmunidad es una pieza muy importante dentro del mosaico de la autoinmunidad y que hay suficiente evidencia científica sobre esto en las EAI clásicas como la AR el SS y LES, por medio de este trabajo se podrá aportar mayor evidencia para poder clasificar correctamente las EAS, las cuales han mostrado tener características más autoinflamatorias que autoinmunes. En un futuro esto puede aportar para la innovación de nuevas terapias efectivas que mejoren el pronóstico de este tipo de pacientes, permitirá un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y abrirá las puertas para nuevas investigaciones en este campo.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVOS GENERAL

- Determinar la prevalencia de las EAI en una cohorte colombiana de pacientes con EAS. Asimismo, determinar la prevalencia las EAS en EAI bien definidas como son AR, ES y SS.

5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer la prevalencia de EA, APs, ARe, EAS-EII y EASI en las siguientes enfermedades autoinmunes bien definidas: AR, SS y LES.
- Establecer la prevalencia de las EAI encontradas en pacientes con EAS en general y según subtipo.
- Comparar las prevalencias encontradas con la población general para establecer si existen diferencias.
- Determinar serológicamente la prevalencia del HAI en los pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo en la cohorte de EAS.
- Identificar y caracterizar clínicamente una cohorte colombiana de pacientes con EAS.

6. MÉTODOLÓGIA

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo de 2 grupos. El primero compuesto por pacientes con EAI (AR, LES y SS), donde se evaluó la presencia de EAS. El segundo fue compuesto por pacientes con EAS donde se evaluó la presencia de EAI. Se describen además las características clínicas de este último grupo. Finalmente, se comparan los resultados con la prevalencia reportada en la población general.

6.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

6.2.1. Grupo 1: pacientes con EAI

Se revisó una población total de 1077 pacientes con AR, SS y LES de la base de datos del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA). Esta base de datos está compuesta de 671 pacientes con diagnóstico confirmado de AR, 239 con LES y 167 con SS. Todos los pacientes cumplen cuatro o más criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la clasificación de AR (56) y LES (60). Todos los pacientes con SS cumplen 4 o más criterios diagnósticos del Grupo de Estudio de la Comunidad Europea (ECSG) (68), requiriendo siempre compromiso salivar glandular por biopsia de glándulas salivares menores. Todos los pacientes con EAI en este estudio fueron incluidos entre enero de 2007 y diciembre de 2010.

6.2.2. Grupo 2: pacientes con EAS

Se evaluó una cohorte de 148 pacientes con EAS. Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo a criterios internacionales aceptados para cada subtipo de enfermedad. Los pacientes con EA cumplieron los criterios de Nueva York modificados (23) y los pacientes con APs cumplieron criterios de CASPAR (32). Para el diagnóstico de CU, el diagnóstico debió ser hecho bajo la sospecha clínica y soportado por endoscopia digestiva baja, cambios histológicos típicos en la biopsia y paraclínicos negativos para agentes infecciosos. Para EC, el diagnóstico dependió en la demostración de inflamación focal, asimétrica y frecuentemente granulomatosa (82). El diagnóstico de EAS asociada a EII requirió el cumplimiento de criterios para cualquier tipo de EAS más hallazgos de CU o EC.

Para ARe, el diagnóstico fue basado en los criterios de European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) para la clasificación de EAS (83) teniendo en cuenta que el antecedente de infección previa fue requerido. Pacientes que no cumplieron criterios para ser clasificados en cualquiera de los grupos anteriormente expuestos, pero que completan criterios para ser considerados como EAS, fueron clasificados como EASI. Los pacientes también fueron reclasificados en base a los criterios ASAS como axial y periférica (13). Los pacientes quienes solo presentaron manifestaciones extraarticulares fueron clasificados como EAS extraarticular (84). Todos los pacientes fueron incluidos entre enero de 2011 y Julio de 2011.

6.3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN

6.3.1. Grupo 1 (EAI)

- Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico de AR que cumplan 4 o más criterios ACR (56)

Pacientes con diagnóstico de LES que cumplan 4 o más criterios ACR (60)

Pacientes con diagnóstico de SS que cumplan 4 o más criterios de la European Community Study Group (68) siempre con Biopsia compatible con SS (más de un foco de 50 células).

- Criterios de exclusión

Evidencia o sospecha de autoinmunidad inducido por medicamentos.

Pacientes menores de 18 años

Registros incompletos en la Historia clínica y que no puedan ser verificados en forma objetiva en el paciente.

6.3.2. Grupo 2 (EAS)

- Criterios de Inclusión

Pacientes con EA que cumpla con criterios de New York modificados (23)

Pacientes con diagnóstico de APs que cumplan criterios CASPAR (32)

Pacientes con diagnóstico de CU o EC según clasificación de Montreal (82) y criterios de ESSG para EAS (83)

Pacientes con ARe según criterios de la ESSG siempre y cuando tengan antecedente de infección en el mes anterior al inicio de las manifestaciones articulares (83)

Pacientes que cumplan criterios de EAS según ESSG que no puedan ser clasificados en las categorías anteriores, se incluyeron como EASI (83)

- Criterios de exclusión

Evidencia o sospecha de autoinmunidad inducido por medicamentos en pacientes con cualquier tipo de EAS.

Pacientes menores de 18 años

Registros incompletos en la Historia clínica y que no puedan ser verificados en forma objetiva en el paciente.

Duda en la evaluación de los antecedentes imagenológicos (no evidencia clara de sacroilitis por imágenes)

6.4. TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

6.4.1. Formularios de pacientes aprobados y validados

Los datos fueron recolectados con el uso de formatos previamente establecidos y estandarizados para este propósito que fueron diseñados en el CREA. Los formularios utilizados han sido validados, actualizados y aprobados para su utilización.

- **Formulario para pacientes con EAS**

Compuesto por documento, edad actual, sexo, fecha de registro, edad de inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, lugar y fecha de nacimiento, ciudad actual, años de estudio, escolaridad, teléfonos, e-mail, estrato socioeconómico, médico tratante, aseguradora, ocupación, estado civil, honorabilidades, tabaquismo, exposición a tóxicos, café, otros antecedentes, medicamentos recibidos y cirugías.

- **Formulario para historias clínicas**

Compuesto por documento, diagnóstico, criterios radiológicos por radiografías y/o RNM, antecedente de elevación de PCR o VSG, HLA-B27, dolor lumbar inflamatorio, antecedentes de artritis, entesitis, uveítis, dactilitis, mono u oligoartritis de miembros inferiores, psoriasis, EC o CU, buena respuesta a AINEs,

historia familiar de EAS, infección precedente, distrofia ungueal psoriásica, evidencia radiográfica de artritis psoriásica. También incluye la nueva clasificación en axial, periférica o extraarticular y antecedente de otras enfermedades autoinmunes.

- **Cuestionario de actividad de la enfermedad**

Compuesto por documento, fecha de registro, 6 preguntas de BASDAI, una pregunta de evaluación global general, el valor de la PCR tomada el mismo día del cuestionario y los valores calculados BASDAI y ASDAS.

- **Formulario de pacientes con AR**

Compuesto por documento, edad actual, sexo, fecha de registro, edad de inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, lugar y fecha de nacimiento, ciudad actual, años de estudio, escolaridad, teléfonos, e-mail, estrato socioeconómico, médico tratante, aseguradora, ocupación, estado civil, comorbilidades, tabaquismo, exposición a tóxicos, café, otros antecedentes, medicamentos recibidos y cirugías. Reúne los criterios ACR 1987 donde se enumeran las áreas articulares comprometidas, la simetría del compromiso articular, los antecedentes del laboratorio, antecedentes radiológicos y manifestaciones extraarticulares de la enfermedad.

- **Formulario para pacientes con LES**

Compuesto por documento, edad actual, sexo, fecha de registro, edad de inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, lugar y fecha de nacimiento, ciudad actual, años de estudio, escolaridad, teléfonos, e-mail, estrato socioeconómico, médico tratante, aseguradora, ocupación, estado civil, comorbilidades, tabaquismo, exposición a tóxicos, café, otros antecedentes, medicamentos recibidos y cirugías. Reúne los criterios clínicos y del laboratorio para el diagnóstico de LES.

6.4.2. Revisión de Historia Clínica

La historia clínica de cada paciente fue detalladamente revisada por los asistentes de investigación del CREA y la información fue verificada tanto por los reumatólogos tratantes, como por los reumatólogos del CREA, verificando el cumplimiento de los criterios diagnósticos. Estos datos fueron registrados en los formatos previamente mencionados.

6.4.3. Examen clínico y entrevista con el paciente

Cada paciente fue evaluado clínicamente por Reumatólogo experto verificando cuidadosamente los criterios diagnósticos a la luz de los formularios, la historia clínica, los laboratorios previos, las imágenes diagnósticas, la entrevista con los pacientes y el examen físico.

6.4.4. Laboratorios

Los laboratorios fueron tomados el mismo día de la consulta con el paciente, utilizando protocolos bien establecidos para toma y almacenamiento de muestras manteniendo todas las normas de bioseguridad. Se llevaron a cabo los análisis requeridos en el laboratorio del CREA o de Riesgo de Fractura-CAYRE IPS siguiendo protocolos estandarizados para cada uno de ellos y de acuerdo a las instrucciones de los fabricantes. Los resultados fueron incluidos de inmediato en la base de datos del CREA. Se mantiene una alícuota de suero para análisis posteriores en la seroteca del CREA (autorizado por el paciente en consentimiento informado).

6.5. CONTROL DE SESGOS Y ERRORES

Sesgos de selección: se incluyeron pacientes consecutivos, de una consulta altamente especializada de Reumatología. La mayoría provienen de EPS del régimen contributivo, por lo cual no existiría representatividad de régimen subsidiado y no asegurado.

También se incluyen sesgos de información dado que se evaluaron datos ya consignados en reportes escritos. También puede tener sesgo de memoria en la entrevista con los pacientes.

Se realizó el control de sesgos al máximo verificando los datos en historias clínicas, entrevista directa con el paciente, antecedentes de laboratorio y examen clínico por parte de personal altamente calificado. Se usaron los formatos ya aprobados para cada tipo de enfermedad y las escalas validadas en español para la evaluación de los pacientes. En cada paso se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

6.6. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

6.6.1. Imágenes diagnósticas

- Grupo 1 (EAI)

A los pacientes con EAI y diagnóstico concomitante de EAS se evaluaron detalladamente los criterios para las dos enfermedades. En caso de EAS con compromiso axial requirió cumplir con criterio radiológico de sacroilitis evidente en radiografía de pelvis o RNM de articulaciones sacroiliacas. En caso de compromiso periférico, solo se requiere el antecedente clínico de cualquiera de las manifestaciones periféricas.

- Grupo 2 (EAS)

En el grupo de pacientes con EAS con diagnóstico concomitante de EAI se evaluaron los criterios radiológicos en imágenes diagnósticas previas de acuerdo al tipo de EAI en mención.

6.6.2. Laboratorio clínico y estudios histológicos

- Grupo 1(EAI)

En los pacientes con diagnóstico concomitante de EAI y EAS, se verificaron los criterios de laboratorios como la presencia del HLA-B27 o PCR y que estos hayan sido tomados con técnicas aceptadas internacionalmente: nefelometría o citometría de flujo respectivamente.

- Grupo 2 (EAS)

Se verificaron los laboratorios requeridos para el diagnóstico de pacientes con SS asociado (anticuerpos contra antígenos extractables) y que hayan sido tomados con técnicas aceptadas del laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas-ELISA). No se requirieron otros estudios adicionales dado que los pacientes ya tenían estos laboratorios.

Se verificó que todos los pacientes con SS en este grupo cumplieran el criterio histológico de la enfermedad. Es decir que se les haya practicado biopsia de glándula salival menor y que esta haya sido positiva para SS.

En el grupo de pacientes con EAS con diagnóstico previo de hipotiroidismo y que no tenían anticuerpos antitiroideos se les realizó medición de AcTPO y AcTGB para descartar o confirmar autoinmunidad en Tiroides (HAI). Estos anticuerpos fueron medidos por medio de ELISA. La cuantificación de AcTPO se llevo a cabo con el kit QUANTA Lite® TPO ELISA y la de AcTGB con el kit QUANTA Lite™ Thyroid ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante.

6.7. PLAN DE ANÁLISIS

Los datos fueron recolectados por medio de Microsoft Excel 2007 y para la realización de los análisis estadísticos se utilizó SPSS v18 para Windows.

Análisis estadístico.

Se procedió al análisis descriptivo de las variables numéricas continuas utilizando estadísticos de tendencia central (promedio y desviación estándar) previa verificación de cumplimiento de los postulados de normalidad con test de Kolmogorov-Smirnov. Se usó el test de Shapiro-Wilk en grupos con $n < 30$. Las variables dicotómicas y categóricas se describen por medio de porcentajes. Las diferencias entre grupos fueron analizadas usando T student para comparación de medias de dos variables continuas, χ^2 de independencia para comparación de grupos independientes o test exacto de Fisher, prueba Binomial para variables dicotómicas intragrupo, o test de ANOVA para comparación de variables continuas de varios grupos independientes. Grupos con $n \leq 5$ fueron excluidos del análisis. Para todos los casos se considero significativa una $p < 0.05$ según tipo de análisis.

6.8. ASPECTOS ETICOS

Este estudio se realizó dentro de las normas éticas bajo los preceptos de la normatividad nacional plasmados en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, catalogándose como investigación con riesgo mínimo, ya que se realizó extracción de sangre por punción venosa en adultos en el grupo de pacientes con EAS, además se realizaron pruebas no invasivas como la medición de anticuerpos y se les realizó examen físico evaluando las semiología articular pertinente como medidas de flexión de columna lumbar, cervical y evaluación de las articulaciones de miembros superiores e inferiores.

En todo momento se mantiene la confidencialidad de identidad de los pacientes por parte de los investigadores, asegurando que sólo se usarán con fines investigativos.

Los estudios de autoinmunidad del CREA, cuentan con un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Escuela de

Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario. Todos los pacientes firmaron este consentimiento.

7. RESULTADOS

7.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON EAS

Fueron incluidos en total 148 pacientes con EAS. Se observó EA en 55.6%, APs en 21.5%, EASI en 16.7%, EAS asociada a EII en 4.2% y ARe en 2.1% de los pacientes evaluados. La edad promedio del grupo fue 42.78 años, la edad de inicio de la enfermedad 34.77 años y la edad promedio al diagnóstico fue de 39.24 años. La edad promedio y la edad al diagnóstico fueron significativamente mayores en pacientes con APs al compararla con EA y EASI ($p < 0.05$). Asimismo, los pacientes con APs mostraron una edad de inicio significativamente mayor que aquellos con EA ($p < 0.05$).

La enfermedad estuvo presente predominantemente en hombres y para cada subtipo de EAS, excepto para EASI. Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre género para ningún grupo y tampoco al comparar la proporción de hombres y de mujeres entre los diferentes subtipos de EAS ($p > 0.05$).

La lumbalgia inflamatoria estuvo presente en el 77% de los casos, siendo significativamente más frecuente en pacientes con EA que en cualquiera de los otros subtipos evaluados ($p < 0.001$). Por el contrario, la artritis periférica se encontró en un 50.7% de los pacientes, siendo significativamente más frecuente en pacientes con APs y EASI que en pacientes con EA ($p < 0.001$). La psoriasis cutánea se observó en un 19.4% de los pacientes, y fue exclusiva de los pacientes con APs de forma significativa ($p < 0.001$), así como también lo fue la EII para la EAS asociada con EII ($p < 0.001$). No existieron diferencias significativas en las demás variables evaluadas entre subtipos de la enfermedad (Tabla 7).

Al recategorizar los pacientes de acuerdo a la nueva clasificación de las EAS como axial, periférica y extraarticular, se observó que la edad promedio, de inicio de la enfermedad y al diagnóstico, son significativamente mayores en pacientes con enfermedad periférica ($p < 0.05$). Asimismo y como era de esperar, las manifestaciones como dactilitis, psoriasis y artritis periférica fueron más frecuentes significativamente en el grupo de pacientes con compromiso periférico, mientras que la lumbalgia inflamatoria existió en el 100% de pacientes con compromiso

axial. Sin embargo, un importante porcentaje (90.9%) de pacientes con manifestaciones periféricas también presentaron lumbalgia inflamatoria. La Tabla 7 muestra las características principales del grupo de EAS y la prevalencia de las EAI en este grupo.

Con respecto a la evaluación de la actividad de la enfermedad, esta fue evaluada por medio de los puntajes BASDAI y ASDAS. Se presentan datos de 89 pacientes en los cuales se realizó por el mismo evaluador.

El BASDAI general fue de 5.12 y el ASDAS general fue de 2.43. Al evaluar por subgrupos se encontró que BASDAI fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EA al compararlo con APs ($p < 0.001$), sin diferencias entre los demás grupos. No existieron diferencias para ASDAS entre los grupos evaluados. Con respecto a la clasificación actual, tanto BASDAI como ASDAS fueron significativamente más altos en pacientes con compromiso axial que aquellos con compromiso periférico ($p < 0.05$) (Tabla 8).

	Clasificación clásica						Valor p	Nueva clasificación			
	Todos (n=144) ^a	EA (n=80)	APs (n=31)	EASI (n=24)	EAS - EII (n=6)	ARe (n=3)		Axial (n=89)	Periférica (n=55)	Extraarticular (n=4)	Valor p
Media (DS)											
Edad, años (n=144)	43.78 (11.08)	42.23(10.33)	50.81 (13.00)	41.28 (8.45)	38.96 (6.02)	41.90 (10.38)	p<0.05 ^{b,c}	41.80 (10.15)	46.54 (11.84)	50.57 (9.21)	p=0.018
Edad de Inicio, años (n=141)	34.77 (11.39)	33.24 (10.71)	41.23 (11.20)	33.71 (11.52)	29.33 (6.77)	29.33 (8.32)	p<0.05 ^b	33.05 (10.42)	37.62 (12.35)	44.33 (14.22)	p=0.017
Edad al diagnóstico, años (n=142)	39.24 (10.98)	37.58 (10.27)	45.65 (12.43)	37.54 (9.31)	34.17 (7.83)	40.00 (10.58)	p<0.05 ^{b,c}	37.40 (10.03)	42.00 (11.95)	48.67 (7.57)	p=0.017
Característica, n (%)											
Porcentaje	100	55.6	21.5	16.7	4.2	2.1	NA	60.13	37.16	2.70	NA
Hombre ^d	82 (56.9)	45 (56.3)	20 (64.5)	13 (54.2)	2 (33.3)	2 (66.7)	NS	51 (57.39)	31 (56.4)	1 (25)	NS
Mujer ^d	62 (43.1)	35 (43.8)	11 (35.5)	11 (45.8)	4 (66.7)	1 (33.3)	NS	38 (42.7)	24 (43.6)	3 (75)	NS
Dolor lumbar inflamatorio	111 (77.1)	80 (100)	10 (32.3)	15 (62.5)	4 (66.7)	2 (66.7)	p<0.001 ^{b, c, e}	89 (100)	50 (90.9)	2 (50)	p<0.001
Artritis periférica	73 (50.7)	22 (27.5)	24 (77.4)	22 (91.7)	3 (50)	2 (66.7)	p<0.001 ^{b, c}	23 (25.8)	50 (90.9)	0	p<0.001
Entesitis (talón)	26 (18.1)	18 (22.5)	2 (6.5)	4 (16.7)	2 (33.3)	0	NS	20 (22.5)	6 (10.9)	0	NS
Entesitis (otras)	34 (23.6)	19 (23.8)	6 (16.1)	8 (33.3)	2 (33.3)	0	NS	22 (24.7)	12 (21.8)	0	NS
Dactilitis	28 (19.4)	10 (12.5)	9 (29)	8 (33.3)	1 (16.7)	0	NS	11 (12.4)	17 (30.9)	0	P=0.006
Uveítis	15 (10.4)	10 (12.5)	0	5 (20.8)	0	0	NS	10 (11.2)	5 (9.1)	2 (50)	NS
Psoriasis cutánea	28 (19.4)	0	28 (90.3)	0	0	0	p<0.001 ^{b, f, g}	2 (2.2)	26 (47.3)	0	p<0.001
Antecedente familiar de EAS	8 (5.6)	3 (3.8)	4 (12.9)	1 (4.2)	0	0	NS	5 (5.6)	3 (5.5)	0	NS
EII	6 (4.2)	0	0	0	6 (100)	0	p<0.001 ^{f, g, h}	2 (2.2)	4 (7.3)	2 (50)	NS
Infección previa	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (100)	NA	1 (1.1)	2 (3.6)	0	NS
HLA-B27											
Positivo	43/86 (50)	27/54 (50)	2/11 (18.2)	14/17 (82.35)	0	0	NA	29/59 (49.15)	14/27 (51.85)	2/4 (50)	NA
Negativo	43/86 (50)	27/54 (50)	9/11 (81.8)	3/17 (17.65)	2/2 (100)	2/2 (100)	NA	30/59 (50.85)	13/27 (48.15)	2/4 (50)	NA
Sin dato	58/144 (40.3)	26/80 (32.5)	20/31 (64.5)	7/24 (29.16)	4/6 (66.66)	1/3 (33.3)	NA	30/89 (33.7)	28/55 (50.9)	0	NA

Hipotiroidismo											
Prevalencia en EAS	14/148 (9.5)	8/80 (10)	4 (12.9)	2 (8.3)	0	0	NS	9 (10.1)	5 (9.1)	0	NS
AcTPO positivo	5/14 (35.7)	3/8 (37.5)	1/4 (25)	1/2 (50)	0	0	NS	3/9 (33.33)	2/5 (40)	0	NS
AcTGB positivo	1/14 (7.14)	1/8 (12.5)	0	0	0	0	NS	1/9 (11.11)	0	0	NS
AcTPO y AcTGB positivos (los dos)	1/14 (7.14)	1/8 (12.5)	0	0	0	0	NS	1/9 (11.11)	0	0	NS

Tabla 7. Principales características de los pacientes con EAS

Abreviaciones: EA: espondilitis anquilosante, APs: artritis Psoriásica, EASI: EAS indiferenciada, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, ARe: artritis reactiva, SS: síndrome de Sjögren, AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, EAI: enfermedades autoinmunes, BASDAI: Bath ankylosing disease activity index, ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score, HLA: human leukocyte antigen.

a no se incluyeron para el análisis los pacientes con manifestaciones extraarticulares exclusivas

b diferencias significativas entre EA y APs

c diferencias significativas entre APs y EASI

d no diferencias significativas entre género para todas las categorías

e diferencias significativas entre EA y EAS asociada a EII

f diferencias significativas entre APs y EASI

g diferencias significativas entre APs y EAS asociada con EII

h diferencias significativas entre EASI y EAS asociada con EII

i un paciente con monoartritis con HLA-B27, factor reumatoide y anti-CCP positivos.

	Clasificación clásica					Are (n=3)	Valor p	Nueva clasificación		Valor p
	Todos (n=144) ^a	EA (n=80)	APs (n=31)	EASI (n=24)	EAS - EII (n=6)			Axial (n=89)	Periférica (n=55)	
Media (DS)										
BASDAI	5.12 (2.65)	5.71 (2.64)	4.01 (2.29)	4.22 (2.39)	5.07 (2.70)	10	p=0.033 ^b	5.53 (2.63)	4.35 (2.52)	p=0.045
ASDAS	2.43 (1.16)	2.68 (1.16)	2.11 (1.15)	2.00 (1.08)	1.88 (0.94)	3.35	NS	2.63 (1.13)	2.05 (1.15)	p=0.024

Tabla 8. Actividad de la enfermedad en pacientes con EAS

Abreviaciones: EA: espondilitis anquilosante, APs: artritis Psoriásica, EASI: EAS indiferenciada, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, ARe: artritis reactiva, BASDAI: Bath ankylosing disease activity index, ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score,

a se presentan los datos de un solo paciente

b diferencias significativas entre EA y APs

7.2. EAI EN PACIENTES CON EAS

Se encontraron 2 pacientes con SS en el grupo de 148 pacientes con EAS (1.4%). Uno de ellos en el grupo de EA y otro en el grupo de APs. No se observaron pacientes con AR o LES en el grupo de EAS, sin embargo un paciente presentó monoartritis asociado con HLA-B27, factor reumatoide y anti-CCP positivos, pero no reúne criterios suficientes para ser clasificado como AR. Con respecto al hipotiroidismo, se encontraron en total 14 pacientes en el grupo de EAS (9.5%). Todos los pacientes fueron mujeres. De estos, 5 pacientes reunieron criterios para ser clasificados con HAI (3.5%), de los cuales 3 fueron del grupo de EA (3.5%), 1 en el grupo de APs (3.2%) y 1 en el grupo de EASI (4.2%).

Al reclasificar los pacientes según la nueva clasificación de EAS, se encontró que el SS estuvo presente en 1 paciente con compromiso axial (1.1%) y 1 paciente con compromiso periférico (1.8%). El HAI se presentó en 3.4% de pacientes con compromiso axial y el 3.6% de pacientes con manifestaciones periféricas, sin diferencias significativas entre ellos.

En general, la prevalencia de las EAI en el grupo de pacientes con EAS fue de 4.86% (Tabla 9).

	Clasificación clásica						Valor p	Nueva clasificación		Valor p
	Todos (n=144) ^a	EA (n=80)	APs (n=31)	EASI (n=24)	EAS - EII (n=6)	ARe (n=3)		Axial (n=89)	Periférica (n=55)	
EAI										
SS	2 (1.4)	1 (1.3)	1 (3.2)	0	0	0	NS	1 (1.1)	1 (1.8)	NS
AR	0 ⁱ	0	0	0 ⁱ	0	0	NS	0	0 ⁱ	NA
LES	0	0	0	0	0	0	NA	0	0	NA
HAI	5 (3.5)	3 (3.8)	1 (3.2)	1 (4.2)	0	0	NS	3 (3.4)	2 (3.6)	NS
Total	7 (4.86)	4 (5)	2 (6.45)	1 (4.16)	0	0	NS	4 (4.5)	3 (5.45)	NS

Tabla 9. Prevalencia de EAI en EAS

Abreviaciones: EA: espondilitis anquilosante, APs: artritis Psoriásica, EASI: EAS indiferenciada, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, ARe: artritis reactiva, SS: síndrome de Sjögren, AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, EAI: enfermedades autoinmunes, HAI: hipotiroidismo autoinmune

7.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EAI

En los 3 grupos analizados con EAI, se encontró que la edad al momento de la inclusión es más alta en los pacientes con AR. Pero la edad de inicio de enfermedad fue más baja en pacientes con LES.

Cualquiera de las 3 EAI estudiadas fue más frecuentemente observada en mujeres, con diferencias significativas al comparar por género cada enfermedad.

	AR (n=671)	LES (n=239)	SS (n= 167)	EAS (n=148)	Valor p
Edad, media (SD)	51.8 (12.34)	37.1 (14.63)	50.5 (13.91)	43.78 (11.08)	<0.001†
Edad de inicio, media (SD)	38.7 (13.47)	29.03 (13.02)	44.2 (13.72)	34.77 (11.39)	<0.001‡
Masculino (%)*	18.3	18.2	5.3	56.9	*
Femenino (%)*	81.7	81.8	94.7	43.1	*

Tabla 10. Características principales de las EAI

Abreviaciones: AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, EAI: enfermedades autoinmunes, HAI: hipotiroidismo autoinmune

†diferencias significativas entre todos los grupos de comparación: AR vs LES, AR vs EAS, LES vs SS, LES vs EAS, SS vs EAS

‡diferencias entre todos los grupos de comparaciones (AR vs LES, AR vs SS, AR vs EAS; LES vs SS, LES vs EAS, SS vs EAS)

*p<0,001 al comparar distribución del género en cada EAI. No diferencias entre EAS.

7.4. EAS EN PACIENTES CON EAI

No se encontró ningún paciente con EAS en el grupo de pacientes con AR o LES. Solamente un caso de EA (0.59) fue encontrado en 167 pacientes con SS. Este paciente no pertenece al grupo de EAS. De todos los paciente analizados, la prevalencia de EA fue muy baja (<1%). Con respecto a la APs, se encontró un caso en el en grupo de AR (0.15%) y ninguno en los grupos de SS y LES. La prevalencia de APs en todos los pacientes analizados también fue extremadamente baja (<1%). Se encontró EII en 2 pacientes del grupo de AR, un paciente en el grupo de LES y ninguno en el grupo de SS. La prevalencia general de EII también fue muy baja (<1%). La prevalencia de todos los tipos de EAS en el grupo total de pacientes con EAI fue muy baja (0.46%). La Tabla11 resume estos resultados.

	AR (n=671)	LES (n=239)	SS (n= 167)	Total EAI (n=1077)
EA n (%)	0	0	1 (0.59)	1 (0.092)
APs n (%)	1 (0.15)	0	0	1 (0.092)
EII n (%)	2 (0.3)	1 (0.41)	0	3 (0.28)
Total EAS n (%)				5 (0.46)

Tabla 11. Prevalencia de EAS en 3 EAI clásicas

EA: espondilitis anquilosante, APs: artritis psoriásica, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, SS: síndrome de Sjögren, AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, EAS: espondiloartropatias seronegativas.

7.5. RELACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL

Teniendo en cuenta lo ya reportado en la literatura sobre la prevalencia en la población general de las EAS y las EAI, se compararon los resultados del presente estudio para establecer si existieron diferencias significativas.

La prevalencia de las EAI en la población general se ha reportado como el 3.225% (49). No se encontraron diferencias significativa al comparar la prevalencia de las EAI en los pacientes con EAS (4.6%) con respecto a la población general ($p>0.05$).

Con respecto a la prevalencia de las EAS en la población general (Estados Unidos), se ha reportado 0,4% (84). Al comparar la prevalencia de las EAS en pacientes con EAI (0.46%) con la prevalencia de las EAS en la población general, no se encontraron diferencias significativas ($p>0.05$).

8. DISCUSION

En el presente estudio, la prevalencia de las EAS en EAI (0.46%) fue similar a la prevalencia reportada en la población general, la cual ha sido descrita menor a 1% (85, 86). Por ejemplo, Haglund et al (85) encontró una prevalencia de 0.45% para las espondiloartropatías en el sur de Suecia. Otros reportes han mostrado prevalencias en población caucásica entre 0.15 y 1.8% para EA y entre 0.02 y 0.2% para APs (87).

Sundquist et al (6) desarrollaron un estudio para analizar las asociaciones concordantes y discordantes entre AR, LES y EA así como para el riesgo de desarrollo de estas asociaciones entre hermanos usando tasas de incidencia estandarizadas (SIR). Ellos encontraron asociaciones concordantes entre hermanos al comparar EA con EA (SIR=17.4). Por el contrario, la EA no se asoció con AR o LES, mostrando SIR no significativos de 1.74 y 0.80 respectivamente (6). Para nuestro estudio no se contó con la participación de familiares, sin embargo está proyectado a futuro hacer este tipo de evaluación, dada la agregación familiar existente en este tipo de enfermedad y el importante componente genético existente.

La información acerca de la asociación entre EAS y AR es escasa y en la literatura se encuentran reportes de caso (10, 88, 89). Sin embargo, en 1981, un estudio que incluyó 184 pacientes con EA y/o SR, mostró que 5 pacientes tenían diagnóstico de AR, dos de los cuales presentaban también síndrome de Felty (78).

Con respecto a la EII se han reportado casos de coexistencia de EII en AR (90) y LES (91). En el presente estudio se reporta una prevalencia de 0.28% para la EII en todo el grupo de las 3 EAI, siendo de 0.3% para AR y 0.41% en LES. No se encontró ningún paciente con EII en el grupo de SS. Un estudio realizado en población norteamericana, reportó un riesgo elevado para AR en pacientes con EII (OR: 2.7; IC95%: 2.4-3.0), sin embargo, el riesgo es más elevado para EA (OR: 7.8 IC95%: 5.6-10.8) (38). Otro estudio griego, realizado en 37 pacientes con EII, mostro un solo paciente con artritis periférica y anti-CCP positivo (39).

En LES, la coexistencia con EAS es infrecuente y en la literatura se encuentran reportes de caso (92). Esta combinación es más frecuente en pacientes quienes presentan uno o más alelos de susceptibilidad para ambas enfermedades (93). Además factores ambientales compartidos que aún no han sido identificados pueden contribuir como disparadores de ambas enfermedades (80). En adición, se han identificado cada vez con mayor frecuencia casos de coexistencia de EA y

LES inducido por medicamentos (o LES-like), sobretodo asociado al uso de terapia con antagonistas del TNF en estos pacientes (7, 94, 95). En el presente estudio, no se encontró ningún paciente con EAS en el grupo de pacientes con LES.

Los estudios realizados para determinar la prevalencia del SS en EAS han mostrado una prevalencia del SS del 10% en 70 pacientes con EA para la población de Turquía, donde se realizó búsqueda activa en pacientes con síntomas secos (7). Brandt et al (8), en Alemania, encontraron una prevalencia de 7.6% de SS en 105 pacientes con EAS. En el presente estudio, la prevalencia del SS en pacientes con EA fue de 1.3%, más baja que la reportada, pero no se realizó búsqueda activa, lo que puede sesgar los resultados de nuestro estudio. Para SS, no se encontró más evidencia de la relación de las EAS en otras series, poniendo en evidencia la escasa información al respecto.

Una de las limitaciones del presente trabajo, como ya se mencionó, es que no se realizó búsqueda activa de EAS en los pacientes con enfermedades autoinmunes y viceversa, lo cual puede interferir con el resultado final.

La EAI tiroidea, que incluye enfermedad de Graves e HAI, afecta aproximadamente al 1.5% de la población general, pero varía entre las poblaciones estudiadas. En el presente estudio se encontró una prevalencia del 3.5% para el HAI en todos los pacientes con EAS, que es más elevada que la reportada en la literatura para la población general. En APs se ha reportado una elevada prevalencia de HAI, predominantemente en mujeres. El estudio realizado en Pisa (Italia), mostró una alta prevalencia de HAI comparado con controles en pacientes con APs. En este estudio se reportó que un 28% de mujeres con APs presentaba positividad de AcTPO y un 14% de estas mujeres presentaba AcTGB (9). En nuestra cohorte, solo un paciente (3.2%) con APs presentaba HAI, el cual sólo presentaba AcTPO positivos. Nuestros hallazgos difieren con lo reportado en la literatura. Sin embargo, no se cuenta con información para la población colombiana a este respecto.

Al comparar las prevalencias encontradas en la población general, con los resultados aquí reportados, no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo esta ausencia de asociación tiene sus limitaciones de acuerdo al tipo de estudio y al limitado número de pacientes evaluados. Al realizar el cálculo del tamaño de la muestra, para un estudio similar de casos y controles teniendo en cuenta los resultados anteriormente presentados y donde se evalúa como exposición la presencia de EAS y como desenlace la presencia de EAI, se requiere un tamaño muestral de 2077 casos y 2077 controles ($\alpha=0.05$, $\beta=0.8$). Esto sugiere, para la población Colombiana y teniendo en cuenta la frecuencia de la enfermedad, que los estudios a futuro deben ser multicéntricos, con participación de varios centros y ciudades en todo el país.

Al revisar los promedios de edad de inicio de cada enfermedad, se observa que es significativamente más baja en los pacientes con EAS (a excepción de LES). Esto

puede sesgar los resultados del estudio, dado que al momento de la inclusión de los pacientes, puede ocurrir que los pacientes con EAS no hayan manifestado síntomas de EAI. Sin embargo, en los pacientes con AR y SS, se observó una edad de inicio de la enfermedad significativamente más alta y dado que la edad de inicio de las EAS es más baja, la prevalencia reportada de EAS en AR y SS en este trabajo estaría libre de este sesgo.

Entendiendo el fenómeno de la poliautoinmunidad descrito anteriormente, los resultados presentados aquí sugieren que las EAS no son EAI en estricto sentido, aunque pueden implicar reacciones inmunológicas como la sobreproducción de citoquinas particulares. Por lo tanto, los hallazgos encontrados en el presente estudio sugieren la hipótesis de que las EAS son enfermedades autoinflamatorias más que EAI (Tabla 5). Sin embargo, dadas las limitaciones de este estudio, se requiere mayor investigación en este campo, con diseños de estudio que permitan medir asociación entre estos dos tipos de enfermedades. Los resultados presentados en este estudio son novedosos a pesar de las limitaciones metodológicas y dan pie para que nuevas investigaciones al respecto sean evaluadas a futuro.

En lo que respecta a los hallazgos clínicos del grupo de EAS presentado aquí, los resultados difieren en algún grado con estudios locales. Londoño et al (21), encontró una alta prevalencia de EASI (35.3%) y una menor prevalencia de APs (9.4%) comparado con nuestros datos. Ellos observaron historia familiar de EAS en un 18% de los pacientes y no encontraron EAS asociada con EII. Estas diferencias pueden ser secundarias a la heterogeneidad de la población Colombiana, al limitado número de pacientes evaluados en ambos estudios así como al sesgo de selección reconocido en esta tesis. Otro estudio, realizado por Márquez et al (41), mostró resultados similares, sin embargo, a diferencia de nuestros resultados, ellos encontraron una prevalencia elevada de entesitis (67%).

Para la actividad de la enfermedad, los estudios en Colombia han mostrado una alta actividad de la enfermedad definida como BASDAI>4 (21), lo que es concordante con el presente estudio, estando en relación con el momento en que se evalúan los pacientes. Este es el primer reporte en Colombia usando la nueva escala de evaluación de actividad de la enfermedad ASDAS. Encontramos, como era de esperar, una elevada actividad de la enfermedad, definida como ASDAS>1.3. Es más, el promedio de pacientes de la cohorte se encontró en el rango ASDAS de alta actividad de la enfermedad (2.1-3.5) (47).

9. CONCLUSION

Las EAS son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinflamatorias, con diversas manifestaciones clínicas. Este estudio no sugiere una diferencia o relación entre EAS y EAI clásicas como LES, AR y SS.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med.* 2005 Jun;118(6):592-603.
2. Anaya J-M, Shoenfeld Y, Correa P, García-Carrasco M, Cervera R. Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune. Editorial CIB. Medellín, Colombia 2005. P. 183-399.
3. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today.* 1993 Sep;14(9):426-30.
4. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006 Aug;3(8):e297.
5. Anaya JM, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007 Jul;3(4):623-35.
6. Sundquist K, Martineus JC, Li X, Hemminki K, Sundquist J. Concordant and discordant associations between rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis based on all hospitalizations in Sweden between 1973 and 2004. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Aug;47(8):1199-202.
7. Kobak S, Celebi Kobak A, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Sjögren's syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2006;26(2):173-5.
8. Brandt J, Rudwaleit M, Eggens U, Mertz A, Distler A, Sieper J, et al. Increased frequency of Sjogren's syndrome in patients with spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):718-24.
9. Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, Ferrari SM, Maccheroni M, Ferrannini E, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2006 Oct;33(10):2026-8.
10. Toussirot E, Acquaviva PC. Coexisting rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis discussion of 3 cases with review of the literature. *Clin Rheumatol.* 1995 Sep;14(5):554-60.
11. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-90.
12. Olivieri I. Seronegative spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):723-39.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):25-31.
14. Zeidler H. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis

- in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):1-3.
15. Sieper J. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 3:iii8-18.
 16. Zeboulon N. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955-9.
 17. Bodur H. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2010.
 18. Kanathur N. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):547-54.
 19. Bremander A. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* 2010.
 20. Feldtkeller E. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61-6.
 21. Londoño P. JD, González LA, Ramirez LA, Santos P, Ávila M, Santos AM, et al. Caracterización de las espondiloartropatías y determinación de factores de mal pronóstico en una población de pacientes colombianos. *Rev Col Reumatol.* 2005 Septiembre 2005;12(3):195-207.
 22. Jang JH, Michael MW, Adam NR, John DR, John CD, Michael HW. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement--a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology.* 2011;258(1):192-8.
 23. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
 24. Magrey M. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Current rheumatology reports.* 2010;12(5):332-6.
 25. Wu IB. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(1):113-21.
 26. Carter JD. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(1):21-44.
 27. Kim YA. Incomplete Reiter's syndrome in a black patient showing HLA B 27. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner.* 1991;47(4):253-4.
 28. Willkens RF. Reiter's syndrome. Evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Bull Rheum Dis.* 1982;32(4):31-4.
 29. Kiss S. Long-term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1764-9.
 30. Miller LD. Amyloidosis in Reiter's syndrome. *J Rheumatol.* 1979;6(2):225-31.
 31. Wollina U. Psoriatic arthritis. *Dermatologic therapy.* 2010;23(2):123-36.
 32. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.

33. D'Angelo S. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(2):368-70.
34. Radtke MA. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2009;23(6):683-91.
35. Reich K. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *The British journal of dermatology.* 2009;160(5):1040-7.
36. Colombo E. Enteropathic spondyloarthropathy: a common genetic background with inflammatory bowel disease? *World journal of gastroenterology : WJG.* 2009;15(20):2456-62.
37. de Vlam K. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2860-5.
38. Cohen R, Robinson D, Jr., Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Jun;14(6):738-43.
39. Koutroubakis IE, Karmiris K, Bourikas L, Kouroumalis EA, Drygiannakis I, Drygiannakis D. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in inflammatory bowel disease patients with or without arthritic manifestations. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Apr;13(4):504-5.
40. Dekker-Saeys BJ. Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. III. Clinical characteristics and results of histocompatibility typing (HLA B27) in 50 patients with both ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis.* 1978;37(1):36-41.
41. Marquez J, Pinto L, Candia DL, Restrepo M, Uribe E, Rincón O, et al. Espondiloartropatis en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Descripción de una cohorte. *Rev Col Reumatol.* 2010;17(2):80-5.
42. Khan MA. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20(2):107-13.
43. OMERACT IV. Outcome Measures in Rheumatology. Cancun, Mexico, April 16-20, 1998. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):459-507.
44. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286-91.
45. Ariza-Ariza R. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):483-7.
46. van der Heijde D. ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):386-94.

47. van der Heijde D. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1811-8.
48. Machado P. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):47-53.
49. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003 May;2(3):119-25.
50. Lee AN, Hall M. Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Clinical laboratory science : journal of the American Society for Medical Technology.* 2008;21(1):15-8.
51. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1094-108.
52. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Dec;24(6):733-45.
53. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005 Sep 15;72(6):1037-47.
54. Jacobson JA, Girish G, Jiang Y, Resnick D. Radiographic evaluation of arthritis: inflammatory conditions. *Radiology.* 2008 Aug;248(2):378-89.
55. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.
56. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.
57. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Jimenez F, Kuffner T, McNicholl JM. Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdo. *Semin Arthritis Rheum.* 2001 Dec;31(3):191-8.
58. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Dec;24(6):841-55.
59. Wallace DJ, Hahn B. Clinical and laboratory features. *Dubois' Lupus Erythematosus.* 6 ed. Philadelphia LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2002. p. 621-8.
60. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725.
61. Rojas-Villarraga A, Toro CE, Espinosa G, Rodriguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010 Feb;9(4):229-32.
62. Talal N. Sjogren's syndrome: historical overview and clinical spectrum of disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18(3):507-15.
63. Moutsopoulos H. Sjögren's Syndrome: Autoimmune Epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;72(2):162-5.
64. Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyasaka N, Akizuki M. Sjogren's Syndrome. State of the Art. Amsterdam: Kugler Press; 1994.

65. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjogren syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(5):391.
66. Anaya J, Correa P, Mantilla R. Síndrome de Sjögren primario. Manifestaciones clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb.* 1999;24:127-36.
67. Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Miret C, Muñoz F, Espinosa G, et al. Síndrome de Sjögren primario: características clínicas e inmunológicas en una serie de 80 pacientes. *Med Clin (Barc).* 1997;108:652-57.
68. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554.
69. Simmonds MJ, Gough SC. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin Exp Immunol.* 2004 Apr;136(1):1-10.
70. Mansourian AR. The immune system which adversely alter thyroid functions: a review on the concept of autoimmunity. *Pak J Biol Sci.* 2010 Aug 15;13(16):765-74.
71. Anaya JM, Shoenfeld Y, Correa P, Garcia-Carrasco M, Cervera R. Enfermedades autoinmunes tiroideas. *Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune.* Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biologicas; 2005. p. 331-8.
72. Escobar I, Kattah W, Niño A, Acosta E, Saavedra E, Ucrós A. Tiroiditis de Hashimoto. Estudio de 100 casos. *Acta Medica Colombiana.* 1991;16:18-29.
73. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):147.
74. Sheehan NJ, Stanton-King K. Polyautoimmunity in a young woman. *Br J Rheumatol.* 1993 Mar;32(3):254-6.
75. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, Lopez-Guzman S, Mantilla RD, Chalem P, et al. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2008 Sep;31(2):156-9.
76. Rojas-Villarraga A, Toro CE, Espinosa G, Rodriguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010 Feb;9(4):229-32.
77. Fallet GH, Mason M, Berry H, Mowat A, Boussina I, Gerster JC. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--report of 10 cases. *J Rheumatol Suppl.* 1977;3:70-3.
78. Alexander EL, Bias WB, Arnett FC. The coexistence of rheumatoid arthritis with Reiter's syndrome and/or ankylosing spondylitis: a model of dual HLA-associated disease susceptibility and expression. *J Rheumatol.* 1981 May-Jun;8(3):398-404.
79. Bodur H, Eser F, Konca S, Arikan S. Infliximab-induced lupus-like syndrome in a patient with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009 Feb;29(4):451-4.
80. Mrabet D, Rekik S, Sahli H, Trojet S, Cheour I, Eleuch M, et al. Ankylosing spondylitis in female systemic lupus erythematosus: a rare combination. *Lupus.* 2011 Jun;20(7):777-8.

81. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klett R, Stracke H, Bretzel RG, et al. Thyroid disorders in female patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res.* 1999 Nov 22;4(11):468-74.
82. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun;55(6):749-53.
83. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991 Oct;34(10):1218-27.
84. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci.* 2011 Apr;341(4):284-6.
85. Haglund E, Bremander AB, Petersson IF, Strombeck B, Bergman S, Jacobsson LT, et al. Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):943-8.
86. Cross MJ, Smith EU, Zochling J, March LM. Differences and similarities between ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: epidemiology. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S36-42.
87. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Dec;24(6):747-56.
88. Borman P, Ayhan F, Okumus M. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011 Sep 20.
89. Baksay B, Der A, Szekanecz Z, Szanto S, Kovacs A. Coexistence of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis in a female patient. *Clin Rheumatol.* 2011 Aug;30(8):1119-22.
90. Toussirot E, Wendling D. Crohn's disease associated with seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1997 May-Jun;15(3):307-11.
91. Johnson DA, Diehl AM, Finkelman FD, Cattau EL, Jr. Crohn's disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol.* 1985 Nov;80(11):869-70.
92. Bruhl W, Chrzczonowski Z. [Coexistence of ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus (case report)]. *Reumatologia.* 1978;16(4):547
93. Singh S, Sonkar GK, Singh U. Coexistence of ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus. *J Chin Med Assoc.* 2010 May;73(5):260-1.
94. Perez-Garcia C, Maymo J, Lisbona Perez MP, Almirall Bernabe M, Carbonell Abello J. Drug-induced systemic lupus erythematosus in ankylosing spondylitis associated with infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):114-6.
95. Mounach A, Ghazi M, Nouijai A, Ghozlan I, Achemlal L, Bezza A, et al. Drug-induced lupus-like syndrome in ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Nov-Dec;26(6):1116-8.

11. ANEXOS

11.1. TABLA OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	edad al ingreso al estudio	Cuantitativa continua	años cumplidos
Edad de inicio	edad de aparición del primer síntoma de la enfermedad	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Edad al diagnóstico	edad del diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Sexo	masculino o femenino	Catagórica nominal	1=hombre; 2=mujer
Dolor lumbar inflamatorio	presencia de dolor lumbar inflamatorio	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Artritis periférica	presencia de artritis periférica	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Entesitis del talón	presencia de entesitis del talón	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Entesitis de otras partes del cuerpo	presencia de entesitis en otras partes del cuerpo	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Dactilitis	presencia de dactilitis	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Uveítis	presencia de uveítis	catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Psoriasis cutánea	presencia de psoriasis cutánea	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Antecedente familiar de Espondiloartropatía	antecedente familiar de cualquier EAS	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Enfermedad inflamatoria intestinal	presencia de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Infección precedente	antecedente de infección precedente a artritis	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
HLA-B27	positividad del HLA-B27	Catagórica nominal	1=positivo; 0=negativo; 2=sin dato
Presencia de síndrome de Sjögren	diagnóstico de SS	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Presencia de artritis reumatoide	diagnóstico de AR	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Presencia de Lupus eritematoso sistémico	diagnóstico de LES	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia
Presencia de Hipotiroidismo autoinmune	diagnóstico de HAI	Catagórica nominal	1=presencia; 0=ausencia

AcTPO	resultado de AcTPO	Categórica nominal	1=positivo; 0=negativo
AcTGB	resultado de AcTGB	Categórica nominal	1=positivo; 0=negativo
AcTPO y AcTGB	resultado de AcTPO y AcTGB al mismo tiempo	Categórica nominal	1=positivo; 0=negativo
BASDAI	promedio de 6 preguntas en cuestionario	Cualitativa ordinal	0 a 10
ASDAS	Score calculado	Cualitativa ordinal	

11.2. FORMATOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y ESCALAS DE MEDICIÓN

FORMULARIO ESPONDILOARTROPATIAS (HISTORIAS CLÍNICAS) CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)			
Nombre:		Documento:	
Diagnóstico: Espondilitis Anquilosante__ Artritis Psoriásica__ Artritis Reactiva__ Síndrome Reiter__ Espondiloartropatia por Enfermedad Inflamatoria Intestinal__ Espondiloartropatia Indiferenciada__			
9. CRITERIOS RADIOLOGICOS		10. CRITERIO DE LABORATORIO	
Sacroilitis grado 2-4 Bilateral por Radiografía		PCR elevada Si__ No__	
Sacroilitis grado 3-4 unilateral por Radiografía		VSG elevada Si__ No__	
Lesiones activas en RMN Sacroiliacas (STIR/post gadolinio)		Factor Reumatoideo: + ____ - ____	
Edema de médula ósea (osteitis)		HLA B27: + ____ - ____	
Capsulitis		11. DOLOR LUMBAR INFLAMATORIO	
Sinovitis		Dolor lumbar inflamatorio definitivo: Si__ No__	
Entesitis			
12. CRITERIOS CLINICOS			
Artritis		Crohn/Colitis Ulcerativa	
Entesitis (talón)		Psoriasis	
Uveitis anterior		Buena respuesta a AINES	
Dactilitis		Historia Familiar de Espondiloartropatia	
Mono u oligoartritis en miembros inferiores		Infección precedente	
Psoriasis actual o previa			
Historia familiar de psoriasis			
Distrofia ungueal psoriásica típica (onicólisis, lesiones punteadas, e hiperqueratosis)			
Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxta-articular que aparece como osificación mal definida cerca de los márgenes de articulación (no osteofitos) en las Rx Mano o Pie			

Nueva Clasificación: Axial__ Periférica__ Extraarticular: __

Otra enfermedad autoinmune concomitante	Criterios		Observaciones
	SI	NO	
1. Artritis reumatoide (ACR87)			
2. Lupus eritematoso sistémico (ACR)			
3. Síndrome de Sjögren			
4. Esclerodermia			
5. Otra: __ Cual:			

**FORMULARIO PARA PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATIAS
CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)**

Nombre:		Sexo: F:___ M:___	
Documento de Identidad: CC___ TI___ CE___ N°		Fecha de registro:	
Edad de inicio de síntomas:		Edad al diagnóstico:	
Ciudad actual:		Lugar de Nacimiento:	
Fecha de Nacimiento: día:___ mes:___ año:___		Edad Actual:	
Años de estudio:		Teléfonos:	
Escolaridad Ninguno___ Primaria___ Secundaria___ Bachillerato___ Técnico___ Universitario___ Postgrado___			
Email:		Dirección:	
Estrato:	Médico Tratante:		Aseguradora:

<p>1. Estado Civil</p> <input type="checkbox"/> Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Pareja Estable <input type="checkbox"/> Niño, no aplica	<p>2. Ocupación</p> <input type="checkbox"/> Manual Exclusivo <input type="checkbox"/> Intelectual Exclusivo <input type="checkbox"/> Mixto <input type="checkbox"/> Ama de Casa <input type="checkbox"/> Desempleado <input type="checkbox"/> Pensionado <input type="checkbox"/> Estudiante	<p>6. Antecedentes Comorbilidad</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:80%;"></th> <th style="width:20%; text-align: center;">Año de inicio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Diabetes</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Dislipidemia</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>HTA</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Enf. Art. Oclusiva</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Fibromialgia</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Depresión</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Hipotiroidismo</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Trombosis</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Epilepsia</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Enf. Carotidea</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Enf. Coronaria</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Enf. Acido Péptica</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Enfermedad Renal</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Ulceras Cutáneas</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Anemia</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Osteoporosis</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Tuberculosis</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Hepatitis A</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Hepatitis B</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Hepatitis C</td><td><input type="text"/></td></tr> </tbody> </table>		Año de inicio	Diabetes	<input type="text"/>	Dislipidemia	<input type="text"/>	HTA	<input type="text"/>	Enf. Art. Oclusiva	<input type="text"/>	Fibromialgia	<input type="text"/>	Depresión	<input type="text"/>	Hipotiroidismo	<input type="text"/>	Trombosis	<input type="text"/>	Epilepsia	<input type="text"/>	Enf. Carotidea	<input type="text"/>	Enf. Coronaria	<input type="text"/>	Enf. Acido Péptica	<input type="text"/>	Enfermedad Renal	<input type="text"/>	Ulceras Cutáneas	<input type="text"/>	Anemia	<input type="text"/>	Osteoporosis	<input type="text"/>	Tuberculosis	<input type="text"/>	Hepatitis A	<input type="text"/>	Hepatitis B	<input type="text"/>	Hepatitis C	<input type="text"/>
	Año de inicio																																											
Diabetes	<input type="text"/>																																											
Dislipidemia	<input type="text"/>																																											
HTA	<input type="text"/>																																											
Enf. Art. Oclusiva	<input type="text"/>																																											
Fibromialgia	<input type="text"/>																																											
Depresión	<input type="text"/>																																											
Hipotiroidismo	<input type="text"/>																																											
Trombosis	<input type="text"/>																																											
Epilepsia	<input type="text"/>																																											
Enf. Carotidea	<input type="text"/>																																											
Enf. Coronaria	<input type="text"/>																																											
Enf. Acido Péptica	<input type="text"/>																																											
Enfermedad Renal	<input type="text"/>																																											
Ulceras Cutáneas	<input type="text"/>																																											
Anemia	<input type="text"/>																																											
Osteoporosis	<input type="text"/>																																											
Tuberculosis	<input type="text"/>																																											
Hepatitis A	<input type="text"/>																																											
Hepatitis B	<input type="text"/>																																											
Hepatitis C	<input type="text"/>																																											
<p>3. Tabaco</p> <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Exfumador <input type="checkbox"/> 1-5 paq/año <input type="checkbox"/> 6-15 paq/año <input type="checkbox"/> > de 15paq/año	<p>5. Agentes Tóxicos y Drogas</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:80%;"></th> <th style="width:20%; text-align: center;">Año</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Tintes de cabello</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Pesticidas</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Fenitoína</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Otros anticonvulsivantes</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Anticoagulantes orales</td><td><input type="text"/></td></tr> </tbody> </table>		Año	Tintes de cabello	<input type="text"/>	Pesticidas	<input type="text"/>	Fenitoína	<input type="text"/>	Otros anticonvulsivantes	<input type="text"/>	Anticoagulantes orales	<input type="text"/>																															
	Año																																											
Tintes de cabello	<input type="text"/>																																											
Pesticidas	<input type="text"/>																																											
Fenitoína	<input type="text"/>																																											
Otros anticonvulsivantes	<input type="text"/>																																											
Anticoagulantes orales	<input type="text"/>																																											
<p>4. Café</p> <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> 1 taza/día <input type="checkbox"/> 2-4 tazas/d <input type="checkbox"/> + de 4 tazas/d <input type="checkbox"/> Año comienzo	<p>7. Otros Antecedentes:</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>																																											

Medicamento	Nombre comercial o de marca (si aplica)	Dosis Actual (mg)	Fecha inicio (mes y año)	Fecha finalización (mes y año) Si lo toma actualmente escriba 2011
Metotrexate				
Sulfasalazina				
Leflunomida				
Azatioprina				
Prednisolona				
Metilprednisolona				
Deflazacort				
Etanercept				
Infliximab				
Adalimumab				
Anakinra				
Otro:				
Otro:				
10. CIRUGIAS				
Le han realizado alguna cirugía por su enfermedad		Si____ No____		
Que especialista la realizó		Ortopedista () Neurocirujano () Cirugia de Columna () No sabe ()		
Que cirugía le realizaron				

**CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD PARA PACIENTES CON
ESPONDILOARTROPATIAS SERONEGATIVAS**

Nombre:	
Documento:	Fecha:

Por favor, marque con una x el recuadro que representa su respuesta. Todas las preguntas se refieren a los **ÚLTIMOS 7 DÍAS**:

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga/cansancio que ha experimentado?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente										muy intensa

2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente										muy intensa

3. ¿Cómo describiría el grado global de dolor – hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente										muy intensa

4. ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente										muy intensa

5. ¿Qué grado de actividad de su enfermedad ha experimentado en los últimos 7 días?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente										muy intensa

6. Qué grado de rigidez matinal ha tenido tras despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ausente										muy intensa

7. ¿Cuánto dura su rigidez matutina tras despertarse?

0	½ hora	1 hora	1 ½ hora	2 horas o más

USO EXCLUSIVO CREA				
PCR (mg/L) =		BASDAI =		ASDAS=

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósito, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el **Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**, perteneciente a la Facultad de Medicina de la **Universidad del Rosario**. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO

OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es identificar qué genes (códigos o huellas dactilares de las células) se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes como la que usted padece. Estos genes (ADN) están presentes en todas las células de su organismo, incluidas las de la sangre y la saliva. De estos tipos de muestra, extraeremos los genes así como otras sustancias circulantes (moléculas que viajan por la sangre) con el fin de analizarlas en un laboratorio respaldado por el CREA en convenio con la Corporación Para Investigaciones Biológicas (CIB) y la Universidad del Rosario.

PROCEDIMIENTO:

Si Usted decide tomar parte de este estudio, llenaremos un registro con sus datos y la información relevante de su enfermedad. Adicionalmente, le tomaremos una muestra de 20 mililitros de sangre que es necesaria para analizar en el laboratorio y será obtenida de la vena de su brazo. Esta es la manera usual como se obtiene sangre para el análisis. Le puede dar un poco de dolor cuando la aguja entre en su brazo. En una de cada 10 personas queda una pequeña cantidad de sangre debajo de la piel, lo cual causará un moretón. Hay un pequeño riesgo (1 de cada 100) de que la vena se coagule por un tiempo corto. El riesgo de infección o pérdida de mucha sangre es muy bajo (menos de 1 de cada 100). En algunos casos especiales, que nosotros individualizaremos, tomaremos una muestra **adicional** de saliva, la cual se recolecta en un recipiente especial y cuyo procedimiento no implica ninguna molestia para usted.

RESULTADOS:

Todo lo que aprenderemos de usted durante la investigación será confidencial. Si publicamos los resultados del estudio en una revista o libro científico, no lo identificaremos a usted de ninguna manera. Si usted lo desea le ofrecemos la posibilidad de conocer los resultados globales de las familias que participen en este estudio mediante una reunión con usted y sus familiares. El impacto de estos resultados en el manejo o prevención de enfermedades como la usted o su familiar padecen, no será inmediato ni modificará directamente su situación.

BENEFICIOS:

No le garantizamos que su participación en el estudio lo beneficie a usted. No recibirá ninguna compensación por participar en este estudio. Usted no tendrá costos adicionales por su participación. Su decisión para tomar parte en este estudio es voluntaria. Usted tiene libertad de decidir si no quiere participar en él en cualquier momento. Si decide no participar, o parar en cualquier momento, esto no afectará su cuidado médico actual ni futuro, como habitualmente se ha venido realizando.

Para la finalidad del estudio es necesario conservar su muestra en un banco biológico, la cual será registrada en forma anónima y sólo se utilizará con fines diagnósticos. Por lo tanto, es importante que usted tenga en cuenta que ni usted ni su familia se beneficiarán directamente de estos estudios pero que indirectamente usted, su familia y otros individuos afectados podrían beneficiarse.

Si tiene preguntas ahora, tiene la libertad de hacerlas. Si tiene preguntas adicionales mas tarde sobre la investigación que se hará en sus muestras o necesita cualquier información adicional, usted puede comunicarse directamente con el:

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes -CREA, perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la **Universidad del Rosario**

Tel: (1)3499301/00

Carrera 24 N 63 C 69 Tercer Piso Facultad de Medicina CREA. Bogotá.

AUTORIZACIÓN PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Fecha: _____

Yo, _____ identificado con el documento de identificación No: _____ de _____, acepto voluntariamente que se tome una muestra de _____, con el fin de analizar el ADN para identificar los genes y las sustancias del suero. Así mismo declaro que se me ha explicado la ausencia de riesgos mayores y el manejo que se le dará al material de la muestra.

Autorización para Almacenamiento de Muestras. (Marque Con Una X)

___ Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez completado el estudio.

___ Autorizo conservar de manera anónima la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, para que adelante nuevas pruebas, si fuese necesario, sin necesidad de tomar una nueva muestra, en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación en inmunogenética específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.
Sí: ___ No: ___
- En estudios de investigación en inmunogenética de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.
Sí: ___ No: ___
- En estudios de investigación en inmunogenética colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo y aprobación de comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación.
Sí: ___ No: ___

Firma: _____

Nombre: _____

Documento de Identidad: _____

Testigo 1: _____ Testigo 2: _____

Firma: _____ Firma: _____

Doc. Ident: _____ Doc. Ident: _____

Tel: _____ Tel: _____

Relación con paciente: _____ Relación con paciente: _____

Firma del Investigador: _____

Registro Médico: _____

Fecha: _____