

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE
PACIENTES COLOMBIANOS CON SÍNDROME DE SJÖGREN SOLO Y
ASOCIADO A OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

**Clinical and sociodemographic findings in Colombian patients with only
Sjögren's syndrome and with associated autoimmune diseases**

MANUEL JOSÉ AMADOR PATARROYO
Médico y Cirujano Universidad Javeriana

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

Director
JUAN MANUEL ANAYA. MD, PhD

Co-Director
ADRIANA ROJAS VILLARRAGA. MD

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario - Universidad CES
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología
Bogotá
Marzo del 2013

AUTOR

Manuel José Amador Patarroyo. Médico cirujano, Universidad Javeriana. Residente de Oftalmología- Clínica Barraquer de América. Asistente de investigación- Coordinador de la línea de Síndrome de Sjögren. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.

Correspondencia al autor: Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA): Carrera 24 # 63C-69, 3er piso, Bogotá, Colombia. Teléfonos: 3499650. Fax 3499390.

E-mail: crea.autoinmunidad@gmail.com

Instituciones participantes

- Centro de Estudio de enfermedades autoinmunes CREA
- Universidad del Rosario
- Universidad CES
- Riesgo de Fractura CAYRE IPS.
- ART- Medica IPS, Medellín, Colombia
- Departamento de estadística, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento muy especial al Dr. Juan Manuel Anaya, por su apoyo incondicional y su gran ejemplo. Gracias por dejarme pertenecer a su equipo, enseñarme y mostrarme hasta donde puedo llegar.

Igualmente a la Dra. Adriana Rojas Villarraga por ser una mujer ejemplar, talentosa y dispuesta a enseñar. Por mostrarme lo que es la paciencia y la tenacidad.

A todos los miembros del CREA por la retroalimentación recibida y por el apoyo en cada una de sus respectivas áreas. A Mayra R. Guarín y Liliana López Kleine por la ayuda con los análisis. Especial agradecimiento a los doctores Jenny Carolina Amaya, Rubén Darío Mantilla, Jorge Cárdenas, Juan Camilo Castellanos, Zayrho de San Vicente, Carolina Barragán, Mario Díaz, Catalina Herrera, Diana Díaz y Juliana Giraldo por hacer tan ameno este periodo.

Finalmente gracias a mis padres y hermano por ser ejemplos de vida, visión y tener gran perspectiva del mundo.

CONTENIDO

Resumen

Abstract

1.INTRODUCCIÓN:	8
1.1 Generalidades	8
1.2 Problema	8
1.3 Justificación	8
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
3. MARCO TEÓRICO	11
3.1. ¿Qué es el Síndrome de Sjögren?	11
3.2. Síndrome de Sjögren y poliautoinmunidad	11
3.2.1. Síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico	12
3.2.2. Síndrome de Sjögren y artritis reumatoide	12
3.2.3. Síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica	13
3.2.4. Síndrome de Sjögren y enfermedad tiroidea autoinmune	15
3.2.5. Síndrome de Sjögren y esclerosis múltiple	16
3.3. Genética del Síndrome de Sjögren	16
4. PROPÓSITO	17
5. OBJETIVOS	17
5.1. Objetivo General	17
5.2. Objetivos Específicos	18
6. METODOLOGÍA	18
6.1. Diseño	18
6.2. Hipótesis	18
6.3. Población	19
6.3.1 Tamaño de muestra	20
6.4. Criterios de inclusión y exclusión	20
6.4.1 Criterios de inclusión	20
6.4.2 Criterios de exclusión	20
6.5. Fuentes de Información y Técnicas de Recolección	21
6.6. Variables	22
6.6.1 Sociodemográficas	22
6.6.2 Clínicas	22
6.6.3 Paraclínicas	23
6.7. Calidad del Dato. Control de Sesgos y Errores	23
6.7.1. Sesgos	23
6.7.2. Errores	24
6.8. Plan de Análisis	24
6.9. Aspectos Éticos	26
7. RESULTADOS	27
8. DISCUSION	32
8.1 Síndrome de Sjögren y el hábito de fumar	32
8.2 Síndrome de Sjögren y los abortos espontáneo	33
8.3 Síndrome de Sjögren y el síndrome autoinmune múltiple	33
8.4 Conclusiones	33

9. BIBLIOGRAFÍA	34
10. ANEXOS	38
10.1. Manual de codificación de variables	38
10.2. Consentimiento informado	43
10.3. Aprobación del Comité de Ética en investigación	46
10.4. Formatos de recolección de información	46
10.5. Cronograma	50
10.6. Presupuesto	51
10.7 Abreviaturas	54

RESUMEN

Introducción: Dado que una de las principales comorbilidades asociadas al síndrome de Sjögren es la presencia de otra enfermedad autoinmune, el objetivo de este estudio fue investigar la frecuencia de poliautoinmunidad en pacientes con síndrome de Sjögren y evaluar sus factores asociados.

Métodos: Este fue un estudio de corte transversal en el que 410 pacientes con síndrome de Sjögren (por criterios del Consenso Americano-Europeo, incluyendo biopsia positiva) fueron sistemáticamente incluidos e investigados para la presencia de otra enfermedad autoinmune. Los datos recogidos fueron evaluados mediante análisis de regresión logística y el índice de Rogers y Tanimoto para evaluar factores asociados y agrupamiento.

Resultados: Hubo 134 (32.6%) de pacientes con síndrome de Sjögren y otra enfermedad autoinmune. La enfermedad tiroidea autoinmune, artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal fueron observados en un 21.5%, 8.3%, 7.6% y 0.7% respectivamente. Hubo 35 (8.5%) pacientes con síndrome autoinmune múltiple. El hábito de fumar, historia previa de abortos, positividad de los anticuerpos antinucleares (ANAS) y una mayor duración de la enfermedad fueron los factores de riesgo más fuertes para el desarrollo de poliautoinmunidad.

Discusión: Este estudio da a conocer la alta prevalencia de poliautoinmunidad en una población bien definida de pacientes con síndrome de Sjögren, los factores asociados para el desarrollo de esta complicación y su patrón de agrupamiento. Estos resultados pueden servir para definir enfoques plausibles para estudiar los mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes.

Términos DeCS:

Síndrome de Sjögren, Xerostomía, Xeroftalmia, Aborto Espontáneo, Hábito de Fumar, Inflamación, Lupus Eritematoso Sistémico, Hipotiroidismo, Artritis Reumatoide, Anticuerpos Antinucleares, Factor Reumatoide, Anticuerpos Antifosfolípidos, Esteroides, Escolaridad.

Palabras Clave:

Síndrome de Sjögren, Enfermedad autoinmune, poliautoinmunidad, síndrome autoinmune múltiple.

ABSTRACT

Background: Since one of the comorbidities associated with Sjögren's syndrome is the presence of another autoimmune disease, the aim of this study was to investigate the frequency of polyautoimmunity in patients with SS and to evaluate its associated factors.

Methods: This was a cross-sectional study in which 410 patients with Sjögren's syndrome (by American-European Consensus Group criteria, including a positive minor salivary gland biopsy) were systematically assessed for the presence of another autoimmune disease. Data were evaluated by logistic regression analysis and the Rogers and Tanimoto index were used to evaluate risk factors and clustering, respectively.

Results: There were 134 (32.6%) Sjögren's syndrome patients with another autoimmune disease. Autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and inflammatory bowel disease were observed in 21.5%, 8.3%, 7.6%, and 0.7% respectively. There were 35 patients (8.5%) with multiple autoimmune syndrome. Smoking habit, Anti-nuclear antibodies (ANA) positivity, past history of spontaneous abortions and longer disease duration were the strongest risk factors for polyautoimmunity.

Conclusions: This study discloses a high prevalence of polyautoimmunity in SS, its associated risk factors and the grouping pattern of such a condition. These results may serve to define plausible approaches to study the common mechanisms of autoimmune diseases.

MeSH Terms

"Sjögren's syndrome", "Xerostomia", "Xerophthalmia", "Abortion, Spontaneous", "Smoking", "Inflammation", "Lupus Erythematosus, Systemic", "Arthritis, Rheumatoid", "Hypothyroidism", "Antibodies, Antinuclear", "Rheumatoid Factor", "Antibodies, Antiphospholipid", "Glucocorticoids", "Educational Status"

Keywords:

Sjögren's Syndrome, autoimmune disease, polyautoimmunity, socioeconomic status, Disease Duration, multiple autoimmune syndrome.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES COLOMBIANOS CON SÍNDROME DE SJÖGREN SOLO Y ASOCIADO A OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

Aproximadamente 5% de la población mundial desarrolla enfermedades autoinmunes (EAI). Estas son descritas como procesos que comienzan con la pérdida de la tolerancia inmunológica a antígenos propios que luego se van a manifestar como un grupo heterogéneo de desórdenes resultando en un espectro de síndromes que pueden tener como blanco específico a órganos o tener un compromiso sistémico. La combinación de diferentes factores (ej. Genéticos, medioambientales y hormonales) pueden estar envueltos en la variación de la expresión clínica o al desarrollo de diferentes subfenotipos de la enfermedad. Un término conocido como el “Caleidoscopio de la autoinmunidad” describe el posible cambio de una enfermedad a otra o el hecho de que más de una EAI pueda coexistir en un mismo paciente o en una misma familia(1).

1.2 Problema

El Síndrome de Sjögren (SS) es una EAI crónica caracterizada por xeroftalmia y xerostomía causada por una infiltración progresiva de células linfocíticas y plasmáticas en las glándulas exocrinas y que también puede tener compromiso sistémico, La asociación del SS con otras EAI es considerado como una de las más prevalentes entre estas, y su presencia se ha relacionado con cambios en el curso de la enfermedad que está acompañando. En general, la etiología de algunas EAI se mantiene aun pobremente conocida pero características comunes entre ellas y un trasfondo común para la autoinmunidad están emergiendo y se están reconociendo (2). Por esto es nuestro deber caracterizar las combinaciones particulares del SS con otras EAI y hacer hipótesis de un mecanismo inmunogenético subyacente compartido.

1.3 Justificación

El SS es una enfermedad frecuente. Diversos estudios han mostrado que su prevalencia en la población general se encuentra entre 0.5 y 2.7% (3). Otros estudios han mostrado prevalencias mayores, estimadas entre el 3 y el 4% (4). En Colombia no existen datos epidemiológicos de frecuencia. En general el SS es una enfermedad poco diagnosticada. Usualmente, el diagnóstico del SS es tardío, puesto que los síntomas secos pueden ser subestimados tanto por los pacientes

como por el médico. Es una enfermedad más prevalente en mujeres y su edad de inicio está entre los 45 y 50 años de edad. (Ver figura 1).

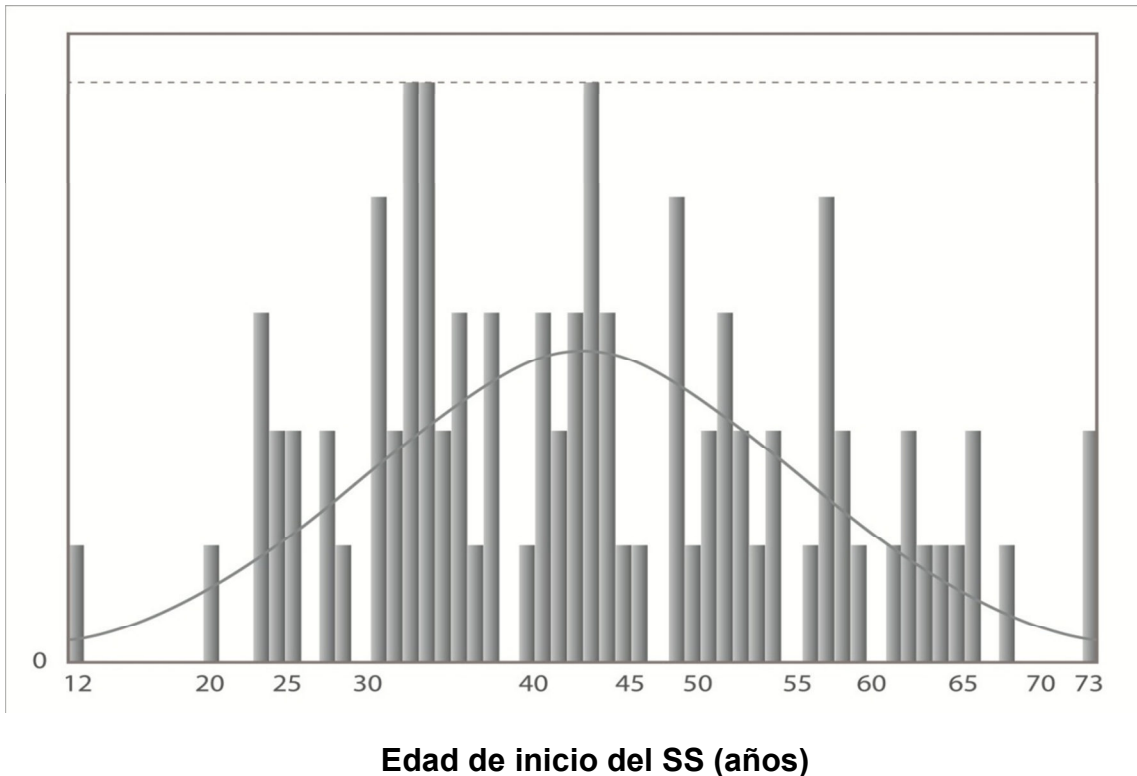


Figura 1. Histograma que muestra los porcentajes de 90 pacientes con SS en función de la edad de inicio. El promedio de la edad de comienzo de la enfermedad fue de 43 ± 13 años.

En el contexto de las enfermedades autoinmunes, el SS es subvalorado al no tener una repercusión importante sobre mortalidad y al generar menor discapacidad y menores complicaciones a largo plazo que otras EAI como la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple (EM) o el lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, su efecto sobre la calidad de vida ha sido estudiado y asociado con un impacto negativo importante sobre ésta. En Holanda, al comparar el SS con la población general, se encontró menor calidad de vida en salud, mayor desempleo y mayor necesidad de subsidios de compensación por discapacidad por parte del estado. La fatiga, el dolor articular, el uso de saliva artificial y el uso de antidepresivos se asociaron con una menor calidad de vida (5). En Estados Unidos el SS también se relacionó con menor calidad de vida con respecto a controles sanos. La fatiga se encontró como el componente de mayor influencia negativa sobre la salud física y la depresión como el componente de mayor influencia negativa sobre la salud emocional(6). La disfunción salivar

reduce la calidad de vida en términos de salud oral y también en términos de salud general. Por otro lado, la xeroftalmia se ha relacionado con menor calidad de vida, especialmente en labores cotidianas, vitalidad y salud general(7). El SS también se ha asociado con disminución sobre los sentidos del gusto y el olfato. Este efecto se relacionó con una menor calidad de vida en las esferas física y mental (8).

El impacto económico del SS es significativo, a pesar que este aspecto es muchísimo menos estudiado para SS que para otras EAI de gran atención en economía de la salud como la AR y la EM. Desde nuestro conocimiento solo dos estudios de costo de la enfermedad han sido conducidos para estudiar el SS. Los costos directos del SS, los cuales se asocian con el sistema de salud, fueron estimados para el 2004 en Inglaterra, desde una perspectiva social. El costo total por paciente año fue de £2188, donde el mayor componente de gastos fueron las valoraciones por especialistas. En este mismo estudio el costo de la AR fue de £2693 por paciente año. El costo de las hospitalizaciones, los exámenes diagnósticos y la terapia farmacológica fue mayor para AR que para SS, mientras el costo de las valoraciones de especialistas fue mayor para SS (£1182) que para AR (£894)(9). Esto demuestra que a pesar de la poca atención que tiene el SS por parte de los sistemas de salud, los gastos que genera son bastante importantes y la diferencia con los costos de la AR no es tan amplia como se esperaría. Los costos indirectos, los cuales se relacionan con el impacto de la enfermedad sobre la sociedad como unidad productiva, fueron estimados en Inglaterra entre el 2003 y el 2005. Los costos indirectos totales por paciente se estimaron entre £10.444 y £17.070. Los anteriores datos demuestran la importante carga económica que genera el SS para los sistemas de salud y también para la vida laboral de los pacientes. La prevalencia del ojo seco diagnosticado por especialistas se ha estimado entre el 0.4 y el 0.5%(10). Este síndrome se relaciona con una carga económica importante.

En Colombia no existen cifras sobre los costos del SS. De acuerdo al manual tarifario SOAT para 2011, el costo de los anticuerpos anti Ro y anti La es de \$68.200, el de la biopsia de glándulas salivares es de \$71.412 y el del estudio de glándulas salivares es de \$132.500 (11). Los costos del test de Schirmer, en general están incluidos en el costo de la consulta de oftalmología. La prueba de medición de flujo salivar sin estímulo es un examen que puede aportar información valiosa y cuyos costos son menores que los exámenes mencionados. Los costos de este examen serían los de un tubo falcon para la recolección de saliva y los costos del personal que realiza la prueba. Estos últimos podrían ser costos insignificantes o muy bajos en algunos escenarios. Este examen es una prueba sencilla, que no requiere personal especializado y que es fácil de realizar, lo cual podría contribuir a la reducción de costos en el diagnóstico del SS.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores clínicos y sociodemográficos asociados para que pacientes Colombianos con Síndrome de Sjögren desarrollen poliautoinmunidad?

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ¿Que es el Síndrome de Sjögren?

El SS es una enfermedad crónica, autoinmune, caracterizada por la sequedad de mucosas, principalmente oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía), debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares (1). La hiposecreción glandular es el resultado de mecanismos de interacción celular (infiltrado linfoplasmocítico) y humoral (autoanticuerpos y mediadores inflamatorios solubles). 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 efecto, para caracterizar un paciente con SS se debe confirmar el carácter inflamatorio de la sequedad mediante el análisis histopatológico de las glándulas salivares, en donde, necesariamente, se observa un infiltrado linfoplasmocítico benigno, focal, periductal, y con una magnitud importante en la mayoría de los acinos examinados. Esta inflamación puede ser responsable del aumento de volumen de las glándulas salivares (parótidas y submaxilares).

Inicialmente definido como una exocrinopatía autoinmune, el SS está considerado actualmente como una epitelitis autoinmune, dado que el epitelio de las glándulas exocrinas es el blanco de la respuesta inflamatoria (2). Por esta razón, prácticamente todas las glándulas exocrinas se pueden ver afectadas en un paciente con SS. La respuesta inflamatoria local es el origen de mediadores solubles que, una vez en la circulación, son responsables de los síntomas y signos extra-glandulares o no-exocrinos. El SS es una enfermedad sistémica, con importante repercusión sobre el estado físico, psicológico y social.

3.2 Síndrome de Sjögren y Poliautoinmunidad

Poliautoinmunidad (PA) y síndrome autoinmune múltiple (SAM) son términos usados para describir la presencia de más de una EAI en el mismo paciente. PA se refiere a la coexistencia de dos EAI simultáneamente mientras que SAM es un término usado cuando un paciente desarrolla 3 o más EAI. Otros términos también utilizados en la literatura internacional son “asociado-associated”, “síndrome de sobreposicionamiento-overlap syndrome”, “coexistente-coexistent” y “secundario-secondary”. Es bien sabido que un paciente que desarrolla una EAI tiene un riesgo aumentado para desarrollar otra. Las EAI más frecuentemente encontradas de forma simultánea son LES, SS y la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y por ello son

consideradas como los principales chaperones de las EAI (1). Así mismo el SS es frecuentemente asociado con EAI como el LES la AR, la ETA, la esclerosis sistémica (ES), y menos frecuentemente con el síndrome antifosfolípido (SAF) y la EM. Basándonos en esto resumiremos y discutiremos la evidencia clínica con pacientes que ayudaran a soportar nuestra teoría de un origen común de las EAI.

3.2.1 Síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico

Algunos estudios han mostrado que el SS se puede asociar con el LES entre un 19%-33% siendo así después de la ETA la EAI más frecuentemente asociada (12). Baer et al presento que el diagnóstico del LES precedía más frecuentemente al del SS. Lo mismo paso en otros estudios apareciendo el SS con mayor frecuencia posteriormente al diagnóstico del LES (12-14). Esto demuestra la importancia de estudiar otras EAI en pacientes ya diagnosticados con LES. Otros autores mostraron que esta asociación podía relacionarse a un curso insidioso de la enfermedad pero con un pronóstico más benigno y hasta sugieren un efecto protector en el subfenotipo SS-LES y el desarrollo de un LES con compromiso mayor. Así mismo Ramos-Casals y colaboradores mostraron que los pacientes con el subfenotipo SS-LES se caracterizaban por tener menor compromiso sistémico del LES pero con predominio de sintomatología seca (15). Otras asociaciones encontradas en la literatura son una mayor incidencia de fotosensibilidad, úlceras orales, fenómeno de Raynaud, acidosis tubular renal y enfermedad pulmonar intersticial, mientras que el síndrome nefrótico, el rash facial, y el compromiso del sistema nervioso central tuvieron una menor prevalencia comparados con pacientes que solo tenían LES. En cuanto a laboratorios estos pacientes (SS-LES) presentaron valores más altos de la velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y C4 y además valores más positivos de factor reumatoideo (FR), anti-RO y anti-La (16,17). Hallazgos serológicos de los anticuerpos anti-RO y anti-La en pacientes con únicamente LES pueden considerarse como marcadores para un inicio tardío de la enfermedad, mayor sintomatología seca, menos enfermedad renal y asociación al alelo HLA-DR3(14). Manoussakis y colaboradores mostraron que pacientes con SS-LES eran mayores y tenían un mayor frecuencia del alelo DRB1*0301 comparado con los controles sanos (18). El anticuerpo Anti-DNA no es usualmente encontrado en pacientes con SS pero estudios recientes sugieren que niveles elevados del este anticuerpo podrían indicar una evolución a un LES asociado (19).

3.2.2 Síndrome de Sjögren y artritis reumatoide

Otra asociación bastante frecuente ocurren entre SS-AR. Esta asociación ha sido reportada de un 4% hasta un 30% en diferentes estudios (12,20). El impacto del SS en el curso de la AR no ha sido estudiado tan extensamente pero algunos autores la han correlacionado con una mayor severidad de xeroftalmia aunque la relación entre actividad de la enfermedad y este síntoma aún no es claro (21). Además Kauppi y colaboradores mostraron una mayor incidencia de neoplasias

hematológicas (especialmente linfoma no-Hodgkin) en pacientes con SS-RA (22). La artritis es una manifestación extraglandular común en el SS y en la mayoría de los estudios la positividad del FR se mantiene en aproximadamente 50% de los pacientes con la enfermedad. Esta positividad se ha asociado a una disminución del flujo salivar parotídeo u otros autores lo han asociado a un mayor infiltrado linfocítico en la biopsia de glándula salivar menor (BGSM) (23–25). El anticuerpo Anti-CCP es más frecuentemente encontrado en paciente con AR con compromiso erosivo pero también puede ser encontrado en pacientes con SS, especialmente los que tienen compromiso articular. Se considera más sensible y específico que el FR para el diagnóstico de AR (26). Iwamoto y colaboradores mostraron como un grupo de pacientes con SS y compromiso articular tenían similar positividad de Anti-CCP que los pacientes con AR asociado (27). El Anti-CCP puede estar presente años antes de los primeros signos de la AR por lo cual su positividad en los pacientes con SS podría ser predictor del desarrollo de AR en el futuro.

Asociación	Referencia	Año	Manifestaciones clínicas	Hallazgos en laboratorios
SS-AR	Fujita y colaboradores (21)	2005	<ul style="list-style-type: none"> Mayor severidad de xeroftalmia (No relacionado con la actividad de la enfermedad) 	<ul style="list-style-type: none"> La positividad del FR puede estar asociado a una disminución del flujo salivar parotídeo. La positividad del FR puede estar asociado a un mayor infiltrado linfocítico en la BGSM El Anti-CCP puede encontrarse en pacientes con SS con compromiso articular.
	Atkinson y colaboradores (28)	1992		
	Ramos-Casals y colaboradores (29)	1998		
	Iwamoto y colaboradores (27)	2009		

3.2.3 Síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica

Algunos de los estudios más grandes de SS siempre incluyen paciente con ES asociada. Salliot y colaboradores reportaron mayor incidencia de neuropatía periférica y artritis en pacientes con SS-ES y en general con un curso más leve de la enfermedad(30). Así mismo Avouac y colaboradores relacionaron al SS-ES también con un curso más benigno , que la además se presentaba más como el subtipo cutáneo limitado y una menor prevalencia de lesiones pulmonares (31) El fenómeno de Raynaud es una de las principales manifestaciones de la ES(13). Garcia-Carrasco y colaboradores mostraron que la prevalencia de este fenómeno en pacientes con SS es del 13%. Este subfenotipo se asoció a una mayor

frecuencia de manifestaciones extraglandulares (cutáneas y articulares especialmente) y a la positividad de marcadores inmunológicos (ANAS y Anti-RO) pero comparado con pacientes con ES solamente, la asociación SS-ES se caracterizó por tener un curso más benigno. En este estudio además encuentran una asociación genética en los pacientes con SS y fenómeno de Raynaud y los alelos HLA-DR3 y DR4(32).

Asociación	Referencia	Año	Manifestaciones clínicas	Hallazgos en laboratorios
SS-ES	Salliot y colaboradores (30)	2007	<ul style="list-style-type: none"> Mayor incidencia de neuropatía periférica y artritis y en general un curso más benigno de la enfermedad. 	Mayor positividad de marcadores inmunológicos (ANAS y Anti-Ro). Asociación con los alelos HLA-DR3 y DR4.
	Avouac y colaboradores (31)	2006	<ul style="list-style-type: none"> Un curso más benignos y la ES se asoció más a ser del tipo cutáneo limitada y a un menor compromiso pulmonar 	
	Garcia-Carrasco y colaboradores (32)	2002	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con fenómeno de Raynaud tienen mayor frecuencia de manifestaciones extraglandulares. 	

3.2.4 Síndrome de Sjögren y enfermedad tiroidea autoinmune

La asociación entre estas dos enfermedades es considerada la más prevalente (13,33). El riesgo de desarrollar SS puede ser hasta 10 veces mayor en una persona con ETA que sin ella (33). Existe una relación filogenética entre la glándula tiroides y las glándulas salivares. Ambas provienen del tracto gastrointestinal y ambas tienen funciones similares siendo capaces de concentrar yodo. Pero no solo en esto son similares; La tiroiditis de Hashimoto es considerada como la ETA más frecuente y comparte los mismos infiltrados linfocíticos que el SS(34). La relación entre SS-ETA ha sido reportada en la literatura hasta en un 15% a 32%(35,36). Las diferencias clínicas entre pacientes con ETA asociada se han descrito extensamente. Lazarus y colaboradores reportaron que el diagnóstico de ETA fue primero que el de SS en la mayoría de pacientes de su estudio(13).

Pacientes con SS-ETA pueden caracterizarse por tener un mayor compromiso en las glándulas salivares(37), aumento en el riesgo de desarrollar linfoma asociado a mucosas tiroideo (MALT) y a un aumento en el riesgo de desarrollar linfoma parotídeo(33). Además otras asociaciones inmunológicas han sido descritas como una mayor prevalencia de anticuerpos contra células antiparietales, anticuerpos anti-tiroglobulina, y antiperoxidasa(35). El haplotipo HLA-DR3 fue asociado con SS e hipotiroidismo sugiriendo una posible predisposición genética entre ellas (33). Scofield y colaboradores reportaron MAS asociando a la ETA en 30% de los pacientes con SS-LES mostrando así un importante subfenotipo de la enfermedad y su relación con otras EAI(38).

Asociación	Referencia	Año	Manifestaciones clínicas	Hallazgos en laboratorios
SS-ETA	Lazarus y colaboradores (13)	2005	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico de ETA fue primero que el de SS 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación con la presencia del haplotipo HLA-DR3 • Mayor prevalencia de anticuerpos contra células antiparietales, anticuerpos anti-tiroglobulina, y antiperoxidasa
	Warfvinge y colaboradores (37)	1992	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor compromiso de glándulas salivares 	
	Jara y colaboradores (33)	2007	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo aumentado de desarrollar linfoma asociado a mucosas tiroideo (MALT) y a un aumento en el riesgo de desarrollar linfoma parotídeo 	
	Ramos-Casals y colaboradores (35)	2000		

3.2.5 Síndrome de Sjögren y esclerosis múltiple

Algunas de las manifestaciones del SS pueden ser tanto compromiso de sistema nervioso periférico (SNP) o en menor medida compromiso del sistema nervioso central (SNC). Aunque no es una asociación muy frecuente algunos estudios han reportado una prevalencia del 1% al 3%(39) pero más recientemente Seze y colaboradores mostraron una prevalencia del 16.6% en un grupo de pacientes con EM proponiendo de esta forma que los pacientes con EM deberían ser tamizados para SS(40). Annunziata y colaboradores evaluaron la frecuencia de síntomas de SS en pacientes con EM. Aproximadamente el 9.5% de los pacientes sufrían de síntomas secos. A su vez estos se asociaron con un puntaje mas alto en la escala expandida de discapacidad - expanded disability status scale (EDSS), una menor frecuencia de lesiones cerebrales en resonancia magnética nuclear y menores alteraciones neurológicas (41).

Asociación	Referencia	Año	Manifestaciones clínicas	Hallazgos en laboratorios
SS-EM	Annunziata y colaboradores (41)	2011	<ul style="list-style-type: none">Los síntomas secos se relacionaron con un puntaje más alto en la escala expandida de discapacidad - expanded disability status scale (EDSS) scores.	<ul style="list-style-type: none">Menor frecuencia de lesiones cerebrales en resonancia magnética nuclear.

3.3 Genética del Síndrome de Sjögren

Estudios genéticos en SS han mostrado principalmente genes candidatos con relevancia clínica involucrando su etiología y poliautoinmunidad. Ice y colaboradores explicaban que la mayoría de estos es podrían estar confundidos por la pobre reproducibilidad de sus resultados debido al pequeño tamaño de sus cohortes y la variación en la frecuencia alélica dado a la diversidad poblacional y su ancestría. Muchos genes candidatos importantes se han encontrado en las EAI incluyendo en SS y la relación de estos genes en la diferentes EAI podría introducir nuevas ideas de mecanismos inmunogenéticos compartidos y la explicación del SAM y la PA. Los nuevos avances en la tecnología han llevado a la realización del escaneo de asociación genética (GWAS) y al descubrimiento de nuevas asociaciones genéticas como por ejemplo con el LES (42). Este mismo

modelo con un tamaño de muestra más grande y una población con una ancestría mejor caracterizada podría traer nuevas contribuciones para el entendimiento del SS y la importancia de su relación con otras EAI.

4. PROPOSITO

El propósito de este estudio es caracterizar un grupo de pacientes Colombianos con diagnóstico de SS teniendo en cuenta variables clínicas, paraclínicas, demográficas, medioambientales y epidemiológicas. Teniendo esta información el plan es identificar cuáles de estas variables actúan como factores de riesgo para el desarrollo de PA.

Se desea hacer énfasis en aquellos factores de riesgo que no son evaluados comúnmente en la consulta diaria de SS para lograr un mejor direccionamiento y acompañamiento por parte del servicio médico a cargo.

Se espera encontrar puntos clínicos claves para la evaluación y seguimiento de pacientes con SS con la intención de mejorar el pronóstico y disminuir las comorbilidades dadas por la presencia de PA y con esto disminuir costos tanto al paciente como al servicio de salud.

Es un estudio único en nuestra población y mediante la apreciación y el agrupamiento de la PA en el SS se espera lograr continuar el mismo objetivo en otras EAI lo que ayudaría a definir acercamientos muy útiles para el estudio de mecanismos comunes de estas enfermedades.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Comparar los factores clínicos y sociodemográficos de pacientes con SS sin poliautoinmunidad, con pacientes con SS y poliautoinmunidad provenientes de un centro de estudio de enfermedades autoinmunes en Colombia.

5.2. Objetivos Específicos

- Evaluar la prevalencia de poliautoinmunidad y síndrome autoinmune múltiple en pacientes con SS de nuestra cohorte.
- Evaluar el comportamiento clínico del SS cuando se acompaña de otras enfermedades autoinmunes.

- Caracterizar de manera serológica a los pacientes, clasificándolos de acuerdo a la seropositividad o seronegatividad y su asociación con la ausencia del desarrollo de poliautoinmunidad.
- Caracterizar demográficamente a los pacientes a nivel de edad, estrato, nivel educativo y su asociación con el desarrollo de poliautoinmunidad.
- Evaluar factores ambientales que puedan predisponer al desarrollo de poliautoinmunidad.
- Discriminar los diferentes subfenotipos de pacientes con SS y otras EAI mediante métodos de agrupamiento que se presentaron en pacientes colombianos con SS.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

El presente es un estudio descriptivo de corte transversal.

6.2. Hipótesis

Algunas de las hipótesis planteadas son:

- H_0 = La edad de inicio en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es igual a los pacientes con SS con poliautoinmunidad.
- H_a = La edad de inicio en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es mayor a los pacientes con SS con poliautoinmunidad.
- H_0 = Las manifestaciones extraglandulares en pacientes con SS sin poliautoinmunidad son iguales a las manifestaciones extraglandulares de los pacientes con SS y poliautoinmunidad.
- H_a = Las manifestaciones extraglandulares en pacientes con SS sin poliautoinmunidad son mayores a las manifestaciones extraglandulares de los pacientes con SS y poliautoinmunidad.
- H_0 = La positividad de los anticuerpos (Factor reumatoide, Anti-Ro, Anti-La, ANAS, etc.) en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es igual a la positividad de los anticuerpos (Factor reumatoide, Anti-Ro, Anti-La, ANAS, etc.) de los pacientes con SS con poliautoinmunidad.
- H_a = La positividad de los anticuerpos (Factor reumatoide, Anti-Ro, Anti-La, ANAS, etc.) en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es menor a la positividad de los anticuerpos (Factor reumatoide, Anti-Ro, Anti-La, ANAS, etc.) de los pacientes con SS con poliautoinmunidad.
- H_0 = El uso de medicamentos (DMARDs, antimaláricos, corticoesteroides y biológicos) en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es igual al uso de medicamentos (DMARDs, antimaláricos, corticoesteroides y biológicos) en los pacientes con SS con poliautoinmunidad.

- Ha = El uso de medicamentos (DMARDS, antimaláricos, corticoesteroides y biológicos) en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es menor al uso de medicamentos (DMARDS, antimaláricos, corticoesteroides y biológicos) en los pacientes con SS con poliautoinmunidad.
- Ho = El estrato socioeconómico en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es igual al estrato socioeconómico de los pacientes con SS con poliautoinmunidad
- Ha = El estrato socioeconómico en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es mayor al estrato socioeconómico de los pacientes con SS con poliautoinmunidad
- Ho = El uso de sustancias (cigarrillo, tintes de pelo, café etc.) en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es igual a el uso de sustancias (cigarrillo, tintes de pelo, café etc.) en pacientes con SS sin poliautoinmunidad.
- Ha = El uso de sustancias (cigarrillo, tintes de pelo, café etc.) en pacientes con SS sin poliautoinmunidad es menor a el uso de sustancias (cigarrillo, tintes de pelo, café etc.) en pacientes con SS sin poliautoinmunidad.

6.3. Población

Una muestra de pacientes colombianos con SS fue analizada. La muestra incluía 410 pacientes incluidos de forma consecutiva que consultaron a la Unidad de inmunología y reumatología de la “Clínica Universitaria Bolivariana-Corporación para Investigaciones Biológicas”, Medellín, y al “Centro de estudio de enfermedades autoinmunes – CREA” de la Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Todos los pacientes cumplieron sus respectivos criterios diagnósticos internacionalmente validados para cada enfermedad. Para SS los pacientes cumplieron con los criterios revisados de clasificación del consenso Europeo-Americano y todos debieron contar con una BGSM positiva. Para el diagnóstico de AR, ES, y LES los pacientes debieron cumplir los criterios del American College of Rheumatology (ACR) y los criterios de McDonald’s EM (43–45). Cada paciente fue evaluado por un reumatólogo o un neurólogo dependiendo de su caso. La información demográfica, clínica y de laboratorios fue obtenida mediante el examen físico, entrevista y revisión de historia clínica. Toda la información fue recolectada en una base de datos electrónica y segura.

Se investigaron 23 EAI en la cohorte basados en criterios validados internacionalmente incluyendo insuficiencia adrenal autoinmune (Enfermedad de Addison) , alopecia areata (AA), hepatitis autoinmune (HA), ETA, SAF, enfermedad biliar inflamatoria incluyendo colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria, enfermedad celiaca, enfermedades desmilitinantes autoinmunes como la mielitis transversa, y la EM, dermatomiositis, polimiositis, miastenia gravis , anemia perniciosa, pemfigo, psoriasis, AR, policondritis recurrente, sarcoidosis, SS, ES, diabetes tipo 1, vasculitis y vitíligo (VIT).

Solo pacientes con diagnóstico confirmado para cada EAI presente fueron incluidos en la muestra. Juntas de revisión institucional locales y comité de ética

institucional aprobaron el estudio. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

6.3.1 Tamaño de Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia y se calculó el tamaño de la muestra mediante el programa Epi Info ® versión 7, con los siguientes parámetros:

Nivel de confianza a dos colas: 95%

Poder: 80%

Prevalencia estimada de PA en pacientes con SS: 33% (13,46)

Odds Ratio estimado de los factores de riesgo no tradicionales: 4 (13,46)

Se obtuvo como tamaño muestra un mínimo de 80 pacientes.

6.4. Criterios de inclusión y exclusión

6.4.1. Criterios de Inclusión

- Para SS: Pacientes que cumplieron con los criterios revisados de clasificación del consenso Europeo-Americano y todos debieron contar con una BGSM positiva.
- Para las otras EAI: Pacientes que cumplieron los pacientes debieron cumplir los criterios del Colegio Americano de Reumatología (para AR,ES, y LES) y los criterios de McDonald's (para EM).
- Naturales y residentes de Colombia
- Quienes aceptaron ingresar al estudio de forma voluntaria, quienes además firmaron consentimiento informado y se encuentran en la base de datos del CREA.

6.4.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes con datos faltantes
- Menor de 18 años

6.5. Fuentes de Información y Técnicas de Recolección

Se realizó una revisión general de la literatura en búsqueda de EAI asociadas a SS mediante la utilización de medical subject headings (MeSH) y descriptores de ciencias de la salud (DeCS) que fueran adecuadas para este estudio. La revisión de la literatura se enfocó en factores de riesgo para desarrollo de PA en pacientes con SS y comparación del curso de la enfermedad en pacientes que cursan

únicamente con SS y cuando tienen otra EAI concomitante. Para la búsqueda de información se utilizaron las bases de datos de PubMed, Scopus, ScIELO y la Biblioteca virtual de la Salud (BVS) la cual dentro de su base contiene IBECs y LILACS. Se buscaron artículos publicados entre 1960 y 2012. Tres revisores hicieron búsquedas independientes. Los resultados luego fueron comparados y cualquier desacuerdo se resolvió por consenso.

La búsqueda no tuvo límites de periodo de publicación, tipo de publicación ni idioma. Los siguientes términos MeSH fueron utilizados en las bases de datos previamente nombradas: (“Sjögren’s syndrome”) se cruzó utilizando la palabra “AND” con los siguientes términos MeSH y palabras clave “primary”, “secondary”, “co-occurring”, “overlap”, “coexistent” , “Xerostomia”, “ Xerophthalmia”, “Abortion, Spontaneous”, “Smoking”, “Inflammation”, “Lupus Erythematosus, Systemic”, “Arthritis, Rheumatoid”, “Hypothyroidism”, “Hashimoto Disease”, “Graves Disease”, “Antiphospholipid Syndrome”, “Scleroderma, Localized”, “Scleroderma, Systemic”, “Scleroderma, Diffuse”, and “Scleroderma, Limited”, “Antibodies, Antinuclear”, “Rheumatoid Factor”, “Antibodies, Antiphospholipid”, “Glucocorticoids”, “Educational Status”, “C-Reactive Protein”, “Blood Sedimentation”, “Multiple sclerosis”.

Para los términos DeCS se realizó la siguiente búsqueda en las bases previamente nombradas especializadas en artículos en español: (“Síndrome de Sjögren”) se cruzó con los siguientes términos y palabras clave: “Secundario”, “primario”, “coexistente”, “sobrelapado”, “múltiple”, “Xerostomía”, “Xeroftalmia”, “Aborto Espontáneo”, “Hábito de Fumar”, “Inflamación”, “Lupus Eritematoso Sistémico, Hipotiroidismo”, “Artritis Reumatoide”, “Anticuerpos Antinucleares”, “Factor Reumatoide”, “Anticuerpos Antifosfolípidos”, “Esteroides”, “Escolaridad”, “Enfermedad de Hashimoto”, “Enfermedad de Graves”, “Síndrome antifosfolípido”, “Esclerodermia Localizada”, “Esclerodermia Sistémica”, “Esclerodermia difusa”, y “Esclerodermia limitada”, “Esclerosis múltiple”.

Cada término fue referenciado de forma cruzada para encontrar el mayor número de resultados. Resúmenes y artículos completos fueron revisados para determinar cuáles estudios eran elegibles. En caso de no tener acceso a texto completo se solicitó directamente a los autores vía correo electrónico. Cada registro fue evaluado utilizando los niveles establecidos por el Centro de Oxford para la Medicina basada en la evidencia del 2011(47).

6.6. Variables

6.6.1 Sociodemográficas

- Género: Según corresponda hombre o mujer.
- Estrato socioeconómico: Se clasifica en función de la legislación nacional y se dividió en estado alto (3 a 6) y el estado bajo (1 y 2).

- Escolaridad: Se registró según el número de años de educación y también se dividió en dos grupos, más o menos de 9 años de educación basados en la "Ley General de Educación" en Colombia.

6.6.2 Clínicas

- Edad de inicio: Edad a la cual se manifestó el primer síntoma compatible con cualquier EAI.
- Edad actual: Se considera factor de riesgo si esta entre ≥ 35 y 50 años para mujeres (23)
- Forma de inicio: Si inicio como manifestaciones glandulares (específicamente para SS síntomas secos) o extraglandulares (otros).
- Duración de la enfermedad: Diferencia entre la edad de inicio y la fecha de inclusión en este estudio.
- Poliautoinmunidad: Definido como la coexistencia de una EAI adicional al SS y confirmada según los criterios internacionales previamente descritos. Para ello, se indagó sistemáticamente la presencia de una EAI adicional.
- Artritis: La presencia objetiva de inflamación articular en la consulta con el paciente.
- Artralgias y mialgias: El reporte subjetivo de dolor articular y muscular por parte del paciente en consulta.
- Linfadenopatías: Reporte objetivo o subjetivo de la presencia de inflamación de las cadenas ganglionares en el cuerpo.
- Parotidomegalia: Reporte objetivo o subjetivo de inflamación de la parótida durante cualquier periodo de la vida del paciente.
- Urticaria, Raynaud y vasculitis: Presencia de lesiones o cambios de coloración en la piel de manera objetiva o subjetiva durante algún periodo de la vida del paciente.
- Disfagia y gastritis: Molestia o dolor a la ingesta de alimentos sugestivo de alteración en la motilidad esofágica o disfunción de esfínteres habiéndose descartado patología no autoinmune.
- Compromiso sistema nervioso periférico: Alteración en la sensibilidad, motricidad o propiocepción habiéndose descartado patología no autoinmune.
- Focos: En la BGSM el puntaje por focos es el número de células mononucleares que se observan en un campo de 4 mm². Un "foco" de 1 equivale a 50 células/4mm².
- Tratamiento Farmacológico: El uso actual o previo de FARME como Metotrexate, sulfasalazina, D-penicilamina, y leflunomida; terapia biológica (etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab y rituximab) fueron evaluados. Además, terapia con esteroides (prednisolona, metilprednisolona, deflazacort), y antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina).

- Hábito de fumar: Evaluado mediante un cuestionario validado y definidos como haber fumado al menos un paquete año durante el transcurso de su vida
- Hábito de tomar café: Evaluado mediante un cuestionario validado y definido como tomar café de manera regular según esquema mostrado en anexo 10.4.
- Antecedente de abortos espontáneos: Haber tenido al menos un aborto espontáneo durante el transcurso de su vida.

6.6.3 Paraclínicas

- Cuadro hemático: Recuento de glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina.
- Auto-anticuerpos incluyendo, anti-Ro, anti-La, el FR, anti-CCP, anti-Sm, anti RNP, anti-DNA de doble cadena (anti-dsADN), anticuerpos antinucleares (ANA), IgG e IgM aCL, anti-tiroperoxidasa enzima (TPOAb), y anti-tiroglobulina (TgAb) anticuerpos se extrajeron de la historia clínica del paciente. En caso de no contar con estos marcadores inmunológicos claves para, se midieron por la técnica de Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (QUANTA-Lite, INOVA, San Diego, CA. EE.UU.) siguiendo el protocolo del fabricante, para confirmación del diagnóstico de cada EAI presente simultáneamente con el SS.

6.7. Calidad del Dato. Control de Sesgos y Errores

6.7.1. Sesgos

- Sesgo de selección: Los pacientes del estudio fueron incluidos de forma consecutiva. Proviene de la consulta de reumatología dada por especialistas en el área de dos ciudades diferentes (Bogotá y Medellín). La mayoría de estos pacientes provienen de régimen contributivo y algunos del régimen subsidiado pero en mucha menor proporción. Para la disminución de esta diferencia se difundió la información del estudio para lograr informar a otros centros de reumatología y se realizaron jornadas de forma voluntaria para la inclusión de pacientes de distintos centros con autorización de los mismos.
- Sesgo de confusión: El efecto de un factor como por ejemplo, el uso de medicamentos (en especial los esteroides) utilizados por los pacientes con SS pueden generar asociaciones significativas, por lo cual se realizó el análisis multivariado para controlar este tipo de sesgos.
- Sesgos de memoria: Todas las historias clínicas fueron revisadas exhaustivamente, fotocopiadas en físico y posteriormente digitalizadas. Aun así existe la posibilidad de que los datos, en especial la semiología, síntomas subjetivos y algunos antecedentes pudiesen estar sometidos a este sesgo dada la dificultad de encontrar todos los datos en físico.

6.7.2. Errores

- Error de muestreo: Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se intentó disminuir al máximo este tipo de error al aumentar la muestra hasta 5 veces lo calculado. Podemos afirmar de esta forma que la muestra en este estudio es representativa de nuestra población colombiana y cualquier inferencia de los resultados es biológicamente plausible para la población.
- Error de medición: Las medidas y toma de paraclínicos fueron bajo lineamientos de medidas internacionales realizados por profesionales y especialistas capacitados en cada área, siguiendo todos el mismo protocolo ya estandarizado por el Centro de estudios. Previa inclusión de pacientes se verificaba la correcta calibración de todos los instrumentos de medición (p.ej. balanza, tensiómetro etc.). Igualmente, las mediciones de laboratorio siguieron los protocolos para cada kit. Los investigadores siguieron criterios internacionales vigentes a la fecha del estudio para evitar el error de mala clasificación o inclusión.

6.8. Plan de análisis

Los resultados descriptivos se muestran en medias \pm desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles y porcentajes. Primero, se realizaron análisis bivariados en búsqueda de asociaciones entre poliautoinmunidad y las variables clínicas. Estas variables fueron analizadas usando tests de X^2 o prueba exacta de Fisher cuando los factores eran dicotómicos. La prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para variables continuas y la prueba T o U de Mann-Whitney para diferencia de medias. Para las variables que mostraron asociación significativa con poliautoinmunidad en el bivariado, se creó un modelo multivariado de regresión logística que incluía poliautoinmunidad como variable dependiente. Adicionalmente se ajustó por duración de la enfermedad. Valores de P inferiores a 0.05 fueron considerados significativos. Odds Ratios (OR) que median el efecto de las variables clínicas en poliautoinmunidad fueron computadas en conjunto con un intervalo de confianza del 95%. La adecuación de los modelos logísticos se evaluó usando el test de bondad de ajuste de Hosmer–Lemeshow. Todos los modelos reportados ajustaron bien. Estos análisis fueron hechos usando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS, v.20, Chicago, IL).

La idea principal fue identificar las enfermedades autoinmunes más asociadas al SS. Para este fin se realizó un método de asociación que será descrito a continuación. Posterior a esto se realizó un análisis de agrupación (o cluster) para determinar conglomeración de las variables de interés. Para realizar dicho análisis se utilizó el software estadístico R-project versión 2.14.2 de distribución gratuita.

La base de datos se compuso por doce variables las cuales representan las diferentes enfermedades autoinmunes relacionadas en el estudio. Estas variables son del tipo binario, ya que nos indican presencia o ausencia de la enfermedad.

Inicialmente se excluye del análisis la primera variable que es la presencia de SS dado que todos los pacientes incluidos padecen de está. Se tienen 140 pacientes a los cuales se les ha diagnosticado dos o más enfermedades autoinmunes.

Al ingresar los datos al programa utilizado, se implementó el método de coeficientes de asociación de Rodgers y Tanimoto (50,51). Este es un método de asociación simétrico en el cual se le da importancia a la ausencia y a la presencia de la enfermedad. Este método es implementado regularmente en la ecología, pero por el tipo de datos que se poseen se hizo una revisión sistemática de los diferentes métodos de distancia y coeficientes de asociación, de los cuales, el coeficiente de Rodgers y Tanimoto, muestra una distribución de los datos aceptable, con un rango amplio y una varianza pequeña.

Para implementar el coeficiente de asociación a las doce variables, se generan tablas de contingencia 2x2, de duplas de variables comparándolas todas entre sí, haciendo uso de esta fórmula matemática:

$$S(x_i, x_j) = \frac{a + d}{a + 2b + 2c + d}$$

Este fue un análisis de agrupamiento jerárquico, con el cual se buscó explorar las agrupaciones naturales dentro del conjunto de datos propuesto. Este método inicio generando agrupaciones de individuos con características similares, hasta conseguir una agrupación total de todos los individuos involucrados ya sea por agrupación de individuos o cluster ya generados por el proceso. El criterio de agrupación fue la distancia entre individuos. Entre más cerca este el uno del otro pertenecerán al mismo grupo.

Haciendo uso de la librería *cluster* y la función *hclust*, se generaron grupos o conglomerados por medio del método completo o vecino más lejano. Aunque el nombre nos indicaría lejanía entre individuos, lo que realiza este método es que al haber sido definidos los grupos de individuos por similitud, la agrupación se realiza por medio de la máxima distancia entre ellos. Se considera que la distancia entre dos grupos se debe medir por sus individuos más diferentes o dispares, es decir la distancia entre grupos está dada por la máxima distancia, o por su mínima similitud entre sus componentes. Los primeros grupos se observan de abajo hacia arriba, siendo el nodo superior la asociación entre todas las variables pero a una distancias máxima.

6.9. Aspectos Éticos

Este proyecto está estructurado dentro de un macroproyecto de identificación de un perfil genético común para susceptibilidad de las enfermedades autoinmunes.

Está avalado por un comité de ética interno el cual se encuentra actualmente vigente (Anexo 10.3).

Se desarrolló de acuerdo a los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud planteados en la resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993 prevaleciendo el criterio de respeto a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio.

Se mantuvo el carácter voluntario de participación y confidencialidad de la historia clínica dada por cada paciente. Se realizó consentimiento informado, el cual conto con la información necesaria para el paciente y este pudo tomar la decisión de participar o no en el estudio. Si la decisión hubiese sido negativa, esto no afectaría la continuación de una buena relación médico paciente, dentro de las normas de buena práctica médica.

Este consentimiento además incluyo un apartado especial para que la persona decidiera que se haría con su muestra (sangre) luego de la finalización del presente estudio, esto incluye almacenamiento de la misma o utilización en estudios posteriores, destacando la no realización de experimentos genéticos ni de clonación. Tampoco se realizó la inserción de segmentos naturales o sintéticos de ácido desoxirribonucléico en un virus, plásmido bacteriano o su incorporación en una célula huésped.

Se remitieron todos los documentos e información solicitada por parte del comité de ética en investigación para su revisión, en donde se incluyeron el consentimiento informado, la metodología del estudio, las formas y registros para inclusión de pacientes, la información general técnica sobre lo que se iba a investigar y toda la información adicional solicitada por el comité.

Todos los investigadores del estudio brindaron la información sobre su estudio y capacitación para llevarlo a cabo, demostrando sus conocimientos en la práctica de la autoinmunidad y reumatología aprobada en Colombia y a su vez asumieron todas las responsabilidades del grupo investigador. No existieron conflictos de interés dentro de la realización de este estudio, generados por patrocinios externos o internos al mismo y se protegerán los derechos de los sujetos de investigación.

Este estudio es clasificado como: "Investigación con riesgo mínimo", de acuerdo a los preceptos de la resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993, incluyendo el registro de datos a través de procedimientos comunes como: examen físico o psicológico rutinario y extracción de sangre por punción venosa con volumen mínimo menor a 450 ml en dos meses. Adicional a esto se hicieron los procedimientos rutinarios de la consulta de reumatología como lo son toma de signos vitales, semiología articular y de síntomas secos y diligenciamiento de cuestionarios, similar a actividades realizadas a los pacientes en la consulta cotidiana.

No hubo efectos adversos ni eventos que requiriesen notificación al comité de ética. Toda la información está a disposición para ser valorada por las autoridades

competentes, incluyendo los reportes clínicos de cada paciente. La información se encuentra en la base de datos del CREA, donde se puede identificar cada individuo mediante el número de cedula. A esta base de datos solo se le permite acceso a miembros del equipo con clave personalizada. En todo momento se ha mantenido confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de los investigadores y se ha asegurado que dicha información solo se use con fines investigativos. No se utilizara ni publicaran datos de casos particulares.

7. RESULTADOS

Hubo 410 pacientes incluidos en este estudio de los cuales 276 (66.8%) presentaron únicamente SS y 134 (32.6) tenían PA. Hubo 35 (8.5%) pacientes con dos o más EAI adicionales al SS (p.ej. SAM). La mayoría de los sujetos fueron mujeres (96.2%). De un total de 26 EAI evaluadas hubo 12 enfermedades coexistiendo con el SS, entre estas las más frecuentes fueron ETA, AR, LES y SAF (Tabla 1).

Tabla 1: Poliautoinmunidad en pacientes con SS

EAI	n ^a	Prevalencia (%)
ETA	88/410	21.5
AR	33/400	8.3
LES	27/354	7.6
SAF	9/346	2.6
ES	5/348	1.4
VAS	3/277	1.1
EII	2/276	0.7
EM	1/348	0.3
VIT	1/276	0.4
HAI	1/276	0.4
PSO	1/276	0.4
AP	1/276	0.4

EAI: Enfermedad autoinmune; SS: Síndrome de Sjögren; ETA: Enfermedad tiroidea autoinmune; AR: Artritis Reumatoide; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: Síndrome antifosfolípido; ES: Esclerosis sistémica; VAS: vasculitis; Enfermedad inflamatoria intestinal; EII; EM: Esclerosis múltiple; VIT: vitiligo; HAI: Hepatitis autoinmune; PSO: psoriasis; AP: Anemia perniciosa.

^aEl denominador representa los pacientes a quienes la EAI fue investigada y registrada.

Algunas de las variables se vieron asociadas al SS y PA en el análisis bivariado. Entre estas se incluyen, mayor duración de la enfermedad ($p = 0.003$), la presencia de artritis ($p = 0.006$), positividad de anticuerpos antinucleares (ANAS), ($p = 0.018$), hábito de fumar ($p = 0.002$), antecedente de abortos espontáneos ($p = 0.001$), y depresión ($p = 0.002$). Como era de esperarse, los pacientes con SS y PA se asociaron a mayor uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ($p = 0.024$) (Tabla 2).

Tabla 2: Características clínicas y demográficas de 410 pacientes con SS

Características	SS solo N=276	SS – Poliautoinmunidad N=134				p
Duración de la enfermedad	4 (6) ^a	7.86 (7) ^a				0.003
Edad al diagnóstico	46.7 ± 14.8 ^b	47.9 ± 14.2 ^b				0.95
Edad de inicio	45.4 ± 13.8 ^b	43.3 ± 13.3 ^b				0.197
Características	SS solo (%)	SS - Poliautoinmunidad (%)	OR	95%IC	p	
Artritis	91/190 (47,9)	70/109 (64,2)	1.95	1.2-3,16	0.006	
Urticaria	21/209 (10)	25/117 (21,4)	2.43	1.29-4.57	0.005	
Tto. con FARME	19/100 (19)	24/70 (34,3)	2.22	1.10-4.49	0,024	
Tto. con antimalarico	58/100 (58)	26/70 (37.1)	0.43	0.23-0.80	0,007	
ANAS positivos	112/135 (83)	87/93 (93.5)	2.98	1.16-7.63	0.018	
Hábito de fumar ^c	27/98 (27,6)	35/68 (51,5)	2.79	1.46-5.34	0.002	
Uso de tintes de pelo	2/94 (2.1)	8/66 (12.1)	6.34	1.30-30.93	0.017	
Dislipidemia	7/98 (7,1)	11/62 (17,7)	2.80	1.02-7.68	0.039	
Gastritis	5/94 (5,3)	9/62 (14,5)	3.02	0.96-9.49	0.049	
Depresión	10/94 (10.6)	19/64 (29,7)	3.55	1.52-8.27	0.002	
Anemia	2/93 (2.2)	9/62 (14.5)	7.73	1.61-37.11	0.007	
Osteoporosis	2/93 (2,2)	10/63 (15.9)	8.58	1.81-40.67	0.004	
Abortos espontaneos ^c	2/94 (2.1)	11/63 (17.5) ^d	9.73	2.08-45.59	0.001	

SS: Síndrome de Sjögren; ANAS: Anticuerpos antinucleares; OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

^a Mediana (rango intercuartil)

^b Media ± Desviación estándar

^c Hábito de fumar y abortos espontáneos fueron evaluados mediante un cuestionario validado y fueron definidos como haber fumado al menos un paquete año durante el transcurso de su vida y haber tenido al menos un aborto espontáneo durante el transcurso de su vida, respectivamente.

^d De 11 pacientes con SS-PA solo uno tuvo SAF

En el análisis multivariado, además de la duración de la enfermedad ($p = 0.04$), el estatus de fumador positivo y antecedente de abortos espontáneos permanecieron significativamente asociados con PA (Tabla 3).

Tabla 3: Factores de riesgo asociados con poliautoinmunidad en SS (Análisis multivariado)

Características	SS solo %	Poliautoinmunidad %	ORA	IC-ORA	p
Habito de fumar ^b	27,6	51,5	2.86	1.18-6.94	0.02
Abortos espontaneos ^b	2.1	17.5	10.87	1.47-80.08	0.02
ANAS positivos	83	93.5	8.55	1-73.05	0.05

SS: Síndrome de Sjögren; ANAS: Anticuerpos antinucleares; ORA: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confianza

^aAjustado para variables significativamente asociadas con poliautoinmunidad en el análisis bivariado.

^b Hábito de fumar y abortos espontáneos fueron evaluados mediante un cuestionario validado y fueron definidos como haber fumado al menos un paquete año durante el transcurso de su vida y haber tenido al menos un aborto espontáneo durante el transcurso de su vida, respectivamente.

Los casos de SAM más prevalentes fueron SS-ETA-LES (n=8), seguido por SS-ETA-AR (n=6), SS-LES-APS (n=6) y SS-RA-LES (n=6), representando diferentes fenotipos de la enfermedad. Una categorización de los pacientes que desarrollaron SAM se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Categorización del síndrome autoinmune múltiple en 35 pacientes de nuestra cohorte de SS

#	SS	ETA	AR	LES	SAF	ES	VAS	EII	VIT	HEI	PSO	AP
1	a	a		a								
2	a	a		a								
3	a	a		a								
4	a	a		a								
5	a	a	a	a								
6	a	a		a								
7	a	a		a								
8	a	a		a								
9	b	b	b									
10	b	b	b									
11	b	b	b									
12	b	b	b									
13	b	b	b									
14	b	b	b									
15	c			c	c							
16	c			c	c							
17	c			c	c							
18	c			c	c							
19	c			c	c							
20	c			c	c							
21	d		d	d			d					
22	d		d	d			d					d
23	d		d	d								
24	d		d	d		d		d				
25	d		d	d								
26	d		d	d								
27	e	e							e			
28	e					e		e				
29	e	e					e					
30	e	e			e							
31	e				e		e					
32	e		e								e	
33	e					e				e		
34	e	e							e			
35	e			e		e						

EAI: Enfermedad autoinmune; SS: Síndrome de Sjögren; ETA: Enfermedad tiroidea autoinmune; AR: Artritis Reumatoide; LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: Síndrome antifosfolípido; ES: Esclerosis sistémica; VAS: vasculitis; Enfermedad inflamatoria intestinal; EII; EM: Esclerosis múltiple; VIT: vitiligo; HAI: Hepatitis autoinmune; PSO: psoriasis; AP: Anemia perniciosa.

^a Fenotipo SS- ETA- LES (Un paciente también tenía AR asociada)

^b Fenotipo SS- ETA- AR

^c Fenotipo SS- LES- SAF

^d Fenotipo SS- LES- AR (Un paciente también tenía ES y EII, otro tenía VAS asociada, y otro tenía VAS y AP asociadas)

^e Otros fenotipos de síndrome autoinmune múltiple.

Un total de 134 individuos con SS y PA fueron incluidos para el análisis de conglomerados. Una visualización grafica de los resultados de la jerarquización del conglomerado fue realizado por medio de un dendrograma (Figura.1), que muestra un gráfico ramificado en la que cada rama representa una etapa del proceso de agrupamiento desde un nivel inferior (p.ej. 0.0) a un nivel superior (p.ej. 1.0). Hubo ocho conglomerados de los cuales seis consistían en variables

independientes y siendo las más disimilares comparadas con las agrupadas en un nivel inferior (Fig.1).

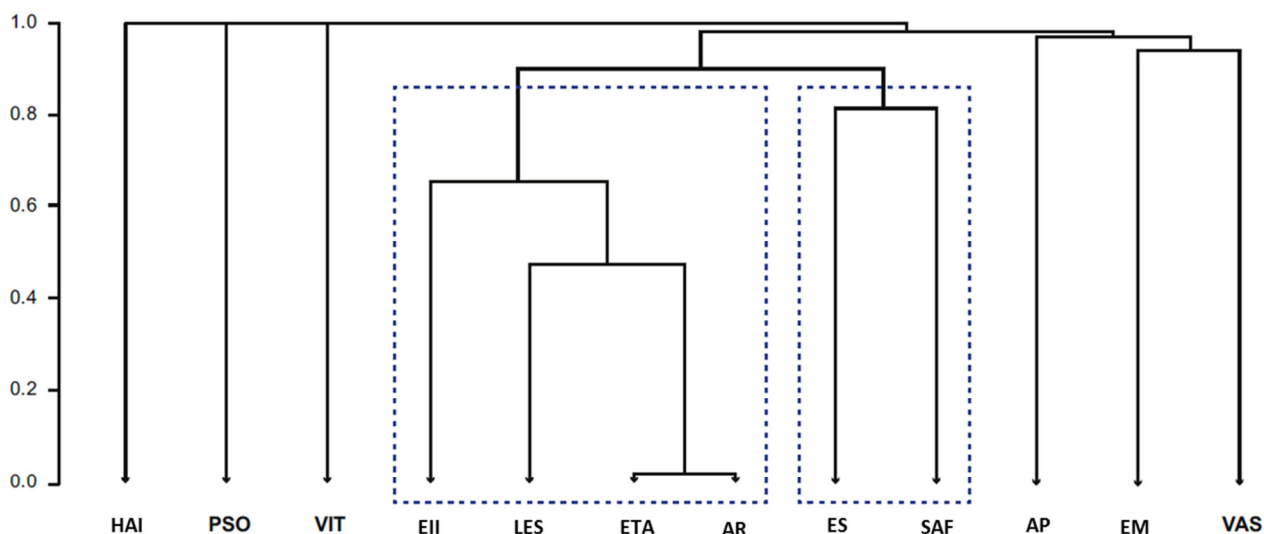


Figura.1: Dendrograma de poliautoinmunidad en el Síndrome de Sjögren. Las cajas punteadas muestran dos conjuntos agrupados. Las otras seis EAI forman cada una un grupo independiente. Distancias entre coeficientes de asociación se muestra de 0.0 a 1.0. A menor distancia, mayor es la asociación con el SS.

8. DISCUSIÓN

En este documento reportamos la alta prevalencia de PA (32.6%) en pacientes con SS. Nuestros análisis mostraron que la duración de la enfermedad, el hábito de fumar y antecedente de abortos espontáneos, fueron factores de riesgo para desarrollo de PA en SS. Por otro lado, ninguna característica clínica o inmunológica del SS (p.ej. síntomas secos, autoanticuerpos etc.), ni tampoco sociodemográfica estuvieron asociadas con el desarrollo de PA en pacientes con SS.

Nuestros resultados son similares a resultados previos de otros estudios (13,46). De los 114 pacientes con SS descritos por Lazarus y Isenberg (13) la PA fue observada en un 33.3% y SAM en un 7.9%. Gonzalez y colaboradores (46) investigaron 285 pacientes argentinos con SS encontraron que 31.5% tenían PA y con similares EAI coexistentes a las nuestras. Cabe resaltar que ellos observaron una alta prevalencia de enfermedad celiaca entre sus pacientes con SS. Aunque la enfermedad celiaca comparte mecanismos fisiopatológicos similares con el SS y se ha visto asociada a pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, es una enfermedad rara en Colombia (52,53). En el presente estudio no observamos enfermedad celiaca asociada al SS. Diferencias entre el estudio de Gonzales y colaboradores

y el nuestro pueden ser atribuidas a diferentes factores ambientales (p.ej. comidas altas en gluten) y hereditarios entre poblaciones.

8.1 Síndrome de Sjögren y el hábito de fumar

El hábito de fumar es considerado un importante factor de riesgo tanto para el desarrollo de EAI como la AR, LES y ETA, coma para la positividad de sus respectivos anticuerpos (54–56). Mecanismos fisiopatológicos se han descrito incluyendo influencia en la función de células plasmáticas y linfocíticas, apoptosis y efectos en citoquinas y desordenes hormonales. En la AR, la exposición al tabaco puede llevar al desarrollo de anticuerpos anticitrulínicos (Anti-CCP) que pueden conllevar a una enfermedad más severa manifestando erosiones en las articulaciones y manifestaciones extraarticulares (55,57). En el LES , el hábito de fumar está asociado con la positividad del anticuerpo de ADN de doble cadena (anti-DNA) y cuya presencia en valores elevados se ha relacionado con el desarrollo de nefritis y mayor actividad del LES (54). En la ETA, fumar se ha visto asociado con un mayor riesgo para desarrollo de enfermedad de Graves y Tiroiditis de Hashimoto (56). Finalmente, un efecto controversial entre el hábito de fumar y el SS fue reportado por Manthorpe y colaboradores (58). Ellos mostraron que los pacientes que habían fumado tenían menor positividad de los anticuerpos anti-Ro y anti-La y un puntaje de focos menor en la biopsia de glándula salivar que los que no fumaban. Explicaron que fumar podía disminuir el puntaje de focos al reducir la infiltración linfocitaria lo que llevaba además a la disminución de los anticuerpos. Karabulut y colaboradores (59) mostraron una asociación entre pacientes con SS, positividad de ANAS y el hábito de fumar. En el presente estudio, la positividad de los ANAS fue considerado como un factor de riesgo para desarrollo de PA.

8.2 Síndrome de Sjögren y los abortos espontáneos

En el presente estudio, 11 pacientes con SS y PA tenían el antecedente de haber presentado al menos un aborto espontaneo. De estos 11 solo uno tenía diagnóstico de SAF, 5 tenían AR y los otros 5 LES además del SS. El desenlace de los embarazos en pacientes con SS se ha relacionado a un peor pronóstico cuando hay otra EAI como el LES (60). Otro estudio mostro que las mujeres con SS tenían un mayor riesgo de pérdidas en el embarazo, que no necesariamente estaban asociado a la positividad de anticuerpos anticardiolipina ni al anti-RO y anti-La. Finalmente este estudio concluyo que el riesgo de abortos es el mismo en pacientes solo con SS que en pacientes solo con LES (61).

Aunque tampoco es una asociación tan frecuente, los anticuerpos para antifosfolípidos pueden encontrarse en pacientes con SS. Ramos-Casals y colaboradores reportaron que estos anticuerpos estaban presentes en 13% de los pacientes de su estudio (n=281). Los anticuerpos anticardiolipina fueron encontrados en 19 pacientes y el anticoagulante lúpico también en 19. La mayoría de los pacientes con estos anticuerpos tenían compromiso extraglandular (69%) y

después del seguimiento 4% cumplieron los criterios internacionales para SAF (19). En nuestra cohorte de pacientes con SS nueve pacientes (2.6%) cumplían los criterios diagnósticos para SAF.

8.3 Síndrome de Sjögren y el síndrome autoinmune múltiple

El SAM consiste en la presencia de 3 o más EAI en el mismo paciente pero se ha reportado casos de hasta 5 o más EAI simultáneas(62,63). La probabilidad de que esto ocurra va más allá de la probabilidad estadística y de las inferencias epidemiológicas sugiriendo un mecanismo fisiopatológico común dando origen a todas las EAI presentes. La prevalencia del SAM se ha descrito con una prevalencia del 4% al 8% entre los paciente con EAI en diversos estudios(13,38,64). Rojas-Villarraga y colaboradores reportaron en una revisión sistemática de la literatura 142 casos de SAM en donde 79 incluían al SS (55.6% del total de casos reportados). En nuestra cohorte se muestra una alta prevalencia de 4 fenotipos muy específicos con SAM (SS-ETA-LES, SS-ETA-AR, SS-LES-SAF, y SS-AR-LES).Esto indica mecanismos comunes entre las distintas EAI (1).

8.4 Conclusiones

Este estudio confirma la alta prevalencia de PA en el SS en una muestra de nuestra población Colombiana y da a conocer sus factores de riesgo asociados así como un patrón de agrupamiento de dicha complicación. Según nuestros resultados la PA no parece tener una influencia significativa en el desenlace del SS. Sumado a esto, la PA explica en parte las características comunes encontradas entre las EAI incluyendo factores genéticos y ambientales. La mayoría de los estudios en SS pueden estar confundidos por variables como cohortes pequeñas, variación en la frecuencia alélica dado por la ancestría (42) y también por la PA. Esto podría llevar a resultados difícilmente reproducibles. Por lo tanto, la apreciación y el agrupamiento de la PA en el SS y otras EAI ayudaran a definir acercamientos plausibles para el estudio de mecanismos comunes de estas enfermedades.

9. BIBLIOGRAFIA

1. 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;3:623–35.
2. Rojas-Villarraga A, Toro C-E, Espinosa G, Rodríguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* Elsevier B.V.; 2010 Feb;9:229–32.
3. Homma M, Sugai S, Tojo T, Miyasaka N AM. Sjogren's Syndrome. *State of the Art.* Amsterdam: Kugler Press. 1994;199–203.

4. Thomas E, Hay E, Hajeer A SA. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Rheumatology*. 1998;37(10):1069.
5. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1077–82.
6. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, Vivino FB, Murukutla N, Brodscholl J et al. Primary Sjogren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:46.
7. Mertzanis P, Abetz L, Rajagopalan K, Espindle D, Chalmers R, Snyder C et al. The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a U.S. normative sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1):46–50.
8. Kamel UF, Maddison P WR. Impact of primary Sjogren's syndrome on smell and taste: effect on quality of life. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1512–4.
9. Callaghan R, Prabu A, Allan RB, Clarke AE, Sutcliffe N, Pierre YS et al. Direct healthcare costs and predictors of costs in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;105–11.
10. Pflugfelder SC. Prevalence, burden, and pharmacoconomics of dry eye disease. *Am J Manag Care*. 2008;14(3):102–6.
11. Ministerio de la proteccion social. Decreto 2423 de 1996 – Actualizado 2011. 2011.
12. McDonagh JE, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2000 Mar;59:230–2.
13. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jul;64:1062–4.
14. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, Magder LS, Petri M. Secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37:1143–9.
15. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Feb;36:246–55.
16. Xu D, Tian X, Zhang W, Zhang X, Liu B, Zhang F. Sjogren's syndrome-onset lupus patients have distinctive clinical manifestations and benign prognosis: a case-control study. *Lupus*. 2010 Feb;19:197–200.
17. Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. Elsevier Ltd; 2008 Nov;34:935–47.
18. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjögren's Syndrome Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:882–91.
19. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P, Aguiló S, Gil V, Delgado G, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Apr;35:312–21.
20. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC MH. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1987;14(6):1098–103.
21. Fujita M, Igarashi T, Kurai T, Sakane M, Yoshino S, Takahashi H. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov;140:808–13.
22. Kauppi M, Pukkala E. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control*. 1997;8:201–4.
23. Anaya JM, Casals MR, García-Carrasco M. Síndrome de Sjögren. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2001.
24. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L, Ebbs WL FP. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1368–72.
25. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, García-Carrasco M. Young Onset of Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 1998;7:202–6.

26. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:797–809.
27. Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, et al. Determination of the subset of Sjogren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36:113–5.
28. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L, Ebbs WL FP. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1368–72.
29. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, García-Carrasco M, Espinosa G, Reino S, et al. Young Onset of Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristics. *Lupus.* 1998;7:202–6.
30. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibilia J, Guillemin L, Gottenberg J-E, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Feb;46:321–6.
31. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Sibilia J, Kahan A, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2243–9.
32. García-carrasco M, Sisó A, Ramos-casals M, Rosas J, Red G De, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol.* 2002;29:726–30.
33. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón MDP, García-Carrasco M, Escárcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007 Oct;26:1601–6.
34. Anaya JM, Ramos-Casals M, García-Carrasco M. Síndrome de Sjögren. 1st ed. asscat.org/mialias.net. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2001.
35. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine.* 2000 Mar;79:103–8.
36. Lin DF, Yan S, Zhao Y, Zhang W, Li MT, Zeng XF, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J.* 2010;123:3252–7.
37. Warfvinge G, Larsson A, Henricsson V, Ericsson UB, Hansen B, Manthorpe R. Salivary gland involvement in autoimmune thyroiditis, with special reference to the degree of association with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Sep;74:288–93.
38. Scofield RH, Bruner GR, Harley JB, Namjou B. Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjögren's syndrome in familial systemic lupus. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66:410–3.
39. Miró J, Peña-Sagredo JL, Berciano J, Insúa S, Leno C, Velarde R. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1990 May;27:582–4.
40. Seze J De, Devos D, Castelnovo G, Labauge P, Dubucquoi S. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2001;57(8):1359–63.
41. Annunziata P, De Santi L, Di Rezze S, Millefiorini E, Capello E, Mancardi G, et al. Clinical features of Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2011 Aug;124:109–14.
42. Ice JA, Li H, Adrianto I, Lin PC, Kelly JA, Montgomery CG, et al. Genetics of Sjögren's syndrome in the genome-wide association era. *J Autoimmun.* 2012 Jan 28;(Epub ahead of print).
43. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch D a, 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;31:315–24.
44. Mcdonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin FD, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121–7.

45. Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554–9.
46. Gonzalez P, Seisdedos R, Techera L, Salvatori F, Fonseca M.L, Pucci P, et al. Síndrome de Sjögren y enfermedades autoinmunes adicionales: Perfil clínico, inmunológico e histológico. Experiencia con 285 pacientes. Grupo GESSAR. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(Suppl):S21.
47. Group OT of EW. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
48. Colombia. Law N° 30. Public Service in Higher Education, 28th December 1992.
49. Colombia. Law N° 115. General on education, 8th February 1994.
50. Rodríguez M, Álvarez S, Bravo E. Coeficientes de Asociación. Mexico: Plaza y Valdes Editores; 2001. p. 19–30.
51. Rogers DJ, Tanimoto TT. A Computer Program for Classifying Plants. *Science*. 1960;132:1115–8.
52. Anaya J-M, Castiblanco J, Tobón GJ, García J, Abad V, Cuervo H, et al. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Autoimmun*. 2006 May;26:208–14.
53. Wilches Luna A, Gomez Lopez de Mesa C. Enfermedad celíaca en niños. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25:204–13.
54. Freemer MM, King Jr TE, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2006;65:581–4.
55. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69:70–81.
56. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*. Elsevier Ltd; 2009;32:231–9.
57. Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Páramo E, Salazar JC, Iglesias-Gamarra A, Mantilla RD, et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2009 Feb;32:64–9.
58. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, Kirtava Z, Larsson Å, Liedholm R, et al. Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients . Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2000;59:54–60.
59. Karabulut G, Kitapcioglu G, Inal V, Kalfa M, Yargucu F, Keser G, et al. Cigarette smoking in primary Sjögren's syndrome: positive association only with ANA positivity. *Mod Rheumatol*. 2011 Dec;21:602–7.
60. Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, Uchiyama M, Moriuchi J, Arimori S. Sjögren's syndrome and pregnancy. *Tokai J Exp Clin Med*. 1991;16:83–8.
61. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:65–71.
62. Humbert P, Dupond J. Multiple autoimmune syndromes. *Ann Med Interne*. 1988;139:159–68.
63. Turkcapar N, Olmez U, Ozer D, Duzgun N, Duman M. A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2006 Jul;26:841–5.
64. Chambers SA, Charman SC, Rahman A, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a multiethnic cohort of patients with systemic lupus erythematosus with reference to damage and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66:1173–7.

10. ANEXOS

10.1. Manual de codificación de variables

<u>Variable</u>	<u>Definición</u>	<u>Código Exc</u>	<u>Código</u>	<u>Nivel de Medición</u>	<u>Escala</u>
Género	Característica biológica determinada	Gen	1: Mujer 2: Hombre		Nominal
Estrato Socio-económico	Clasificación de acuerdo a propiedad residencial y provisión de servicios públicos	ESE	1: Estrato 1 y 2 2: Estrato 3, 4 y 5		Ordinal
Escolaridad	Años de estudio culminados	ESC		años	Razón
Edad de Inicio	Edad a la cual apareció el primer síntoma de la enfermedad	EDINI		años	Razón
Edad Actual	Edad cumplida a la fecha de la evaluación	EDAD		años	Razón
Duración de la enfermedad	Tiempo que ha transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el día de la evaluación	DUR		años	Razón
Forma de Inicio	Manifestaciones glandulares (xeroftalmia, xerostomía) o extraglandulares (otras) al inicio de la enfermedad	FINI	1 = Extraglandular 2 = Glandular		Nominal
Artritis	Durante el trascurso de la enfermedad ha presentado sinovitis en alguna articulación	ART	1 = Si 2 = No		Nominal

Artralgias	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado dolor en alguna articulación	ARL	1 = Si 2 = No		Nominal
Mialgias	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado dolor muscular	MIA	1 = Si 2 = No		Nominal
Linfoadenopatias	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado linfoadenopatias	LIN	1 = Si 2 = No		Nominal
Parotidomegalia	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado parotidomegalia	PAR	1 = Si 2 = No		Nominal
Urticaria	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado urticaria	URT	1 = Si 2 = No		Nominal
Raynaud	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado fenómeno de Raynaud	RAY	1 = Si 2 = No		Nominal
Vasculitis	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado vasculitis	VAS	1 = Si 2 = No		Nominal

□

Disfagia	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado disfagia	DISFAG	1 = Si 2 = No		Nominal
Gastritis	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado gastritis	Gast	1 = Si 2 = No		Nominal
Compromiso sistema nervioso periférico (SNP)	Durante el transcurso de la enfermedad ha presentado alteraciones a nivel de SNP	SNP	1 = Si 2 = No		Nominal
Focos	En la BGSM el puntaje por focos es el número de células mononucleares que se observan en un campo de 4 mm ² . Un "foco" de 1 equivale a 50 células/4mm ² .	FOCOS	1 = Mas de un foco 2 = Un foco		Nominal
Uso de FARME	Ha usado medicamento FARME (Sulfasalazina, Leflunomida, D-penicilamina, Metotrexate)	FARME	1 = Si 2 = No		
Uso de antimalarico	Ha usado medicamento antimalarico (Cloroquina, Hidroxicloroquina)	MALAR	1 = Si 2 = No		Nominal
Uso de corticoide	Ha usado corticoides	CORT	1 = Si 2 = No		Nominal
Uso de biológicos	Ha usado biológicos	BIO	1 = Si 2 = No		Nominal

Conteo Glóbulos Blancos	Cuantificación Glóbulos Blancos en hemograma	CGB	1 = Anormal 2 = Normal		Nominal
Linfocitos	Cuantificación de linfocitos en hemograma	LINF	1 = Anormal 2 = Normal		Nominal
ANAS (anticuerpos antinucleares)	Cuantificación por inmunofluorescencia de los ANAS	ANAS	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Anticardiolipinas IgG	Cuantificación por ELISA del	IGGACAR	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Anticardiolipinas IgM	Cuantificación por ELISA del	IGMACAR	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Anti Ro	Cuantificación por ELISA del Anti Ro	RO	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Anti La	Cuantificación por ELISA del Anti La	LA	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Anti Sm	Cuantificación por ELISA del Anti Sm	SM	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Anti RNP	Cuantificación por ELISA del Anti RNP	RNP	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Factor Reumatoide	Cuantificación por turbidimetría del FR	FR	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Anticuerpos Anti-Péptidos Citrulinados	Cuantificación por ELISA del Anti CCP	CCP	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal
Anticoagulante lúpico	Cuantificación por ELISA del anticoagulante lúpico	LUPI	1 = Positivo 2 = Negativo		Nominal

□

Poli-autoinmunidad	Presencia de más de una enfermedad autoinmune en el mismo paciente	POLI	1. Si 2. No		Nominal
Tabaco	Hábito de fumar	FUMA	1. Fuma actualmente o ha fumado 2. No fuma ni ha fumado nunca		Nominal
Café	Hábito de tomar café	CAFE	1. Si 2. No		Nominal
Tinte de pelo	Ha utilizado o utiliza tinte de pelo	TPELO	1. Si 2. No		Nominal
<u>Dislipidemia</u>	Sufre de <u>dislipidemia</u>	DISLI	1. Si 2. No		Nominal
Enfermedad ácido péptica	Sufre de enfermedad ácido péptica	EAP	1. Si 2. No		Nominal
Osteoporosis	Sufre de osteoporosis	OSTEOP	1. Si 2. No		Nominal
Abortos	Ha tenido abortos de causa natural	ABORT	1. Si 2. No		Nominal

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.

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: _____

10.3. Aprobación del Comité de Ética en investigación.



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Acreditación institucional de alta calidad
Ministerio de Educación Nacional
Evaluación internacional
Asociación Europea de Universidades

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

MIEMBROS

ALBERTO VÉLEZ VAN MEERBEKE
NEUROPEDIATRA, PRESIDENTE

OVIDIO OUNDIAN BESNARD
ABOGADO, MIEMBRO DE LA COMUNIDAD

ÁNGELA MARÍA RUIZ STERNBERG
GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGA

JAIME ENRIQUE RUIZ STERNBERG
GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGO

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
EPIDEMIOLOGO

CATALINA LATORRE SANTOS
EPIDEMIOLOGA, MAGISTER EN ADMINISTRACIÓN
EN SALUD

ISABEL PÉREZ OLMOS
PSIQUIATRA, EPIDEMIOLOGA

ÁNGELA MARÍA PINZÓN RONDÓN
MAGISTER EN SALUD PÚBLICA

RICARDO ALVARADO SÁNCHEZ
MAGISTER EN SALUD PÚBLICA, SECRETARIO

ÁNGELA MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
FUNDACIONISTA

BERTHA MARÍA MARGARITA CUEVAS
REYES
BIOTECNISTA, MIEMBRO DE LA COMUNIDAD

JULIANA BOZAS
ESTUDIANTE DE MEDICINA

LINA TÉLLEZ
ESTUDIANTE DE MEDICINA

LILIANA GONZÁLEZ
ESTUDIANTE DE FISIOTERAPIA

DEISY MILENA HERRERA VELOSA
ESTUDIANTE DE MEDICINA

OLGA MILENA GARCÍA MORALES
ESTUDIANTE DE MEDICINA

FABIÁN GERARDO DÍAZ GARZÓN
ESTUDIANTE

MARYSA ROCÍO TORRES NARVÁEZ
FISIOTERAPISTA

PATRICIA GRANADA ACOSTA
PEDIATRA

CEI-AMH002-00198

Bogotá, Septiembre 05 de 2007

Doctor

JUAN MANUEL ANAYA

Investigador Principal

Protocolo: "PERFIL GENÉTICO COMÚN DE
SUSCEPTIBILIDAD PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES
EN CROMOSOMAS 2 Y 19"

La Ciudad


Respetado Doctor Anaya:

Acuso recibo de la siguiente información:

- Consentimiento Informado con las recomendaciones realizadas por el Comité de Ética en Investigación.
- Autorización de entrega de refrigerio a los pacientes y familiares participantes en el proyecto con el fin de brindar un incentivo por su participación en el estudio.

Luego de discusión del mismo por parte de los miembros del Comité de Ética en Investigación, tengo el agrado de informarle que han sido aprobados.

Cordialmente


ALBERTO VÉLEZ VAN MEERBEKE
Presidente

c.c. Archivo

10.4. Formatos de recolección de información

Cumple criterios SI ___ No. ___ Cuartos ___		Fecha de Registro: Pag. 1			
Formulario para Pacientes con Síndrome de Sjogren Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)					
Nombres y Apellidos		Doc. Identidad:			
Edad de Inicio de Síntomas:		Forma de Inicio:			
<i>Marque con una X en las casillas correspondientes.</i>					
1. Síntomas Secos <input type="checkbox"/> Xerofalmia <input type="checkbox"/> Xerostomía	2. Manifestaciones Músculoesqueléticas - Constitucionales <input type="checkbox"/> Artralgias <input type="checkbox"/> Artritis <input type="checkbox"/> Migrañas <input type="checkbox"/> Linfadenopatía.	3. Manifestaciones en piel <input type="checkbox"/> Urticaria <input type="checkbox"/> Fotosensibilidad			
4. Pulmón/ Corazón <input type="checkbox"/> Xerotracheas	5. Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Gastritis		<input type="checkbox"/> Cholelito-Mesón: <input type="checkbox"/> Greenopen:		
6. Compromiso Renal <input type="checkbox"/> Acidosis Tubular	8. Biopsia GSM Confirmatoria para SS <input type="checkbox"/> SI				
7. SNC y SNP <input type="checkbox"/> Neuropatía	9. Sialogramografía: _____ _____ 10. Flujo Salivar sin Estimulo < 1.5ml/15 minutos; SI ___ NO ___ _____ _____				
11. Test de Schirmer <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	12. Otras Pruebas: _____				
13. MEDICAMENTOS					
	Dosis Actual (mg)	Dosis Media (mg)	Año inicio	Año Final	Tiempo total (en meses)

LABORATORIOS INGRESO

FECHA:				
Hb				
Hcto				
Plaquetas				
Leucocitos				
Leucocitos				
Neutrofilos	#	%		
Linfocitos	#	%		
Linfocitos	#	%		
VCM				
PCR (mg/dl) (gr/L)		POS	NEG	
VSG				
VDRL		POS	NEG	
FTA-ABS				
CPK				
COOMBS				
TG				
CT				
HDL				
LDL				
Glicemia				
Creatinina				
Dep.Creatinina				
Proteinuria 24/hs				
Proteinuria 24/hs				
Hematuria				
Hematuria				
Cilindruria				
Cilindruria				
Leucocituria				
Leucocituria				
Aldolasa				
AntiKu				
AntiJo				
SRP				
Mi2				
ACS Hepatitis C				
Ag Sup Hep B				
TGO				
TGP				

TEST ESPECIALES

FECHA:		+/-	Dilución	Patrón
ANA				
			Tit/Dilución	Tit/#
AntiCardiolipinas IgG				
AntiCardiolipinas IgG				
AntiCardiolipinas IgM				
AntiCardiolipinas IgM				
AntiB2-Glicopro IgG				
AntiB2-Glicopro IgG				
AntiB2-Glicopro IgM				
AntiB2-Glicopro IgM				
Ro				
La				
Sm				
RNP				
RA TEST				
ANTI CCP				
Anticoagulante Lúpico				
Anticoagulante Lúpico				
C3				
C4				
ANTI DNA				
AntiSCL70				
Anticentromero				
p ANCA				
c ANCA				
ACS Antimusculo liso				
ACS Antimitocondriales				
Gamaglobulina IgA				
Gamaglobulina IgG				
Gamaglobulina IgM				
Ig Monoclonal				
Crioglobulinemia				
AntiTPO				
Anti Tiroglobulina				
Antireceptor TSH				
T3				
T4				
TSH				
HIV				

REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)

AID:

(diagnostico al ingreso)

Apellidos y nombres:		Fecha de registro:
Documento de Identidad:	Documento del Probando:	Tipo de Sujeto (relación con probando)*:
Sexo: F: __ M: __	Vivo: Sí: __ No: __	Procedencia:
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:	Edad Actual:
Escolaridad en años:	Teléfonos:	
Email:		Dirección:
Estrato:	Médico Tratante:	Aseguradora:
Tipo de Vinculación: Contributivo: __ Subsidiado: __ Vinculado: __ Cuál?: Otro:		

1. Estado Civil

<input type="checkbox"/>	Soltero
<input type="checkbox"/>	Casado
<input type="checkbox"/>	Viudo
<input type="checkbox"/>	Divorciado

2. Ocupación

<input type="checkbox"/>	Manual Exclusivo
<input type="checkbox"/>	Intelectual Exclusivo
<input type="checkbox"/>	Mixto
<input type="checkbox"/>	Ama de Casa

6. Antecedentes Comorbilidad

	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"/>
ECV	<input type="text"/>
Trombosis	<input type="text"/>
Epilepsia	<input type="text"/>
Enf. Periodontal	<input type="text"/>
Enf. Carotídea	<input type="text"/>

Pareja Estable

3. Tabaco
Niño, no aplica

<input type="checkbox"/>	Nunca
<input type="checkbox"/>	Exfumador
<input type="checkbox"/>	1-5 paq/año

5. Agentes Tóxicos y Drogas

	Año
Desempleado	<input type="text"/>
Pensionado	<input type="text"/>
Cocaína	<input type="text"/>
Marihuana	<input type="text"/>
Implantes de silicona	<input type="text"/>
Disolventes orgánicos	<input type="text"/>
Tintes de cabello	<input type="text"/>
Pesticidas	<input type="text"/>

4. Café

<input type="checkbox"/>	Nunca
<input type="checkbox"/>	1 taza/día
<input type="checkbox"/>	2-4 tazas/d

7. Obstetricos

Perdidas < 10Sem: _____

Perdidas > 10 Sem: _____

Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Preclampsia severa: _____

Partos prematuros antes de la semana 34 debido _____

+ de 4 tazas/d

Año comienzo

Enf. Coronaria

Enf. Acido Péptica

Enfermedad Renal

Ulceras Cutáneas

Anemia

Osteoporosis

10.5. Cronograma

Actividad	Jul /11 INICIO	Ago /11	Sep /11	Oct /11	Nov /11	Dic /11	Ene /12	Feb /12	Mar /12	Abr /12	May /12	Jun /12	Jul /12 FINAL
Recolección datos clínicos, registro y revisión de HC													
Compra de Reactivos y estandarización técnicas de Laboratorio. Correr anticuerpos faltantes.													
Análisis de resultados, clínicos, paraclínicos y sociodemográficos													
Elaboración del Informe preliminar													
Difusión, entrega de informe final y envío de Publicación													

10.6. Presupuesto

Este proyecto fue financiado por tres entidades:

- FiUR: Fondo para Investigación de la Universidad del Rosario.
- BanRep: Fondo para Investigación del Banco de la República
- EMCS: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Presupuesto General

RUBROS	FUENTES			TOTAL
	FIUR	EMCS	BanRep	
PERSONAL	\$ 0	\$ 151.876.710	\$ 0	\$ 151.876.710
EQUIPOS DE USO PROPIO	\$ 0	\$ 7.888.884	\$ 0	\$ 7.888.884
MATERIALES	\$ 1.500.000	\$ 200.000	\$ 1.500.000	\$ 3.200.000
SUB-TOTAL	\$ 1.500.000	\$ 159.965.594	\$ 1.500.000	\$ 162.965.594

Personal

NOMBRE DEL INVESTIGADOR / EXPERTO / ASISTENTE	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	FORMACION ACADEMICA	DEDICACION (Horas / Semana)	RECURSOS			TOTAL
				FIUR	EMCS	BanRep	
Manuel José Amador Patarroyo	Investigador principal	MD, Epidemiólogo (c)	15	\$ -	\$ 20.166.300	\$ -	\$ 20.166.300
Adriana Rojas Villarraga	Co-investigador	MD, Internista, Reumatólogo, Epidemióloga	10	\$ -	\$ 56.218.500	\$ -	\$ 56.218.500
Juan Manuel Anaya Cabrera	Co-investigador	MD, Internista, Reumatólogo, DrSc (c)	10	\$ -	\$ 67.918.500	\$ -	\$ 67.918.500
Ruben Dario Mantilla	Co-investigador	MD, Internista, Reumatólogo	5	\$ -	\$ 23.429.250	\$ -	\$ 23.429.250
Alberto Rodríguez Rodríguez	Co-investigador	Estadístico	2	\$ -	\$ 4.310.460	\$ -	\$ 4.310.460
TOTAL				\$ -	\$ 151.876.710	\$ -	\$ 151.876.710

Equipos Existentes

EQUIPO	VALOR ESTIMADO
	FACULTAD
CAMARA DE ELECTROFORESIS	\$ 80.000
CENTRIFUGA REFRIGERADA	\$ 31.022.576
CONGELADOR -30°C	\$ 36.353.588
REFRIGERADOR 4°C	\$ 129.300
FUENTE DE PODER	\$ 64.000
MAXWELL 16	\$ 49.300.000
MICROPIPETAS (6)	\$ 449.616
NANODROP	\$ 2.900.000
FOTODOCUMENTADOR	\$ 3.000.000
TRANSILUMINADOR	\$ 300.000
VORTEX	\$ 28.600
TERMOCICLADOR	\$ 13.400.000
AUTOLIPPA - TIPIFICACIÓN HLA	\$ 20.000.000
COMPUTADORES (5)	\$ 750.000
TOTAL	\$ 157.777.680
	\$ 7.888.884*
* Para el presente presupuesto se estipula su uso, cuyo costo es calculado como el 5% del valor total, lo que equivale a \$7.888.884.	

Materiales e Insumos

DESCRIPCIÓN	JUSTIFICACIÓN	VALOR UNITARIO	CANTIDAD	RECURSOS			TOTAL
				FIUR	EMCS	BanRep	
Material para toma de muestras	Se tomarán muestras de sangre para la extracción del ADN y realización de anticuerpos	\$ 4.000	50	\$ -	\$ 200.000	\$ -	\$ 200.000
Material para medición de Anticuerpos	Medición de Anticuerpos para confirmación de EAI (Anti-Ro, Anti-La, Antitiroglobulina, Antiperoxidasa)	\$ 3.000.000	1	\$ 1.500.000	\$ -	\$ 1.500.000	\$ 3.000.000
TOTAL				\$ 1.500.000	\$ 200.000	\$ 1.500.000	\$ 3.200.000

Nota **: El valor unitario corresponde al de cada kit para realizar la tipificación genética, donde se pueden analizar 12 muestras.

10.7 Abreviaciones

- aCL: Anticuerpos anticardiolipinas.
- ANAS: Anticuerpos antinucleares.
- Anti-CCP: Anticuerpos anti-péptido citrulinado.
- anti-dsADN: Anticuerpos anti-DNA de doble cadena.
- AR: Artritis reumatoide.
- ACR: American College of Rheumatology.
- BVS: Biblioteca virtual de la salud.
- DeCS: Descriptores en ciencias de la salud.
- DS: Desviación estándar.
- EAI: Enfermedades autoinmunes.
- ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas.
- EM: Esclerosis múltiple
- ESE: Estrato socioeconómico.
- ETA: Enfermedad tiroidea autoinmune
- FARME: Fármacos convencionales anti-reumáticos modificadores de la enfermedad.
- FR: Factor reumatoide.
- MeSH: Medical subject headings.
- MTX: Metotrexato.
- PCR: Proteína C reactiva.
- SS: Síndrome de Sjögren.
- SAM: Síndrome autoinmune múltiple.
- TgAb: Anticuerpos anti-tiroglobulina.
- TPOAb: Anticuerpos anti-tiroperoxidasa enzima.
- VSG: Velocidad de sedimentación globular.