

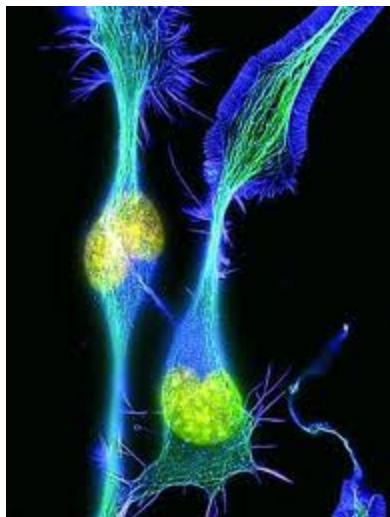
Premisas de la tautología autoinmune en una cohorte de pacientes con Esclerosis Múltiple

Diana Díaz Cortes
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes
Especialización de Epidemiología
2012



Esclerosis múltiple (EM)

Trastorno autoinmune del sistema nervioso central (SNC) en el que la inflamación, desmielinización, pérdida axonal, y la atrofia neuronal constituyen las características patológicas de la enfermedad.



Epidemiología

Frecuencia

– Baja

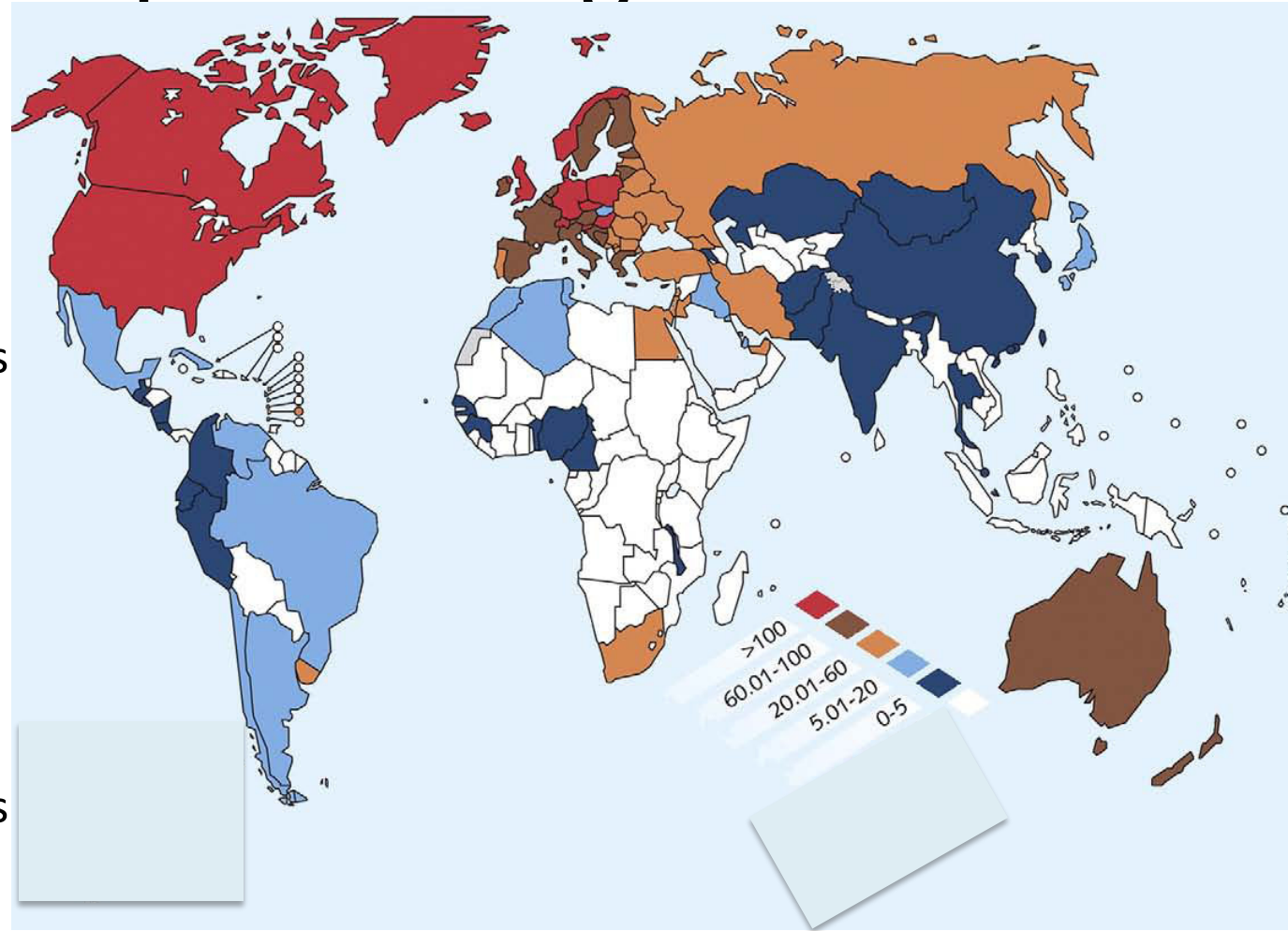
- Menor de 5
100.000 habitantes

– Media

- 5-30/100.000
habitantes

– Alta

- Mayor de 30
100.000 habitantes



EM en LatinoAmérica

- 1.6-19,6
 - 100.000 habitantes
- habitantes



Epidemiología

- Prevalencia en Colombia
 - 1.48 a 4.98 casos / 100.000 habitantes

Región	Prevalencia
Risaralda	4.98
Santander	2.53
Caldas	1.58
Antioquia	1.48

Epidemiología

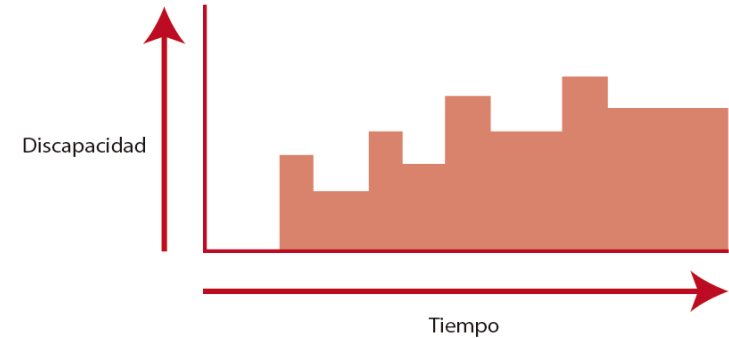
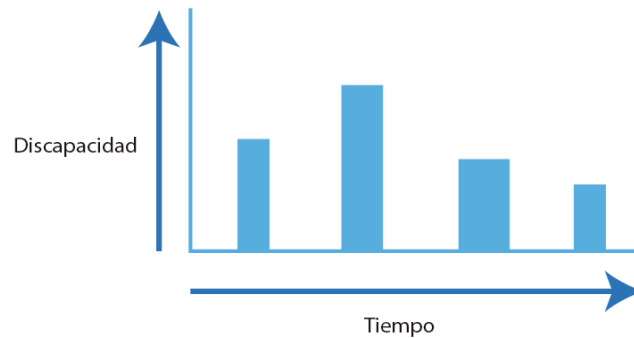
- Prevalencia en Bogotá
 - 4.41/100.000
 - M:5.98/100.000
 - H:2.71/100.000



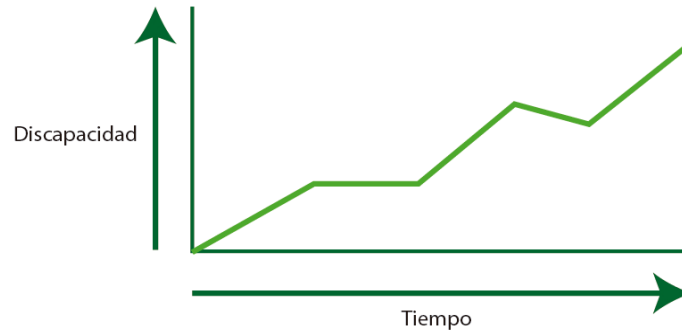
Clasificación

- Brote
- Remisión

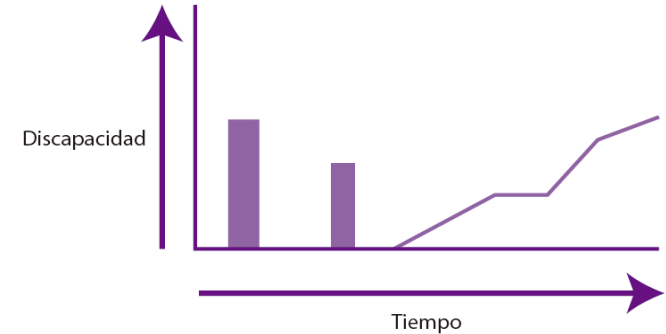
REMITENTE RECURRENTE



PRIMARIA PROGRESIVA



SECUNDARIA PROGRESIVA



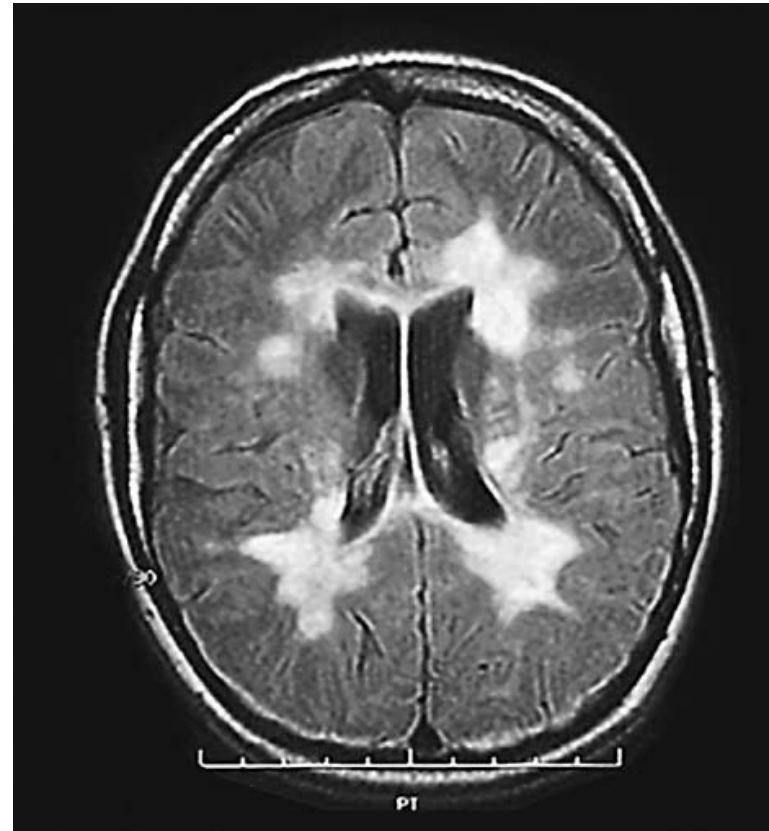
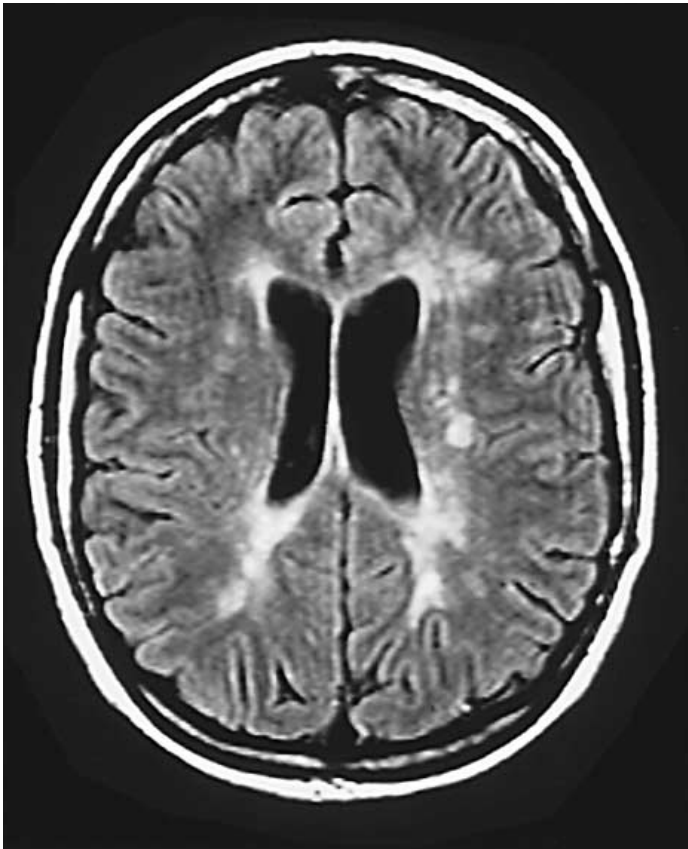
Diagnóstico

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
Dos o más brotes evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguna
Dos o más brotes ; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio demostrada por RM ó o más lesiones sugestiva de EM en la RM más LCR + Esperar otro brote que implique una topografía diferentes
1 Brote; evidencia clínica de 2 o mas lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada por Rm o segundo brote clínico

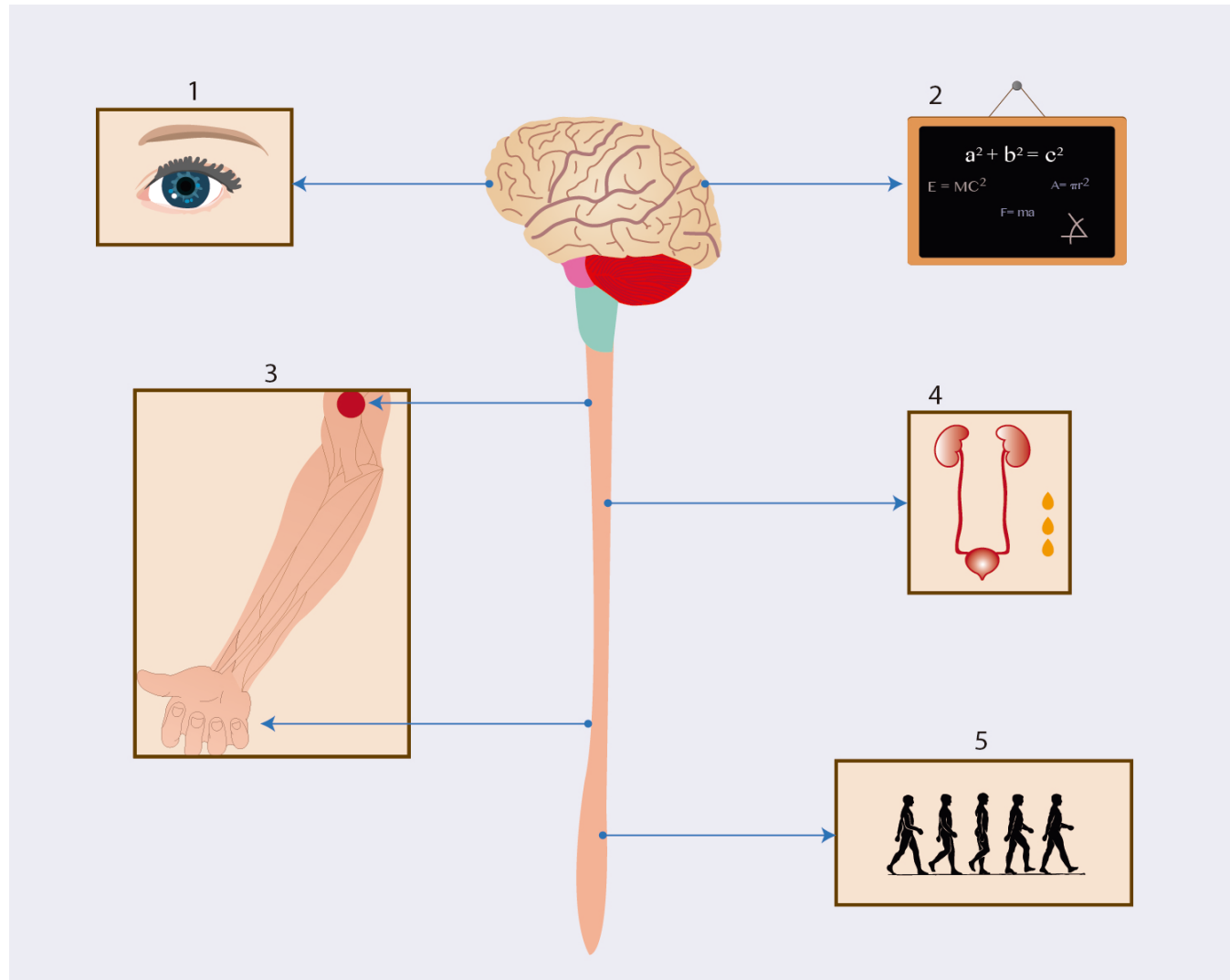
Diagnóstico

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
1 brote; evidencia clínica de 1 lesión(monosintomática)	Diseminación en el espacio demostrada por RM ó 2 lesiones o mas sugestivas de ME en la RM más LCR + Y diseminación en el tiempo demostrada por RM ó segundo brote clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de ME	Un año de progresión de la enfermedad y dos o más de los siguientes -RM cerebral + (9 lesiones en T2 o 4 o mas lesiones en T2 con PEV positivos -RM medular positiva (2 o más lesiones focales en T2) -LCR +

RMN



Síntomas EM



Escalas De Severidad

- Expanded disability status scale (EDSS)
 - Función
 - Piramidal
 - Cerebelosa
 - Tronco cerebral
 - Sensitiva
 - Intestino- vejiga
 - Visual
 - Mental

Escalas De Severidad

- Expanded disability status scale (EDSS)

0.0=Exploración neurológica normal (todos grado 0 en los SF)

1.0=Sin discapacidad, signos mínimos en 1 SF (grado 1)

1.5=Sin discapacidad, signos mínimos en más de 1 SF (más de 1 SF grado 1)

2.0=Discapacidad mínima en 1 SF (un SF grado 2, otros 0 ó 1)

2.5=Discapacidad mínima en 2 SF (2 SF grado 2, otros 1 ó 0)

3.0=Discapacidad moderada en 1 SF (un SF grado 3, otros 0 ó 1) o discapacidad leve en tres o cuatro SF (tres o cuatro SF grado 2, otros 0 ó 1), aunque completamente ambulatorio

3.5=Completamente ambulatorio pero con discapacidad moderada en 1 SF (un SF grado 3) y uno o dos SF grado 2, o dos SF grado 3, o 5 SF grado 2 (otros 0 ó 1)

4.0=Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 m.

4.5=Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 300 m.

5.0=Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 200 m.

5.5=Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 100 m.

6.0=Necesidad de apoyo unilateral de forma constante o intermitente para caminar 100 m con o sin descanso.

6.5=Necesidad de apoyo bilateral para caminar 20 m sin descanso.

7.0=Incapacidad de caminar más de 5 m aun con ayuda; esencialmente restringido a silla de ruedas, se auto-propulsa y traslada solo.

7.5=Puede dar solamente unos pasos; restringido a silla de ruedas, precisa ayuda para desplazarse.

Escalas De Severidad

- Expanded disability status scale (EDSS)

8.0=Esencialmente restringido a una cama o silla de ruedas. Puede estar levantado la mayor parte del día, retiene muchas funciones de autocuidado, generalmente mantiene uso efectivo de los miembros superiores.

8.5=Esencialmente restringido a una cama la mayor parte del día; mantiene parcialmente el uso de los miembros superiores, retiene algunas funciones de autocuidado.

9.0=Paciente encamado, puede comunicarse y comer.

9.5=Paciente encamado, incapaz de comunicarse y comer.

10=Fallecimiento debido a EM.

Salud-Enfermedad

Deterioro
signos

Deterioro

Discapacidad
síntomas

Actividad

Minusvalía
social

Participación



Tautología Autoinmune



Tautología autoinmune

Líneas de evidencia que demuestran
que las enfermedades autoinmunes tienen un origen común

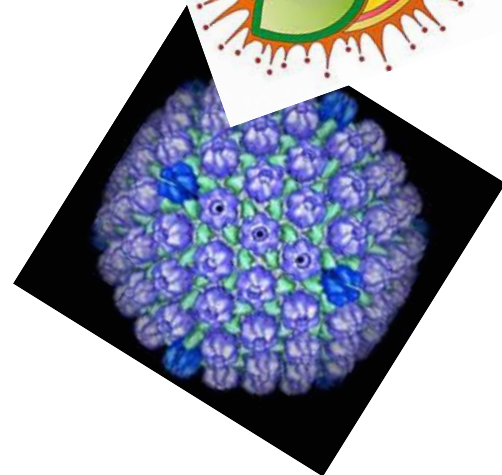
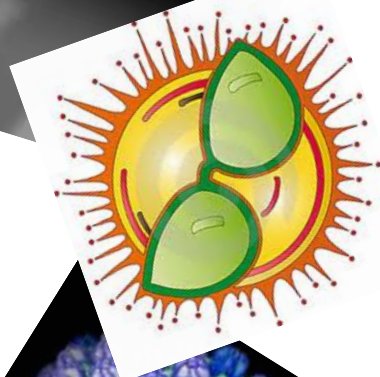
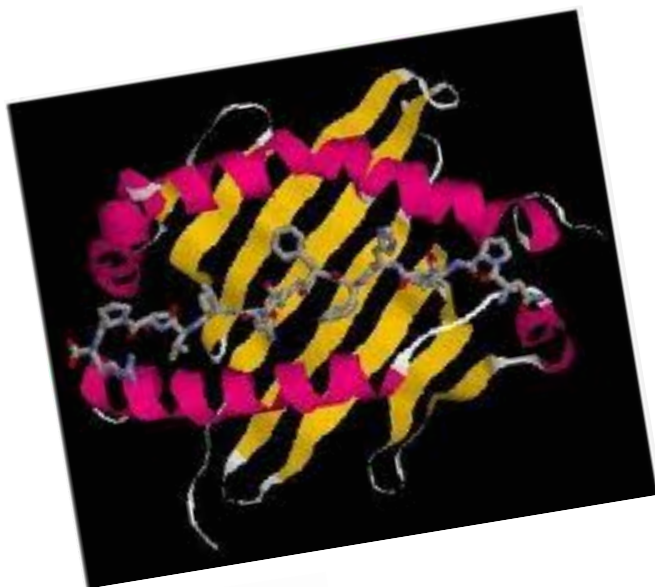
Diferentes combinaciones de factores involucrados en la autoinmunidad
producen cuadros clínicos únicos similares que reflejan el amplio espectro
de la autoinmunidad

La tautología autoinmune es una fórmula lógica que resulta verdadera para cualquier
interpretación, donde una EAI es similar a una segunda y a una tercera

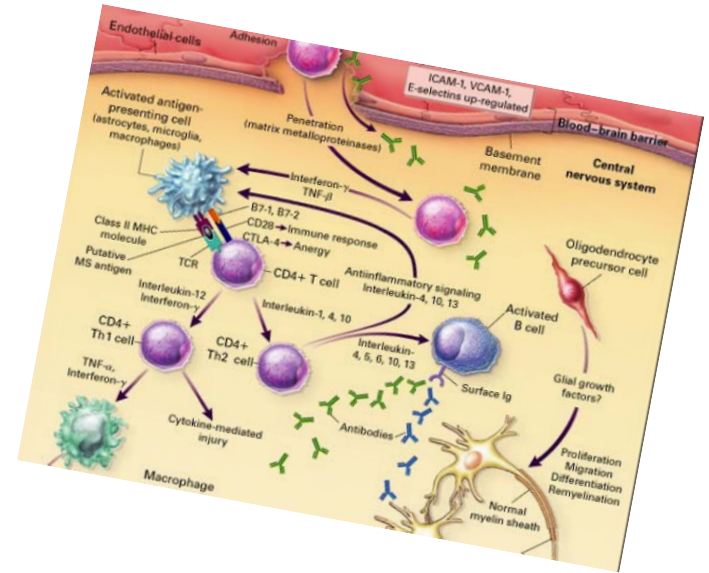
$$V_{pq} = AD1 = AD2 = AD3$$

$$V_{pq} = \text{Autoinmunidad}$$

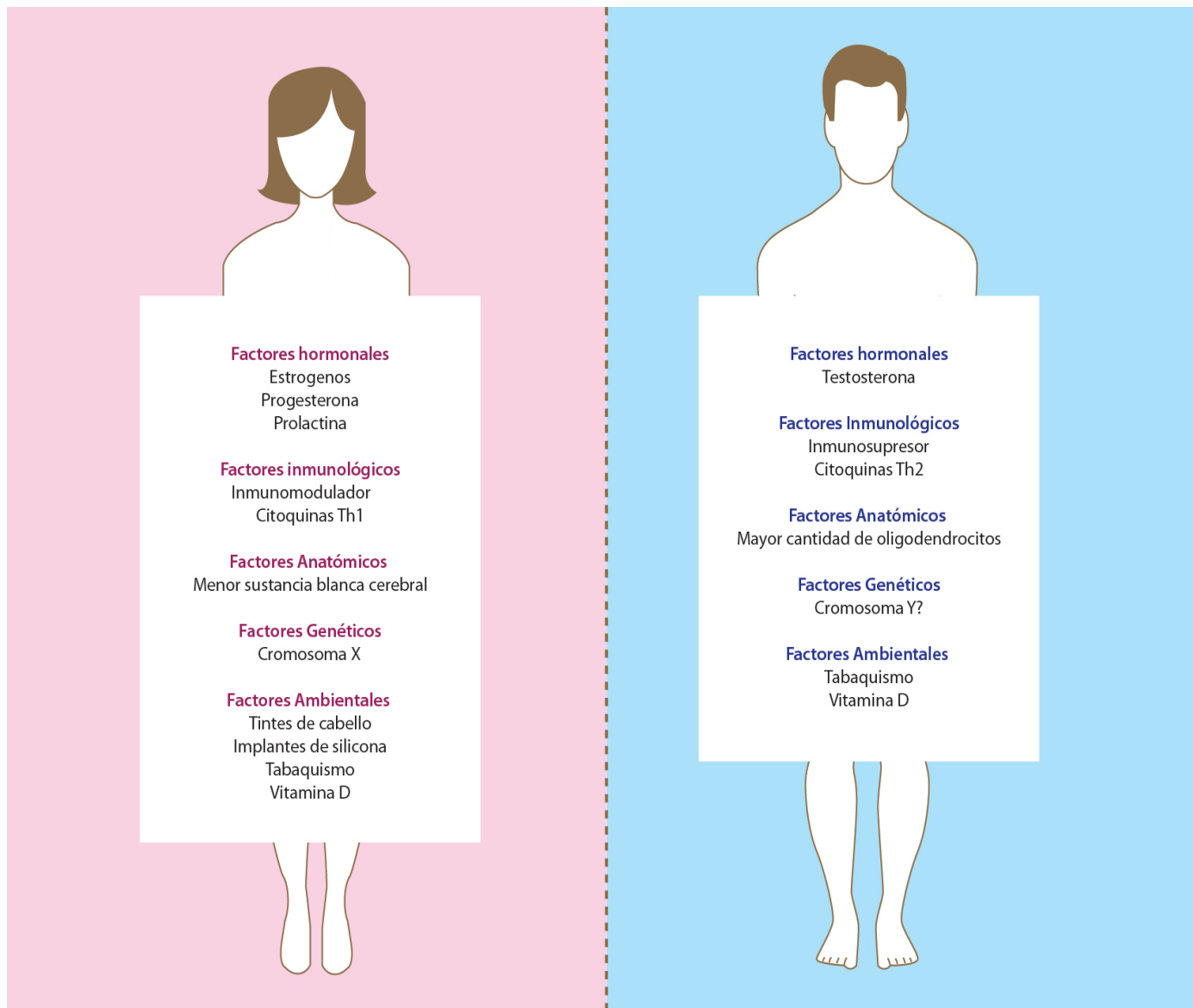
$$AD = \text{Enfermedad Autoinmune}$$



CARACTERISTICAS COMPARTIDAS



Género



Datos epidemiológicos

- Prevalencia
 - 1 -150/100.000
- RRMS
 - 3:1
 - Pico 20-30 años
 - Postpubertad
- PPMS 1:1
 - > 40 años

Enfermedad Autoinmune	Razón mujer: hombre
Esclerosis multiple (EM)	2:1 a 3:1
Artritis reumatoide (AR)	2:1 a 3:1
Lupus eritematoso sistémico (LES)	9:1
Síndrome Sjögren (pSS)	9:1
Esclerosis Sistémica (cSS)	3:1
Enfermedad tiroidea autoinmune (AITD)	8:1

Modelos Animales EAE

Testosterona

- Ratones castrados= enfermedad mas severa vs controles
- Tto con DHT= Control de la actividad de la enfermedad

Estrógenos

- Ovariectomia= Mejoría vs No cambio
- Tto con estriol= retraso de la enfermedad, disminución de progresión

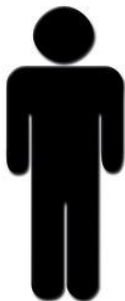


NIVELES



Inmunosupresora

- < % de Linfocitos
- < Razón CD4:CD8
- > Conteo de células T CD8+
- Estimulación de respuesta Th2



Inmunomoduladora

- > Inmunoreactividad
- > Producción de IgG
- > Conteo de células T CD4+
- > Síntesis de IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α



Embarazo

- Incremento de niveles de progesterona y estrógenos
 - Período de Remisión
 - Disminución de Número de lesiones T-2
- Recaída en Postparto

Th2

AR

MS

Th1

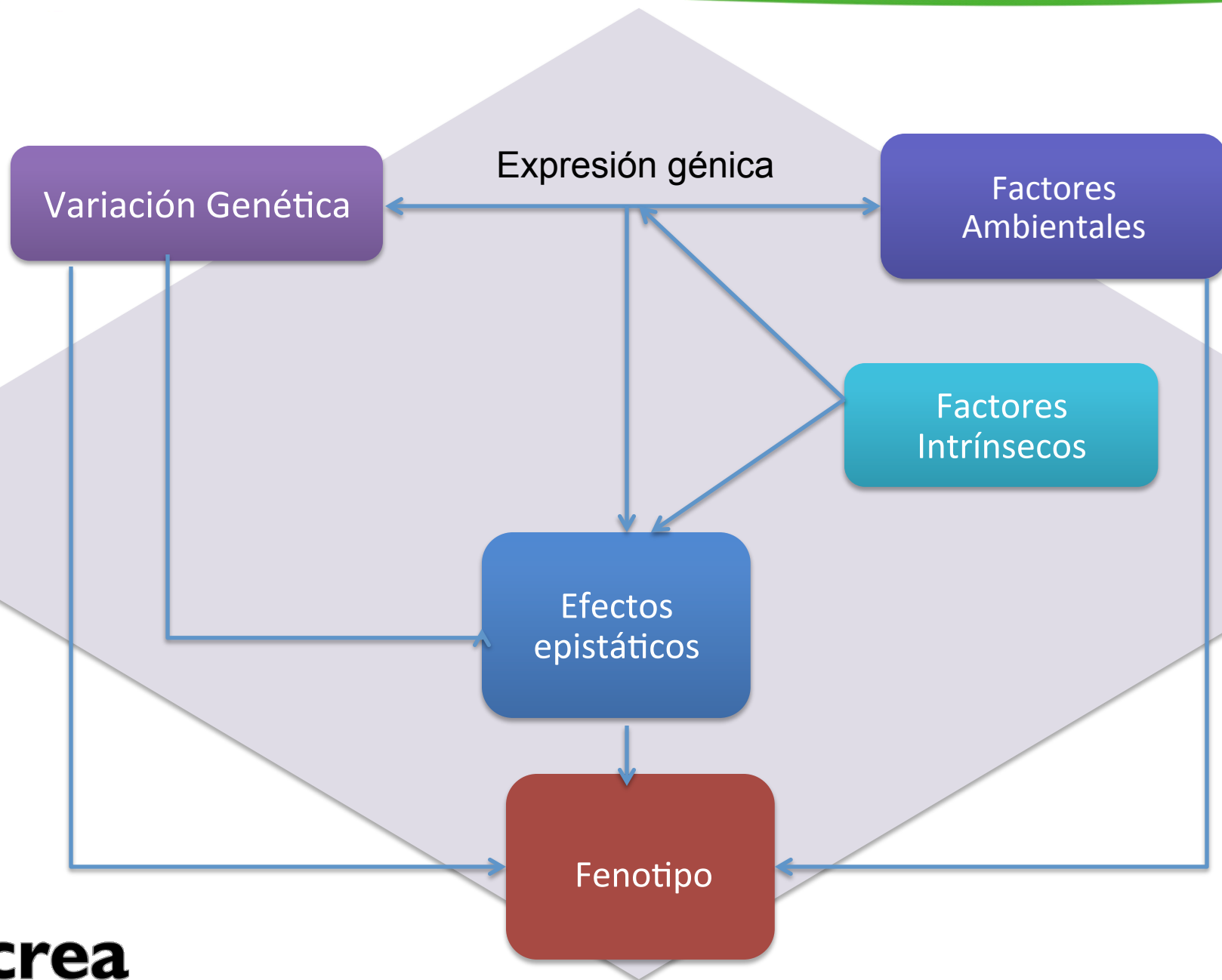
LES

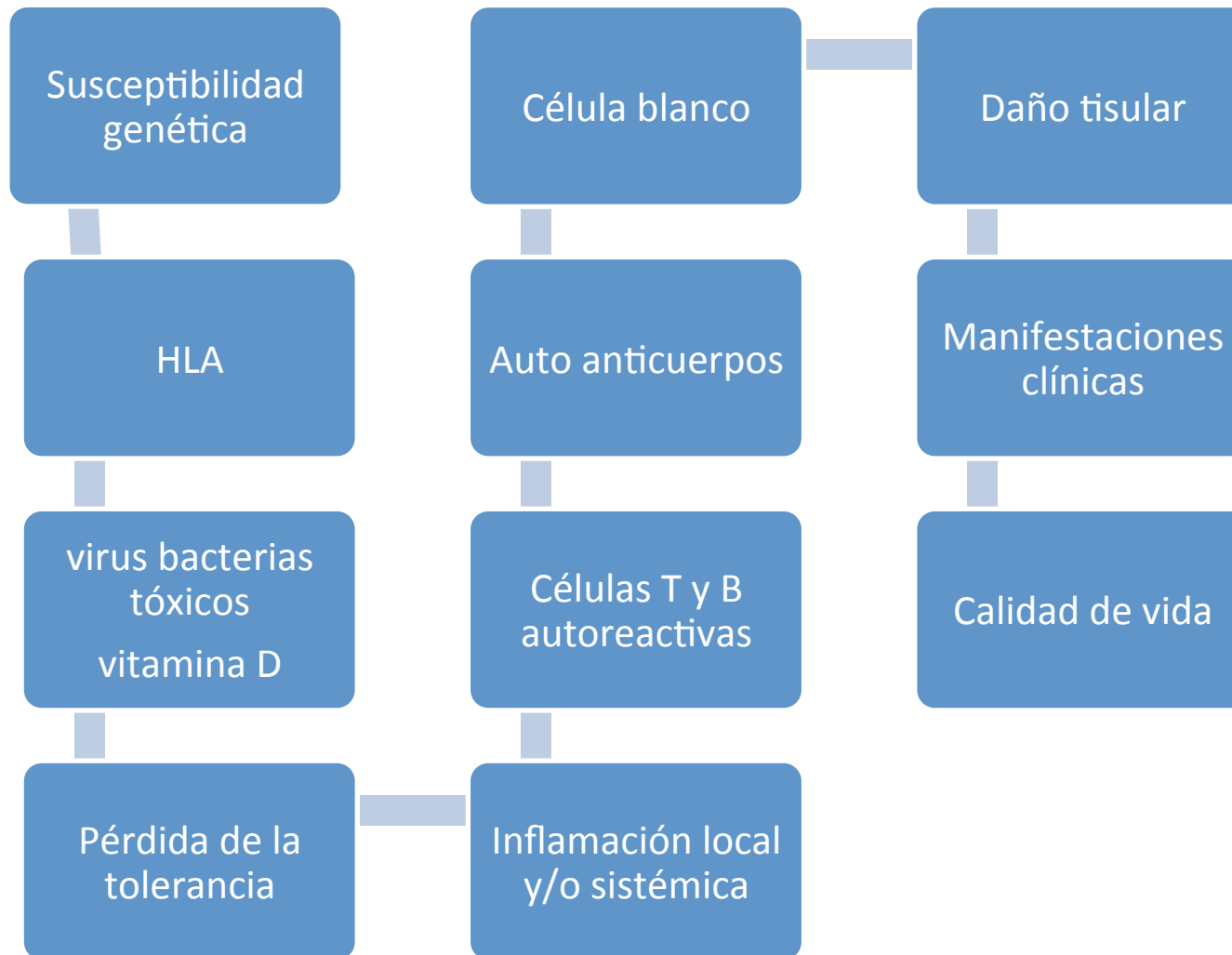
Genética

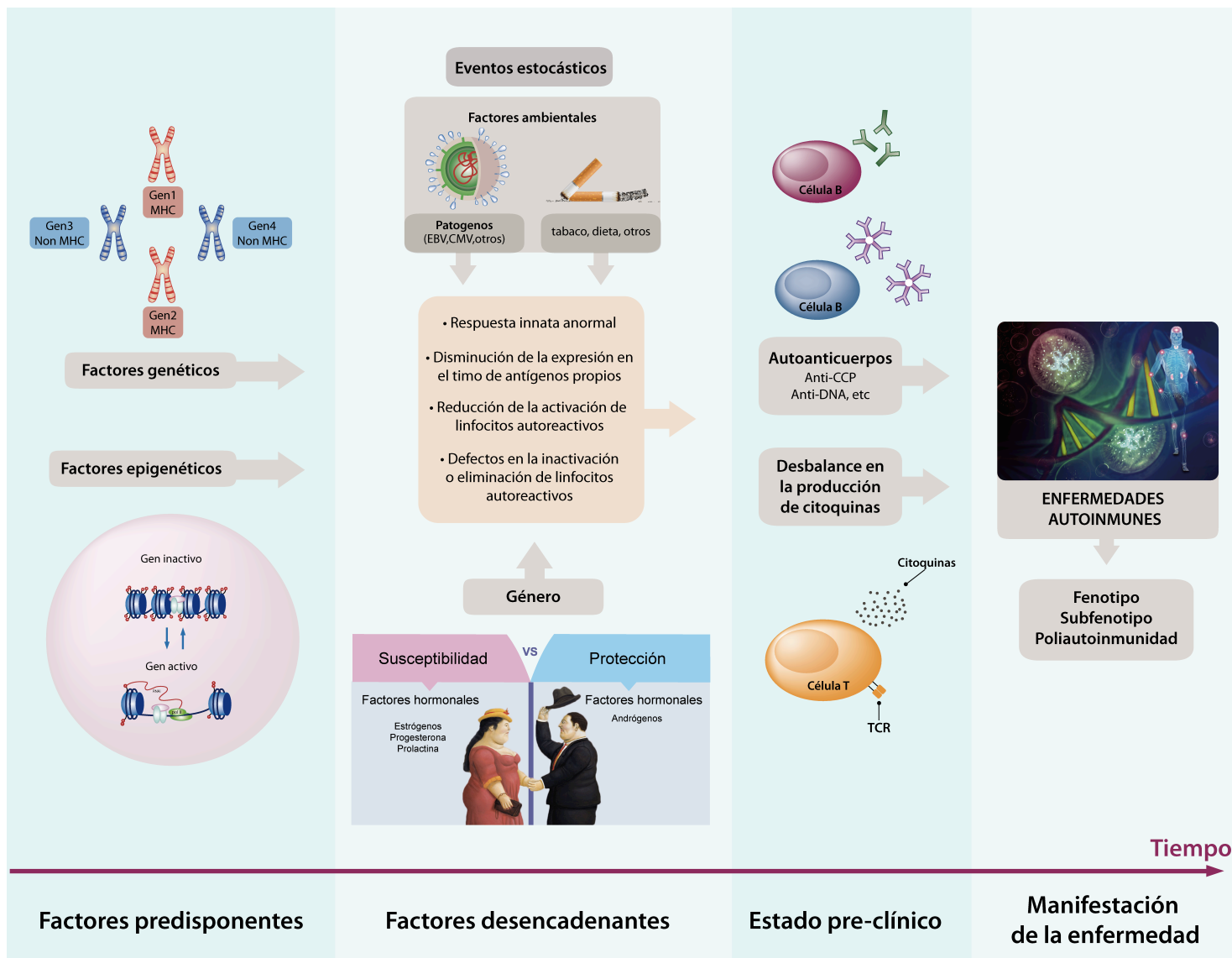
- Cromosoma X
 - Genes : inmunoregulación y niveles hormonales
 - Inactivación Sesgada
- < Monosomía X y Sd Klinelfelter VS Sd Turner >
- Microquimerismo
- HLA-DR > en mujeres

Fisiopatología







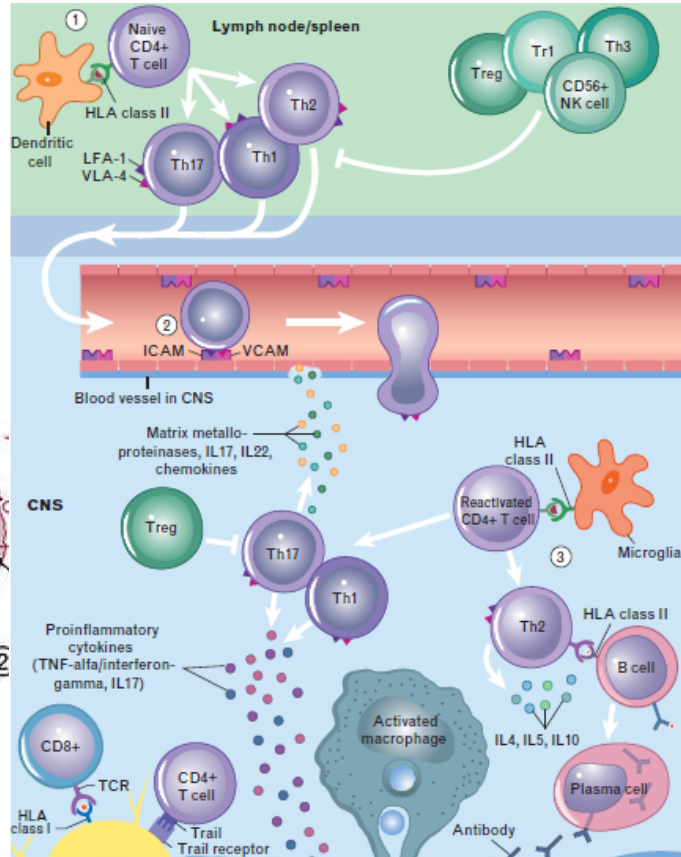
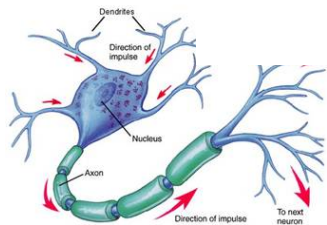
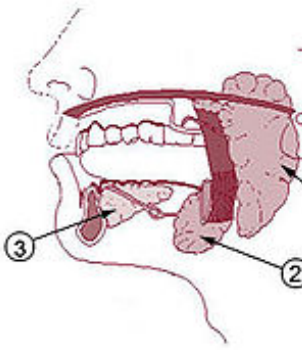
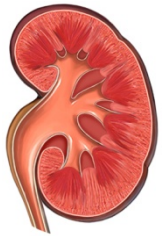
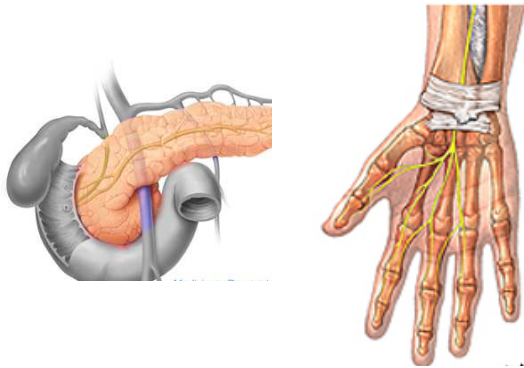


Modelos experimentales



Mecanismos Fisiopatológicos

Característica	Esclerosis Múltiple	Artritis Reumatoide	Lupus eritematoso Sistémico
Th17	IL-17, IL-22, IL-1, IL-6, IL-9 CXCL1, CXCL2 (69)	IL-17, (TNF)- α , IL-1, IL-6 , (RANKL)(70, 71)	IL-17 IL-6, GM-CSF, prostaglandina E2, ICAM-1(64)
Th1	$\uparrow$ linfotóxica, interferon- γ IFN α factor de necrosis tumoral β IL-2, IL-12 (59)	IL-23, IL-27, TNF- α ,IL-1 , IL-2, IL-6, IFN α (68)	IL-2, TNF-a, IL- 12 IFN α $\uparrow\uparrow\uparrow$ (64, 72)
Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 (73)	IL-4, IL-5, IL-10 (70)	IL-18, IL-17, IL-12, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 (64)
Auto Anticuerpos	Proteína básica mielínica. Proteína proteolípídica Glicoproteína mielina oligodendrocítica	Factor reumatoide Anticuerpos Anti-citrulina	Antinucleares Anticardiolipinas Anti-DNA ENAs



Destrucción células β

Degeneración axonal

Insuficiencia renal

Erosiones

Atrofia

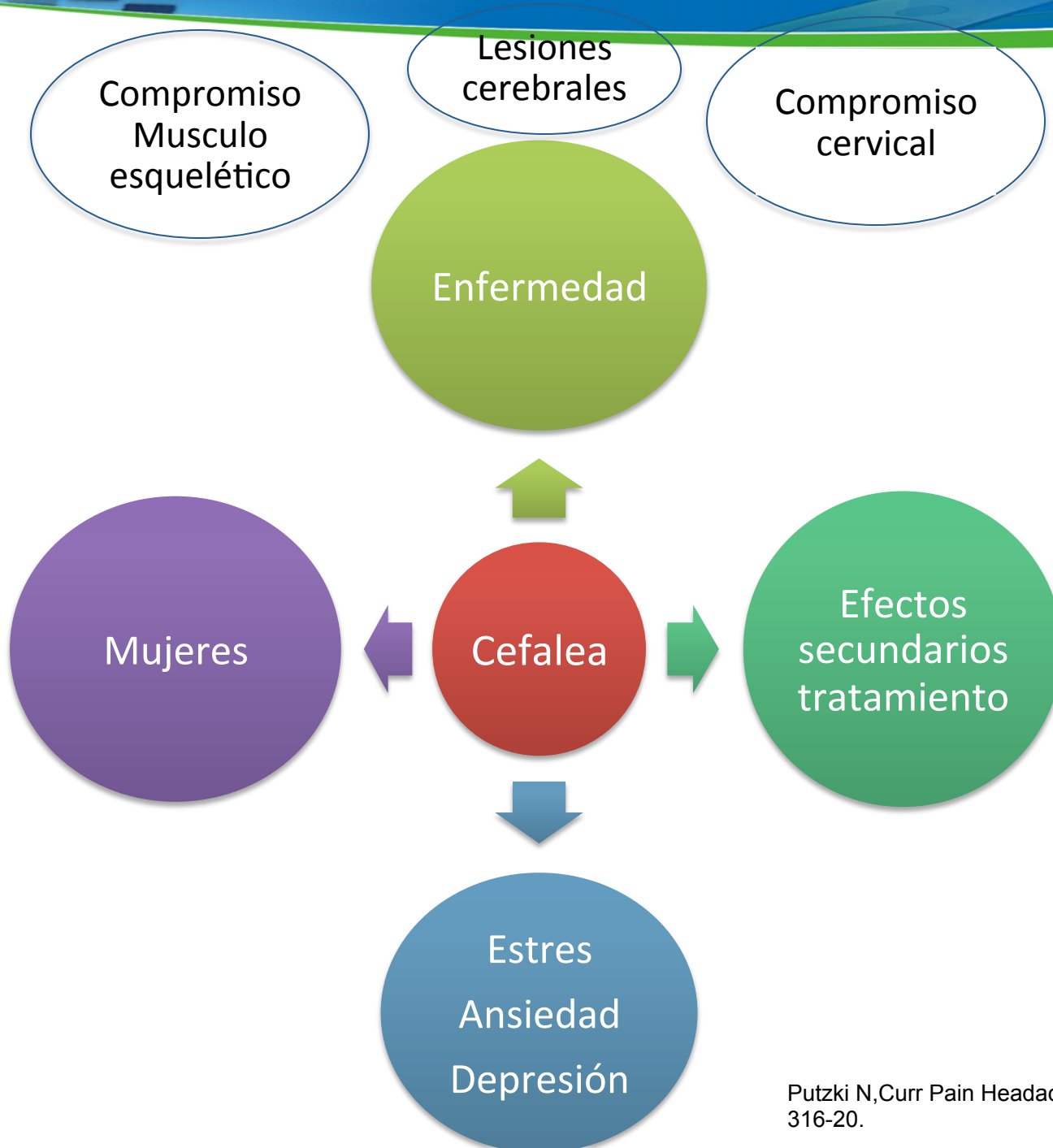
Síntomas comunes

	Esclerosis Múltiple	Lupus Sistémico Eritematoso	Artritis Reumatoide
Atrofia cerebral	Inflamación crónica, desmielinización, daño axonal, atrofia cortical (tálamo, ganglios basales y cerebelo).	Daño neuronal y glial. Atrofia cortical.	Atrofia cortical.
Eventos Cerebrovasculares	Disminución de la perfusión cerebral afectando la sustancia gris y blanca cerebral	Infartos isquémicos y hemorrágicos	Infartos isquémicos y hemorrágicos
Neurodegeneración	Desmielinización progresiva. Daño axonal. Reducción de N-acetilaspartato	Reducción de N-acetilaspartato	No dato

Cambios estructurales y factores neuropatogénicos pueden explicar los mecanismos autoinmunes e inflamatorios involucrados en el daño del SNC en las EAls

akic B, et al. J Neuroimmunol. 2005 Dec;169(1-2):68-85

	Esclerosis Múltiple	Lupus Sistémico Eritematoso	Artritis Reumatoide
Factores Patogenicos	Infiltración de células inmunes, producción de citoquinas, increment de moléculas de adhesión celular, activación de complemento, apoptosis, activación de macrófagos y microglia, producción de mediadores citotóxicos (citoquinas, especies reactivas de oxígeno) Sobrepoducción de metaloproteinasas		
Células T	T ayudadores CD4+ reactivos contra antígenos de la mielina (IL-12, IFN, TNF) Células T efectoras (IL-17, IL-22) Disminución CD4+CD25+FOXP3+	Incremento en la producción de IL-6, IL-10. IL-8, TNF e IFN.	IL-6, IL-17, IL-1, TNF
Células B	Producción intratecal de anticuerpos	Anticuerpos citotóxicos cerebrales. Anticuerpos anti-ribosomales P	No dato



Enfermedad
crónica

Mecanismos
Inflamatorios

Estrato Socio
económico

Citoquinas

Discapacidad
Limitación

Depresión

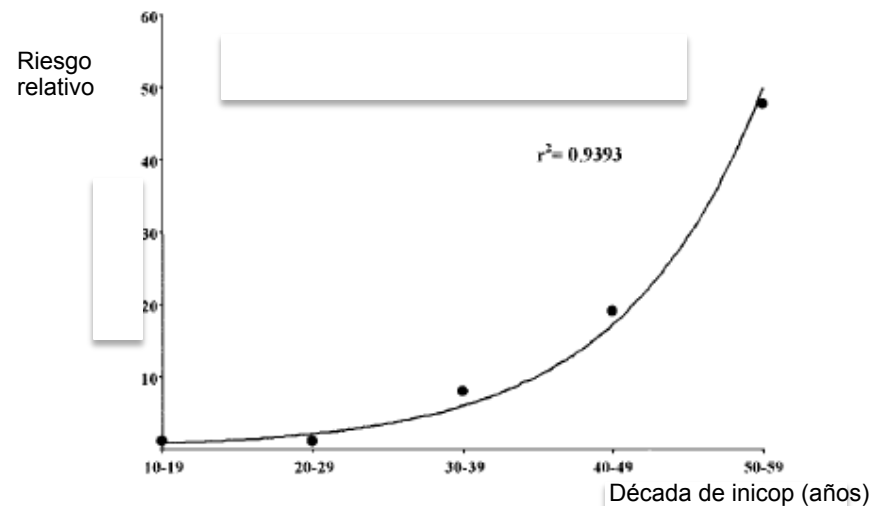
Tratamiento

Estrés
Ansiedad

Déficit
Cognitivo

Edad de inicio

- El inicio de la MS es definida como la aparición del primer deficit neurológico manifestado por el paciente, sus familiares y/o neurólogo.
- Determina
 - Curso Clínico
 - Conversión a formas progresivas



Riesgo Relativo de presentación primaria progresiva de acuerdo a la edad de inicio

Inicio temprano (EOMS)

- < 16 años
- Frecuencia de 2.7% a 5 %
- Entidad rara en niños, poco considerada por los médicos
- Criterios recientemente validados
- Diagnóstico diferencial
 - Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM)

EOMS

- > prevalencia en mujeres
- > síntomas sensitivos, neuritis, óptica y síntomas tallo
- Curso RRMS
- Tasa lenta de progresión
- Recuperación completa de primer ataque
- Intervalo largo entre primera y segunda crisis
- Deterioro del estado de consciencia, cefalea, vómito, convulsiones, alteraciones en el comportamiento

EOMS

- Conversión a cursos secundarios progresivos en promedio 10 años más tarde que los pacientes con inicio en la adultez
- Son en promedio 10 años más jóvenes que los de inicio tardío al llegar a esta fase

- Menor acumulación de discapacidad en comparación con los pacientes con inicio en la adultez
- Los pacientes con inicio en la infancia llegan a la discapacidad a una edad más temprana que los que inician en la adultez

Inicio Tardío (LOMS)

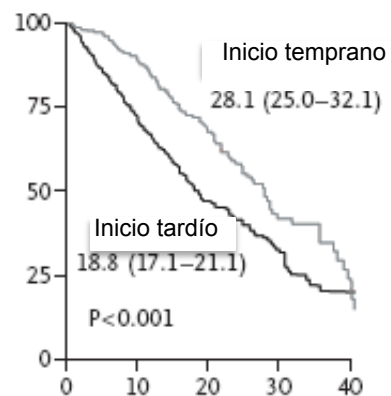
- Primera manifestación clínica en pacientes mayores de 50 años
- Frecuencia de 2.7% a 12%
- Diagnóstico diferencial
 - Enfermedad cerebrovascular, neoplasica, metabolica, neurodegenerativa.
- Relación H:M 1:1
- Curso primario progresivo
- Mayor tasa de conversión
- Menor tiempo en conversión a cursos progresivos

LOMS

- Deterioro por la edad
 - Disminución en la capacidad de remielinización
 - Alteración en actividad inmunológica
 - Menor respuesta a stress oxidativo
 - Incremento en la expansión de células T
 - Defectos en la apoptosis
 - Cambios en la síntesis de citoquinas

A

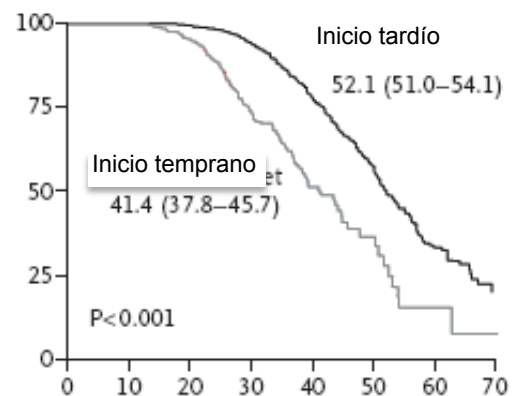
Pacientes



Años desde inicio de EM a conversión
a secundaria progresiva

B

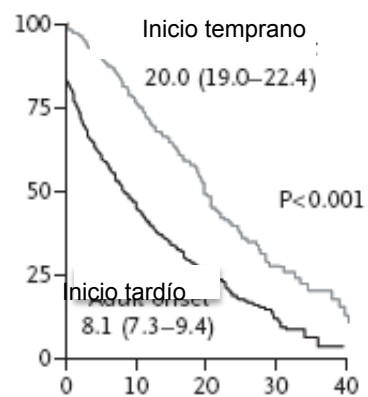
Pacientes



Edad en la conversión a secundaria
progresiva

C

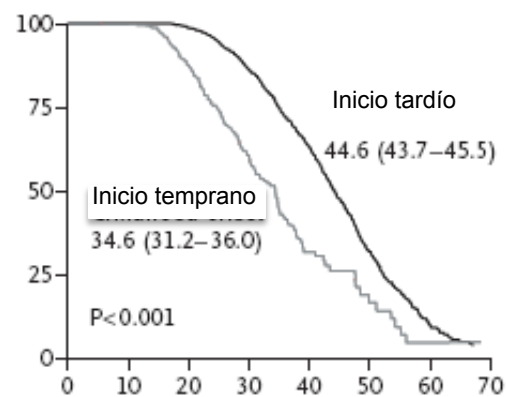
Pacientes



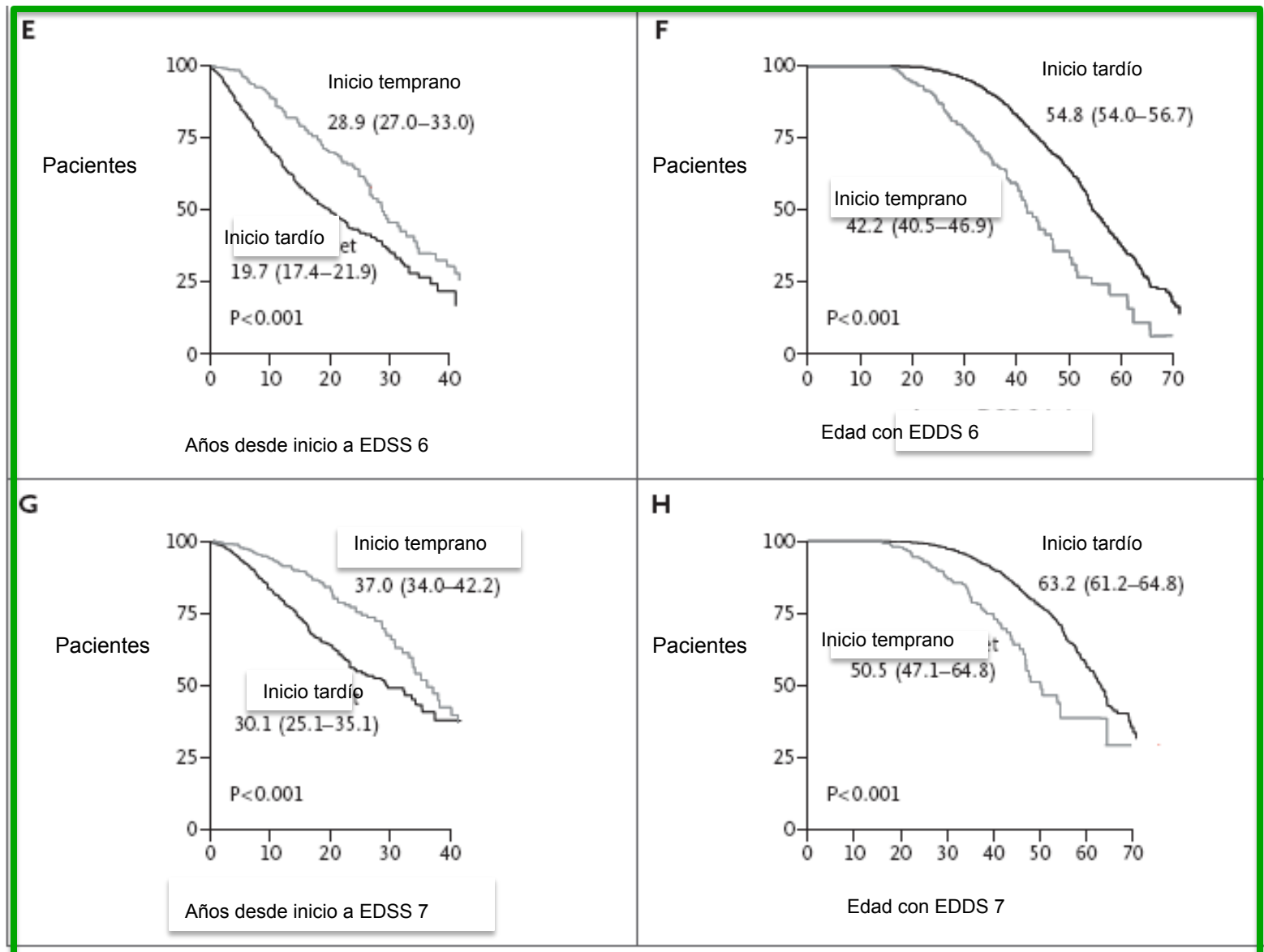
Años desde inicio a EDSS 4

D

Pacientes



Edad con EDSS 4



Factores Ambientales



- La exposición a diferentes factores ambientales puede determinar el desarrollo y curso de diferentes enfermedades.
 - Estudios de concordancia en gemelos monocigóticos
 - Estudios de familias.

Factores ambientales

- Infección
 - Hipótesis de prevalencia
 - Agente causante es más común en áreas de > frecuencia de EM .
 - Hipótesis Tardía
 - Infecciones tempranas inducen protección inmune
 - Infecciones tardía aumentan riesgo de EM
 - Hipótesis de Higiene
 - Infecciones tempranas en la vida con el agente causa protege de EM. Infección tardía aumenta el riesgo.

Mecanismos asociación Infección y autoinmunidad

1. Mimetismo molecular

1. Como consecuencia d una infección se produce la activación de células T y B que reconocen moléculas o proteínas propias, puesto que son similares a las del agente infeccioso que origino la respuesta

2. Expansión del epítope

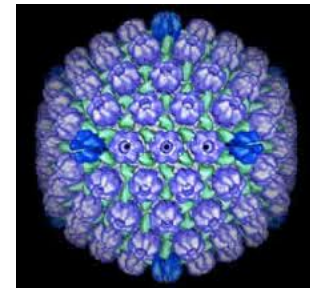
1. La similitud entre varios epítopes general una respuesta en contra de todos y no solo en contra del que originalmente inicio el proceso

Mecanismos asociación Infección y autoinmunidad

1. Activación Bystander (activación inespecífica)
 1. Expansión clonal de células T, debido a su activación y al perfil de citoquinas generado por la inflamación en respuesta al agente infeccioso, rompiendo la tolerancia inmune.
2. Activación Constante
3. Inducción de apoptosis
4. Superantigenos

Factores ambientales

- Infección
 - Chlamydia pneumonia
 - Retrovirus Endógeno Humano
 - Epstein Barr Virus (EBV)
 - Herpes Virus tipo 6
 - Varicela
 - Sarampión
 - Coronavirus



- Concentración elevada de Anticuerpos
- Relación de título con actividad y severidad
- Formación de inmunocomplejos
- Reactividad cruzada

– Ningún impacto de las vacunas en la epidemiología de la EM

Cigarrillo

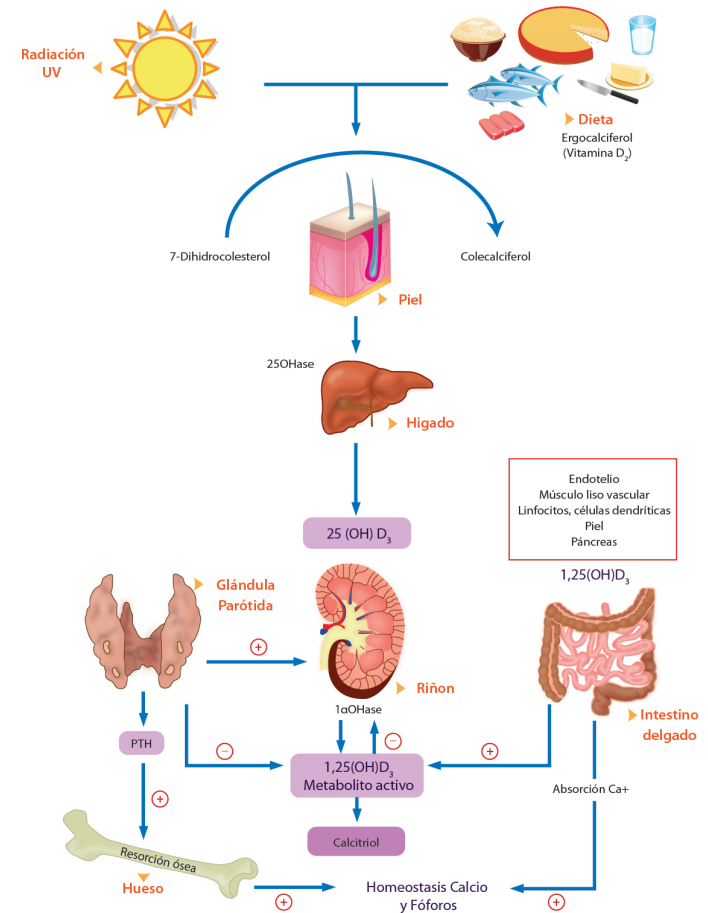
- Incremento de mujeres fumadoras en la últimas décadas
- Asociado a incremento en el riesgo de desarrollar MS (1.81)
- Empeora los síntomas (motor)
- Conversión temprana de síndrome clínico aislado a curso progresivo

Efectos del Cigarrillo

- Daño tisular e incremento de apoptosis
 - Libera radicales libres
 - Incrementa la expresión de linfocitos
 - Aumenta la síntesis de metaloproteasas
- Mecanismo inflamatorios
 - Eleva fibrinógeno
 - Eleva leucocitos
 - Incrementa factores quimiotácticos de neutrófilos

Vitamina D en el sistema inmune

- Regulación y diferenciación
 - Linfocitos
 - Macrófagos
 - Células Natural Killer
- Producción de citoquinas
- Producción de auto-anticuerpos



Células Presentadoras de Antígenos

- Células dendríticas
 - No efecto en su formación en la médula ósea
 - Efecto en la progresión de la maduración
 - Boquea la diferenciación
 - Presentación antigénica
 - Modula la producción de citoquinas y quemoquinas
 - Inhibe la producción de IL-12 (NFκB)
 - Incrementa la apoptosis
 - Disminuye la expresión de moléculas coestimuladoras
 - CD40, CD80, CD86

Células Presentadoras de Antígenos

- Macrófagos
 - Modula la producción de citoquinas y quemoquinas
 - Disminuye su actividad como CPA
 - Reducción en la expresión de MCH II
 - Favorece su acción antimicrobiana
 - Producción de antígenos de superficie
 - Enzima lisosomal
 - Peróxido de hidrógeno



Illustration: Don Smith

Inmunidad Adquirida

- Linfocitos T
 - Efectores
 - + Reguladores
- Células dendríticas
 - Propiedades tolerogénicas
 - Detiene diferenciación

Vitamina D y Enf. Autoinmunes

Modelo Animal	Posibles causas de deficiencia de vitamina D	Acciones en el sistema inmune	Efectos clínicos de tratamiento Agonistas VDR
Encefalomiелitis alérgica experimental EM	Distribución geográfica Discapacidad física (pocas actividades al aire libre Polimorfismo VDR HLA-DRB1*1501	Disminuye Presentación antigénica de macrófagos Fenotipo Th1 Molécula coestimuladora Incrementa Niveles de IL-4	Disminuye Riesgo Recaídas Progresión de discapacidad Número de lesiones resaltadas con Gadolinio Daño Axonal
Ratones MRL LES	Fotosensibilidad Uso de protector solar Esteroides Hidroxicloroquina Afro-Americanos Polimorfismo VDR Anticuerpos anti-vitamina D	Inhibe Proliferación celular Producción de anticuerpos Estimula Apoptosis	Disminuye Proteinuria Alopecia SLEDAI Conteo articular
Artritis inducida por colágeno AR	Polimorfismo VDR	Disminuye Actividad de células Th1 Síntesis de citoquinas pro-inflamatorias	Disminuye Rigidez matinal Dolor articular Uso de analgésicos HAQ DAS 28 Mejora la movilidad articular

Ancestría



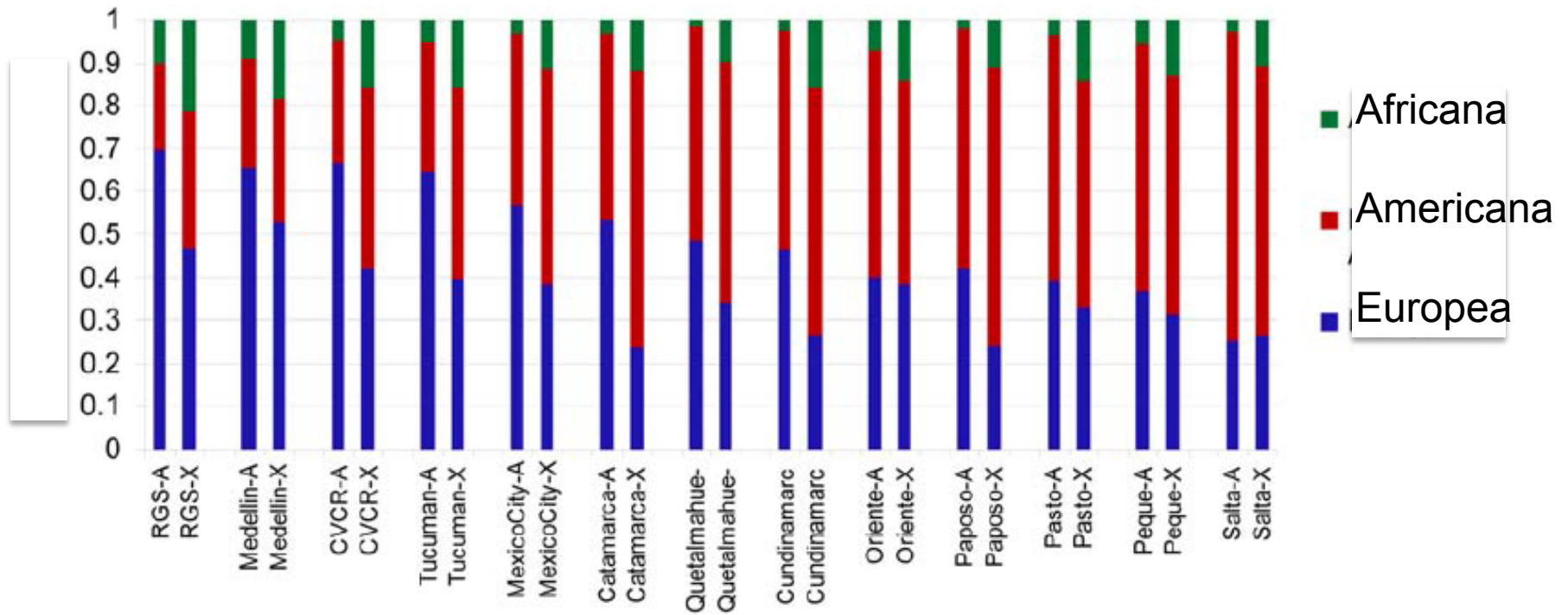
- Raza
 - Construcción de una identidad socio-cultural
- Ancestría
 - Medida biológica empíricamente cuantificable
- La mezcla poblacional
 - Formación de una población nueva mediante el entrecruzamiento de dos poblaciones genéticamente divergentes
 - Apareamiento de sus descendientes con genomas están compuestos de fragmentos cromosómicos originados en las distintas poblaciones parentales.

Mapeo por mestizaje

- Rastreo genómico de una población mezclada en la que una de las poblaciones parentales tiene una mayor incidencia de la enfermedad identificando inicialmente los segmentos genómicos provenientes de cada población parental mediante el uso de marcadores informativos de ancestría
- Marcadores de Información Ancestral (AIMs)
 - Alelos cuya frecuencia es diferente en dos poblaciones

si un segmento específico que proviene de la población parental con mayor incidencia de la enfermedad se encuentra en una frecuencia significativamente mayor en casos que en controles, es sugestivo de que en él se localiza el gen o alelo asociado con la enfermedad

Proporción ancestral



Basado en el origen y la afiliación geográfica, los diferentes fenotipos de la EM pueden mostrar una variación sustancial en función de la ancestría genética . Por lo que puede considerar a la región de origen como un aproximado de la ancestría

TABLE 2. Frequency of mtDNA haplogroups in Colombian populations

Population	n	Native				European	African	Other	H ^a
		A	B	C	D	H	L		
Bolivar	80	0.21	0.24	0.06	0.05		0.21	0.23	0.71
Magdalena	32	0.38	0.22		0.16		0.13	0.11	0.75
Antioquia	80	0.45	0.37	0.07	0.01	0.05	0.05		0.64
Peque	163	0.17	0.66	0.11			0.06		0.53
Caldas	193	0.53	0.37	0.08			0.02		0.58
Quindío	58	0.36	0.43	0.14	0.02		0.05		0.67
Norte Santander	35	0.48	0.09	0.09	0.20		0.14		0.71
Santander	82	0.22	0.34	0.07	0.28		0.09		0.75
Cundinamarca	24	0.65	0.35						0.46
Casanare	24	0.55	0.20	0.25					0.63
Nariño	206	0.30	0.32	0.20	0.15			0.03	0.75
Cauca	61	0.36	0.16	0.41	0.02	0.02	0.03		0.67
Huila	24	0.33	0.38	0.13	0.08	0.08			0.71
Valle	109	0.21	0.44	0.15	0.04	0.07	0.08	0.01	0.69
Choco	161	0.37	0.37	0.14	0.03		0.07	0.02	0.71
Average Mestizo	1332	0.37	0.33	0.13	0.07	0.01	0.06	0.03	0.66
Afro choco	47	0.19	0.15	0.13			0.53		0.65
Arhuaco	54	0.88		0.12					0.21
Kogi	75	0.80		0.20					0.36
Arzario	18	0.68		0.32					0.44
Embera	43	0.76	0.24						0.37
Waunana	74	0.22	0.51	0.03	0.24				0.64
Zenu	46	0.19	0.41	0.30	0.05	0.05			0.72
Ingano	20	0.14	0.43	0.39		0.04			0.66
Ticuna	28	0.13	0.14	0.37	0.34	0.02			0.63

^a Diversity defined as $H = n (1 - \sum p_i^2) / n - 1$; n = numbers of copies; p_i = frequency of i haplogroup.

TABLE 3. Frequency of Y-chromosome haplogroups in Colombian populations

Population	n	Native		European						African	H^a
		$Q^*(xQ1a3a)$	Q1a3a	$P^*(xQ)$	R1b1b2d	$K^*(xP)$	F^*	J	$DE^*(xE1b1a)$	E1b1a	
Bolivar	183	0.005	0.027	0.290	0.005	0.038	0.131	0.098	0.148	0.257	0.83
Magdalena	12		0.333	0.167		0.083	0.250		0.083	0.083	0.82
Antioquia	51		0.020	0.392	0.059	0.196	0.078	0.157	0.059	0.039	0.69
Peque	62	0.065	0.306	0.500		0.016	0.016	0.032	0.032	0.032	0.66
Caldas	190	0.011	0.011	0.489	0.016	0.121	0.100	0.153	0.063	0.037	0.70
Quindío	14		0.286	0.643				0.071			0.58
Norte Santander	31	0.032	0.097	0.387				0.355	0.097	0.032	0.70
Santander	58	0.034	0.034	0.517	0.086	0.017	0.190	0.121			0.75
Cundinamarca	22	0.045	0.182	0.455		0.045		0.136	0.091	0.045	0.73
Casanare	9		0.111	0.444				0.333	0.111		0.73
Nariño	170	0.041	0.212	0.394	0.071	0.018	0.112	0.053	0.065	0.035	0.76
Cauca	33		0.152	0.545		0.030	0.091	0.061	0.121		0.75
Huila	7		0.143	0.857							0.40
Valle del Cauca	36		0.028	0.389	0.028	0.083	0.083	0.028	0.028	0.333	0.76
Choco	76	0.039	0.066	0.605		0.026	0.092	0.039	0.053	0.079	0.61
Average mestizo	954	0.022	0.097	0.435	0.026	0.056	0.099	0.102	0.074	0.089	0.70
Afro chocó	21	0.238		0.286		0.095		0.095	0.048	0.238	0.86
Waunana	29	0.931	0.069								0.37
Embera	13	0.077	0.846	0.077							0.28
Zenu	22	0.182	0.591	0.091			0.045	0.091			0.48
Arhuaco	19		1.000								0.52
Kogi	17		1.000								
Arzario	6		1.000								
Ingano	9	0.889	0.111								0.22
Ticuna	26	0.269	0.731								0.32

^a Diversity as defined in mtDNA haplogroups.

TABLE 5. Percentage of expected (mtDNA frequency + Y-chromosome frequency /2) and estimated (autosomal and X-Chromosome) Native, European, and African admixture in Mestizo populations of Colombia

Population	Expected autosomic admixture			Estimated autosomic admixture			Estimated X-chromosome admixture		
	Native	European	African	Native	European	African	Native	European	African
Bolivar	40	34	27	32.9 ± 4.1	23.3 ± 3.5	43.8 ± 2.7	70.9 ± 10.3	20.4 ± 20.4	4.8 ± 17.7
Magdalena	61	27	13	21.8 ± 12.1	50.0 ± 10.9	28.2 ± 7.6	75.1 ± 12.9	37.5 ± 26.7	0 ± 23.0
Antioquia	45	50	5	26.0 ± 9.0	63.5 ± 4.8	10.6 ± 4.8	43.5 ± 8.3	45.3 ± 15.2	11.2 ± 13.3
Peque	66	30	5	62.2 ± 5.5	32.1 ± 5.3	5.8 ± 2.6	ND ^a	ND ^a	ND ^a
Caldas	50	48	2	36.4 ± 7.7	59.3 ± 7.4	4.3 ± 32.6	63.3 ± 13.8	55.7 ± 26.4	0 ± 23.0
Quindio	66	32	3	38.3 ± 7.9	57.3 ± 7.6	4.4 ± 3.3	96.9 ± 2.7	21.3 ± 13.9	0 ± 11.1
Norte Santander	48	44	9	53.3 ± 6.5	42.0 ± 6.3	4.7 ± 2.9	79.4 ± 5.9	31.9 ± 12.7	0 ± 10.9
Santander	49	45	6	42.4 ± 7.9	56.2 ± 7.8	1.4 ± 2.4	77.8 ± 16.9	66.9 ± 37.8	0 ± 32.1
Cundinamarca	61	40	0	51.6 ± 12.1	45.4 ± 11.8	3.0 ± 4.7	87.7 ± 6.2	4.5 ± 13.3	7.8 ± 11.5
Casanare	55	45	0	74.7 ± 6.6	24.5 ± 6.6	0.8 ± 2.0	81.8 ± 7.1	64.9 ± 17.9	0 ± 15.0
Nariño	62	38	1	65.2 ± 5.2	32.1 ± 5.1	2.7 ± 2.0	96.3 ± 9.8	0 ± 26.4	6.5 ± 22.1
Cauca	56	42	3	56.9 ± 7.8	19.6 ± 6.9	23.5 ± 5.0	76.3 ± 13.4	0 ± 22.5	33.7 ± 19.8
Huila	56	44	0	60.8 ± 8.5	39.6 ± 8.4	0.0 ± 1.0	69.8 ± 13.9	0.4 ± 23.9	29.7 ± 21.1
Valle del Cauca	46	38	16	39.3 ± 5.9	39.2 ± 5.4	21.5 ± 3.6	78.7 ± 9.1	31.1 ± 19.3	0 ± 16.6
Choco	51	43	7	44.8 ± 9.2	46.6 ± 8.6	8.6 ± 4.6	87.2 ± 7.1	5.4 ± 15.4	7.4 ± 13.2
Afro Choco	33	34	34	10.8 ± 10.8	21.1 ± 9.4	68.1 ± 7.1	58.7 ± 16.8	30.5 ± 30.9	10.8 ± 27.1

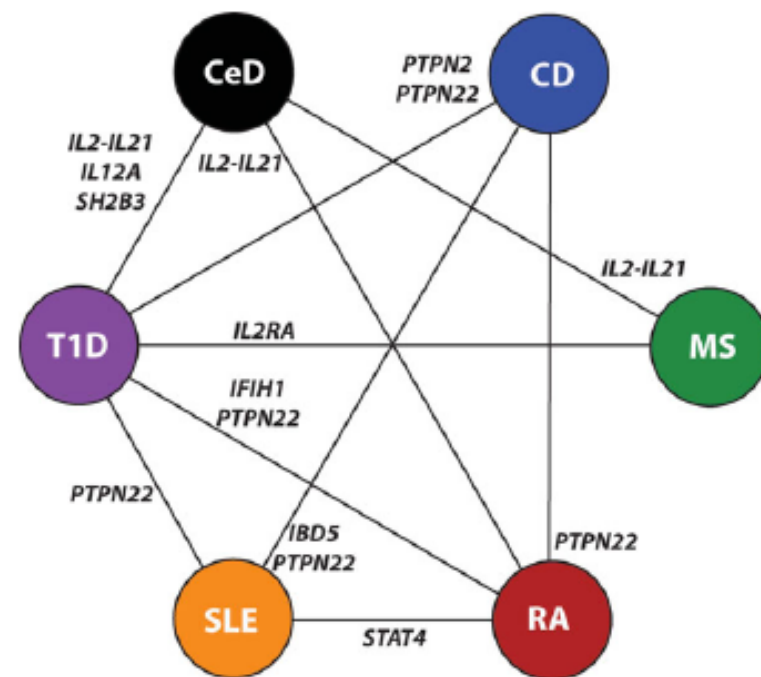
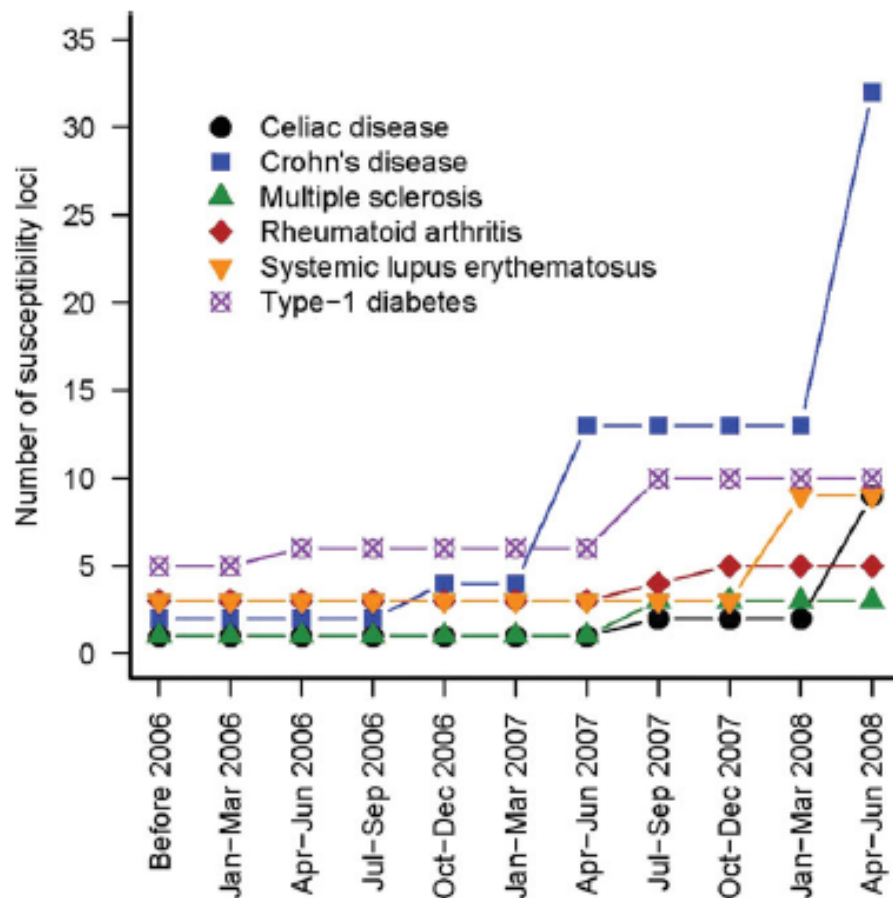
^a Not determined.

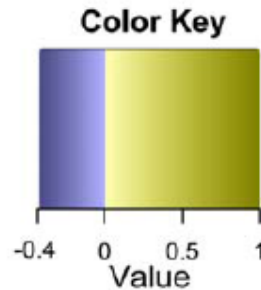
Genes de Autoinmunidad



Abordajes para la identificación de genes asociados a enfermedades complejas

- Análisis de familias (linkage analyses)
 - Pedigrís con más de un miembro afectado
 - Asociación a regiones cromosómicas
- Casos y controles
 - Genes candidatos (estudios de asociación)
 - Determina si variantes genéticas predisponen a la aparición de una enfermedad en la población, a través de la comparación de frecuencias alélicas en sitios polimórficos en grupos controles afectados o no.
- Gwas
 - Estudios de genotipificación de cientos de miles de SNPS simultáneamente a través del genoma con el fin de identificar asociaciones genéticas con rasgos observables



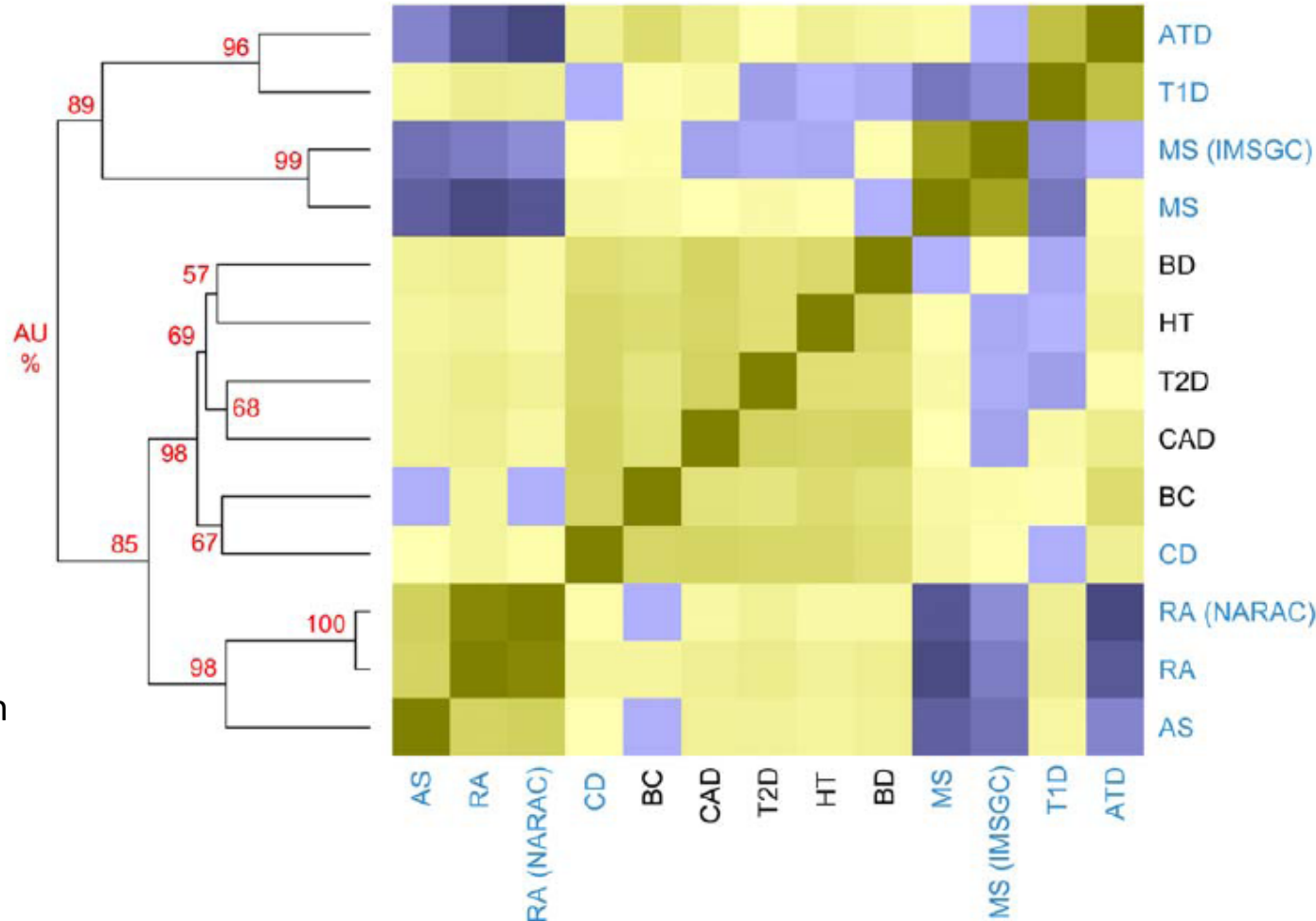


Disease Abbreviations:

ATD - Autoimmune Thyroid Disease
T1D - Type 1 Diabetes
MS - Multiple Sclerosis
BD - Bipolar Disorder
HT - Hypertension
T2D - Type 2 Diabetes
CAD - Coronary Artery Disease
BC - Breast Cancer
CD - Crohn's Disease
RA - Rheumatoid Arthritis
AS - Ankylosing Spondylitis

correlación negativa entre
 dos perfiles genéticos
 significa que mientras
 que los dos fenotipos
 tienen fuerte asociación
 con la
 los mismos SNPs, los
 alelos son responsable
 opuestos que
 predisponen a una
 enfermedades

Correlación positiva
 Mismos SNPs
 Mismos alelos hacen a un
 individuo más
 susceptibles



- El haplotipo más frecuente en la EM
DRB * * 1501-DQA1 0102-DQB1 * 0602,
serológicamente define como DR15.

Factores confusores en estudios genéticos en EM

- Heterogeneidad etiológica
 - Genes idénticos, diferentes fenotipos
- Heterogeneidad genética
 - Genes diferentes, fenotipos idénticos
- Parámetros genéticos desconocidos
 - Único vs múltiples genes
 - Modelo recesivo vs dominante
 - Penetrancia incompleta
- Interacciones epistáticas
- Mecanismos post-genómicos
- Factores no hereditarios no identificados (ambientales)

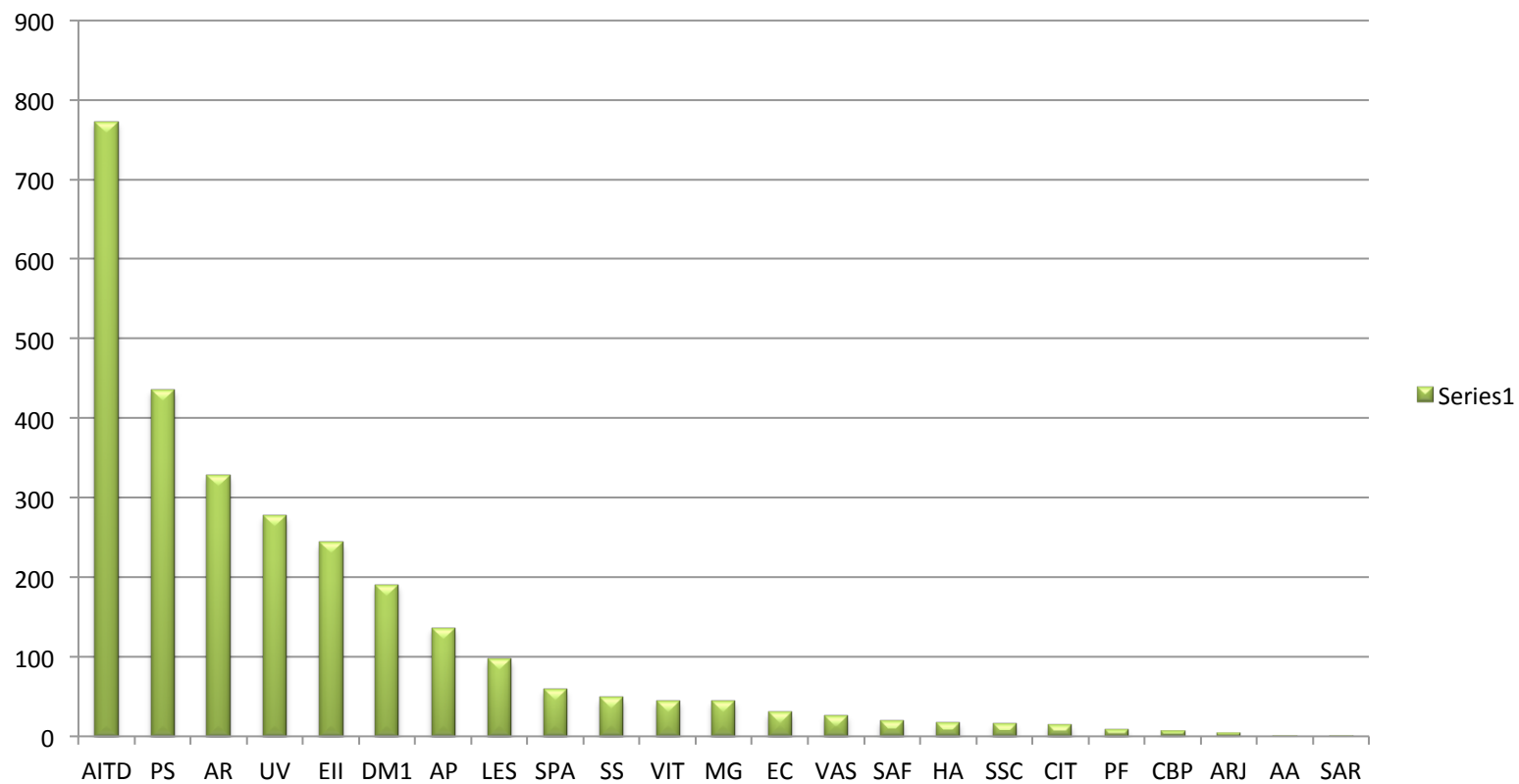
Poliautoinmunidad



- Poliautoinmunidad
 - Presencia de más de una enfermedad autoinmune que puede coexistir en un paciente



- Sobrelapamiento
 - Criterios diagnósticos de dos o más enfermedades autoinmunes están presentes



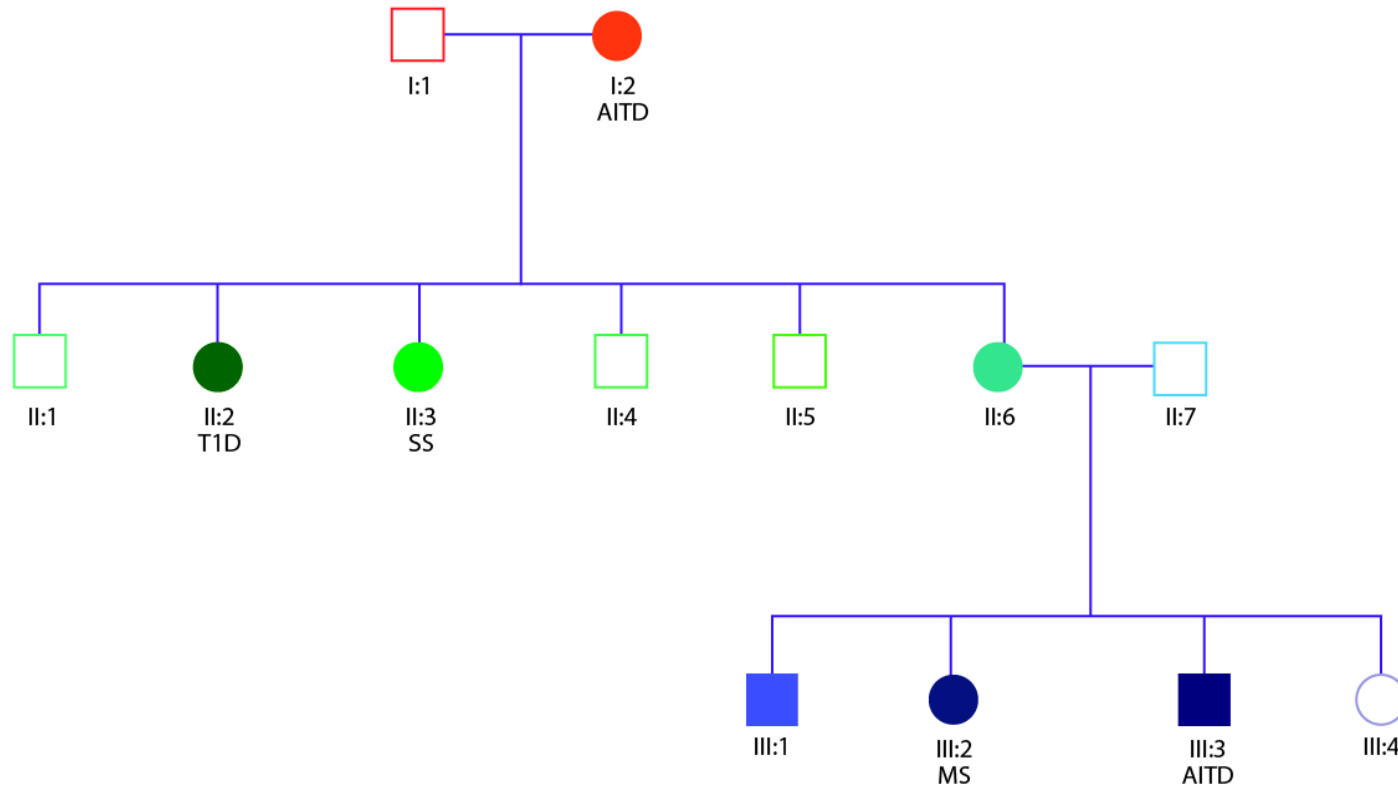
Enfermedad autoinmune	Número de casos
ETAI	772
PS	435
AR	328
UV	277
EII	243
DM1	190
AP	136
LES	97
SPA	59
SS	48
VIT	44
MG	44
EC	30
VAS	26
SAF	19
HA	17
SSC	16
CIT	14
PF	9
CBP	6
ARJ	4
AA	1
SAR	1

EM: Esclerosis Múltiple; ETAI: Enfermedad tiroidea autoinmune; PS: Psoriasis; AR: Artritis Reumatoide; UV: Uveitis; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn's); Dm1: Diabetes Mellitus 1; PA: Anemia Perniciosa; LES: Lupus Sistémico Eritematoso; SPA: Espondiloartropatia; SS: Síndrome Sjogren; VIT: Vitiligo; MG: Miastenia Gravis; EC: Enfermedad Celiaca; VAS: Vasculitis; SAF: Síndrome Antifosfolípido; HA: Hepatitis Autoinmune; SSC: Escleroderma; CIT: citopenias autoinmunes; PF: Penfigus (vulgaris, bulluoso y foliaceus); CBP: Cirrosis Biliar Primaria; JRA: Artritis Reumatoide Juvenil; AA: Alopecia Areata; SAR: Sarcoidosis

Autoinmunidad Familiar

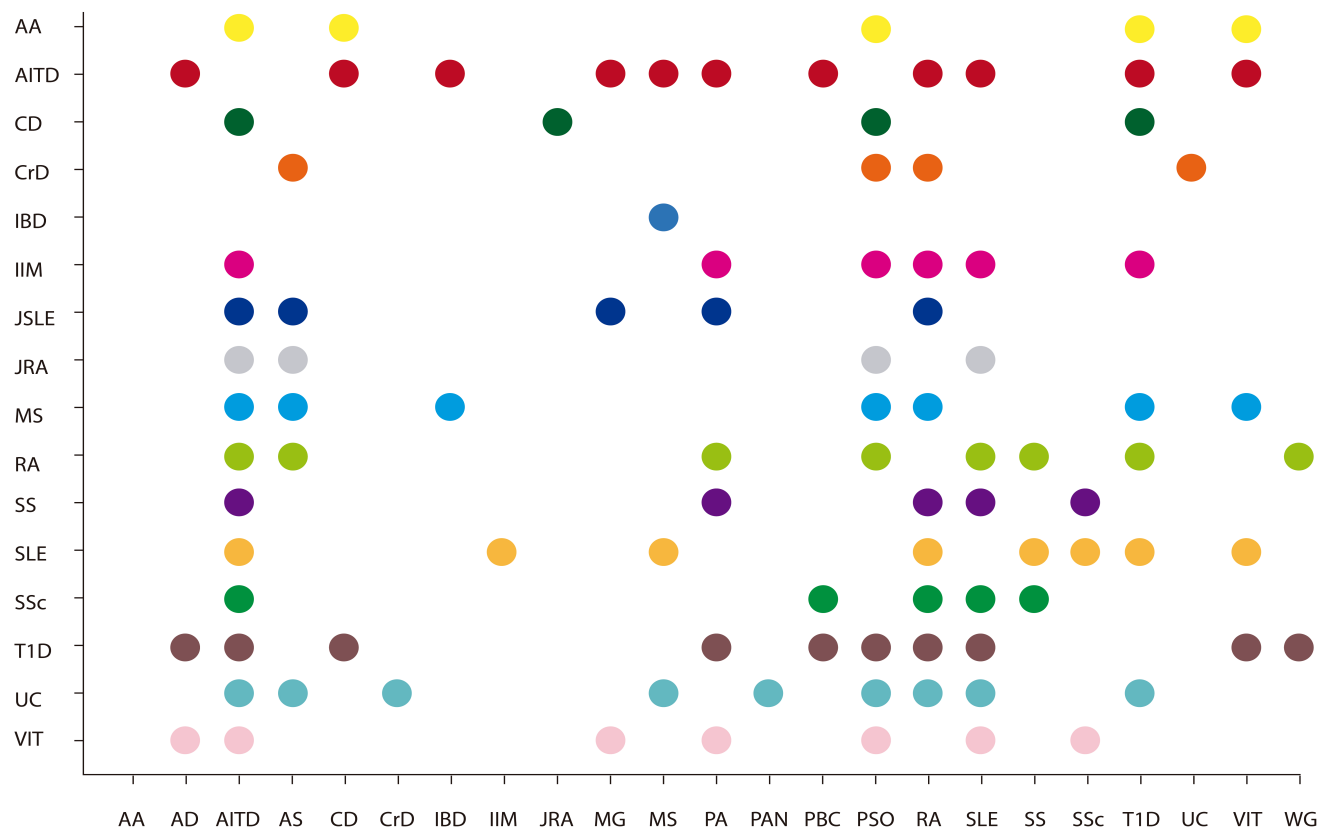


- Enfermedad autoinmune familiar
 - Presencia de una enfermedad autoinmune específica en varios miembros de una familia (generaciones).
 - Factores genéticos Vs Ambientales
- Familiar VS Esporádica
 - Número de hermanos afectados >1
- Autoinmunidad Familiar
 - Presencia de enfermedades autoinmune en más de un miembro de la familia



Presencia de de diferentes enfermedades autoinmunes en una familia nuclear.

Abreviaturas: AITD: Enfermedad tiroidea autoinmune, T1D: Diabetes mellitus tipo 1, SS: Síndrome Sjogren, EM: Esclerosis múltiple.



El eje vertical corresponde a la enfermedad del probando y la subdivisión por cada una de las EAI. En el eje horizontal se encuentran las enfermedades de los familiares en primer grado. Cada color pertenece a la enfermedad del probando

Abreviaturas: AA: Alopecia Areata, AD: Enfermedad de Addison, ETAI: Enfermedad tiroidea autoinmune, AS: , CD: Enfermedad Celíaca, CrD: Enfermedad de Crohn, EII: Enfermedad inflamatoria intestinal, IIM: , ARJ: Artritis reumatoide juvenil, MG: Miastenia gravis, EM: Esclerosis múltiple, AP: Anemia perniciosa, PAN: Poliarteritis nodosa, CBP: Cirrosis Biliar primaria, PSO: Psoriasis, AR: Artritis Reumatoide, LES: Lupus eritamoso sistémico, SS: Síndrome Sjogren, SSc: Esclerodermia, CU: Colitis ulcerativa, VIT: Vitiligo, WG: Enfermedad de Wegener.

Agregación familiar

- Parámetro $\lambda_s \gg 1$
 - Razón entre el riesgo en hermanos de un afectado para un rasgo y el riesgo observado en la población general
 - Riesgo de recurrencia
 - Un fenotipo ocurre más frecuentemente entre los familiares del afectado comparado con la población general

Genes Ambiente Cultura Dieta Comportamientos

Factores genéticos

Concordancia y Agregación

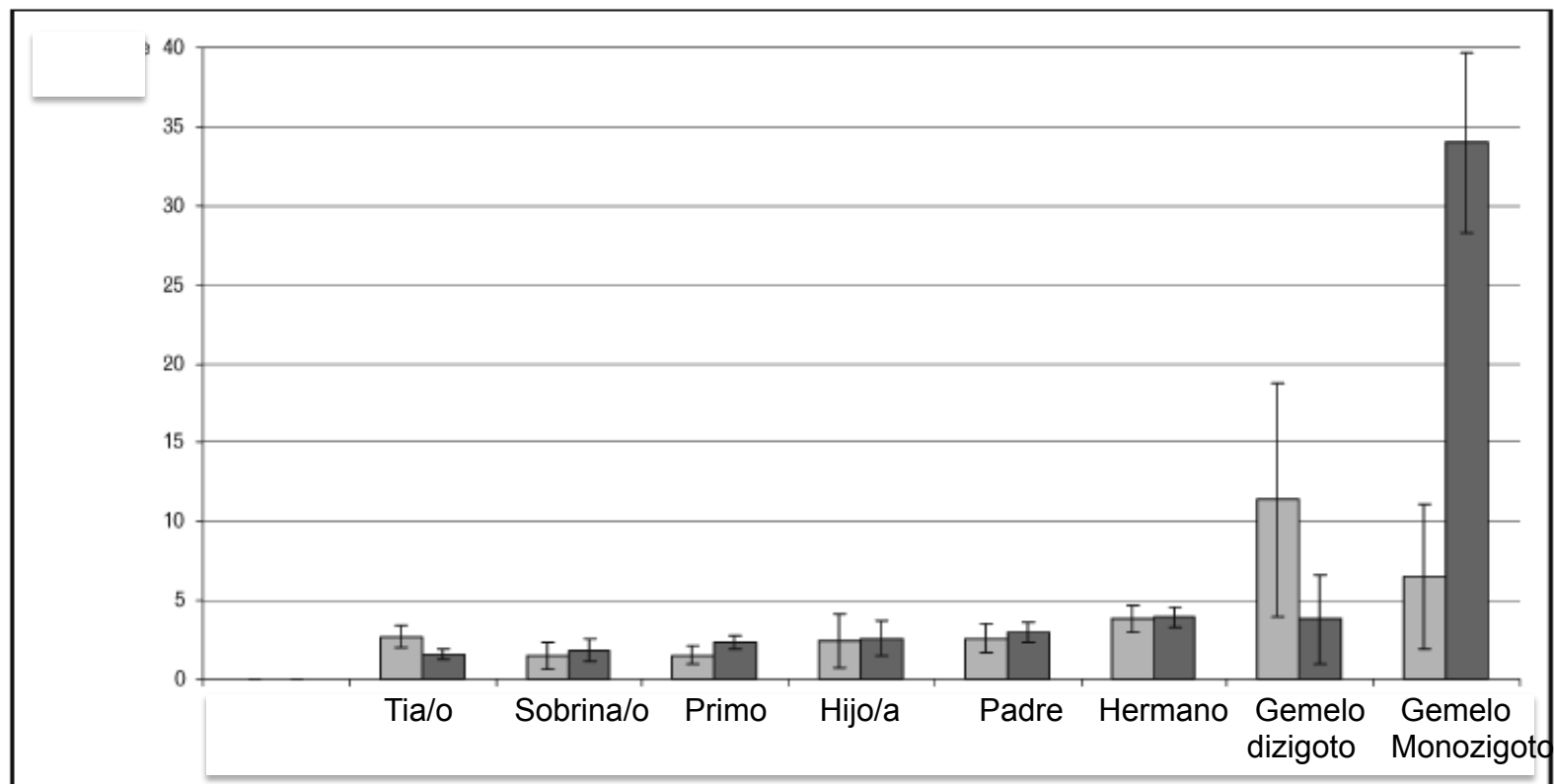
Enfermedad	Concordancia (%)			Prevalencia en la población general (%)	λ_s
	Gemelos Monocigotos	Gemelos Dicigotos	Familiares No-gemelos		
EM	25-30	0-5	3-5	0.1	20

EAI	λ_s
RA	2-17
SLE	8-29
UC	6-9
T1D	15

Historia familiar

- El estudio más grande realizado en las familias
 - 16.000 pacientes canadienses con EM.
 - Los resultados mostraron que el riesgo de MS para hijos cuando ambos padres se ven afectados es de 30%.
 - Conforme avanza la edad el riesgo de desarrollar EM disminuye de tal manera que es de 2,5% a los 29 años y 0,5% en 43 años.
 - Cuando un padre tiene EM, el riesgo genético a la hija / hijo es bajo (2% a 5%), siendo mayor para la madre-a la hija que para la madre al hijo, padre-hija, o padre-a-hijo.

Riesgo Relativo de esclerosis múltiple en familiares



Número de
pacientes

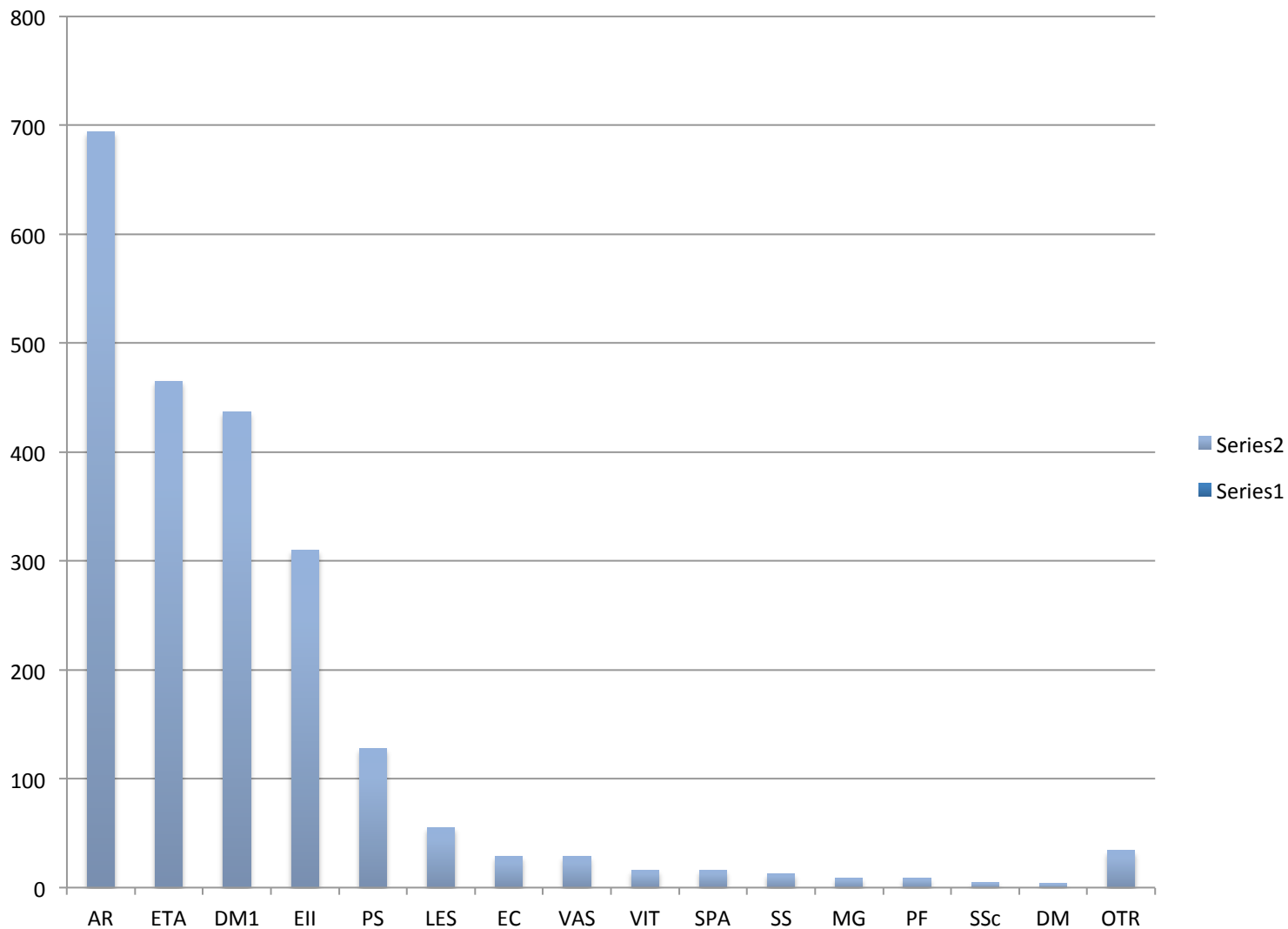


Tabla 1. Esclerosis Múltiple familiar	
Probandos de EM (n)	Familiares con EM (n)
50528,5	3808
EM: Esclerosis múltiple	

Tratamiento



Interferón

- Tratamiento
 - T1D
 - Prolongar la función de células β
 - RA
 - MS

- Induce
 - SLE
 - Tiroiditis
 - Anti-TPO

Metotrexate

- Inmuno supresor
Inhibición de la dihidrofolato reductasa
- Anti-inflamatorio
- Immunoregulador

- Efectividad
 - Curso RRMS
 - Retraso de la progresión

Rituximab

- La presencia de BOG en el líquido cefalorraquídeo y suero de los pacientes es un factor predictivo
- CD20 Antígeno de superficie de linfocito B
- Se fija el complemento humano y destruye las células B a través de la citotoxicidad dependiente del complemento, lo que lleva a la destrucción de las células B, incluyendo en el líquido cefalorraquídeo

- Reduce las células B periféricas
- Reduce el nivel de las células B en el líquido cefalorraquídeo RRMS.
- Disminuye tasa de recaídas
- Mejora signos y síntomas.

- SLE
- RA
- DM/PM
- GMN
- LLC

**¿Se cumple las 10 premisas de la tautología
autoinmune en la esclerosis múltiple?**



Objetivos

- General
 - Identificar las 10 premisas de la tautología autoinmune en una cohorte de pacientes con esclerosis múltiple del centro de estudio de enfermedades autoinmunes CREA

Objetivos

- Específicos
 - Incrementar el conocimiento del origen común de las enfermedades autoinmunes.
 - Identificar la asociación del género y la edad de inicio con respecto a la severidad de la esclerosis múltiple.
 - Determinar factores pronósticos asociados al género y la edad de inicio en esclerosis múltiple
 - Identificar el efecto de la región y los factores ambientales sobre la progresión de la enfermedad

Objetivos

Específicos

- Determinar la frecuencia de más de una enfermedad autoinmune en pacientes con esclerosis múltiple y sus familiares
- Describir mecanismos fisiopatológicos, genéticos y de ancestría comunes entre esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes
- Caracterizar clínicamente una cohorte Colombiana de pacientes con esclerosis múltiple.

Metodología

- Diseño
 - Estudio analítico de corte transversal de 201 pacientes con esclerosis múltiple confirmada del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), a los que se evaluaron las características principales que componen la tautología autoinmune.

- Criterios de inclusión
 - Pacientes que cumplen los criterios internacionales de Mc Donald (Polman et al. 2005)
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con síndrome Devic
 - Pacientes con enfermedades neurológicas , degenerativas, virales.
 - Pacientes sanos con antecedente familiar de enfermedad autoinmune.
 - Registros incompletos en la historia clínica y que no puedan ser verificados en forma objetiva en el paciente.

Citación de pacientes con esclerosis múltiple y sus familias



Verificación de cumplimiento de criterios de Mc Donald



Registro de variables demográficas, clínicas, para clínicas e imágenes en formatos anexos



Cuestionario de costos
EQoL-5D



Toma de Muestra de sangre

- ADN
- Separación de suero
- Medición de Anticuerpos



Base de datos/ Plataforma CREA



Análisis estadísticos

Técnicas de recolección de la información

Formatos previamente establecidos donde se anotarán, datos demográficos, antecedentes personales y familiares, la duración de la enfermedad, características clínicas y paraclínicas, así como el uso de actual y previo de medicamentos modificadores de la enfermedad, uso de esteroides.

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

☐ Soltero

☐ Casado

☐ Viudo

☐ Divorciado

☐ Pareja Estable

☐ Niño, no aplica

2. Ocupación

☐ Manual Exclusivo

☐ Intelectual Exclusivo

☐ Mixto

☐ Ama de Casa

☐ Desempleado

☐ Pensionado

☐ Estudiante

6. Antecedentes Comorbilidad

	Año de inicio
Diabetes	
Dislipidemia	
HTA	
Enf. Art. Oclusiva	
Fibromialgia	
Depresión	
ECV	
Trombosis	
Epilepsia	
Enf. Periodontal	
Enf. Carotídea	
Enf. Coronaria	
Enf. Acido Péptica	
Enfermedad Renal	
Úlceras Cutáneas	
Anemia	
Osteoporosis	
Tuberculosis	
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Hepatitis C	
Malaria	

3. Tabaco

☐ Nunca

☐ Exfumador

☐ 1-5 paq/año

☐ 6-15 paq/año

☐ + de 15 paq/año

☐ Año comienzo

5. Agentes Tóxicos y Drogas

	Año
Cocaína	
Marihuana	
Implantes de silicona	
Disolventes orgánicos	
Tintes de cabello	
Pesticidas	
Fenitoina	
Otros anticonvulsivantes	
Anticoagulantes orales	

4. Café

☐ Nunca

☐ 1 taza/día

☐ 2-4 tazas/d

☐ + de 4 tazas/d

☐ Año comienzo

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 a Insuficiencia placentaria severa? _____

8. Otros Antecedentes:

9. Antecedentes farmacológicos:

Cumple criterios *McDonald*: SI / No Cuantos ____

Fecha de Registro: _____ Pag. 1/2

Formulario para Pacientes con Esclerosis Múltiple Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)

Apellidos y nombres: _____ Documento: _____

Edad de inicio de síntomas: _____

Año en que realizaron diagnóstico: _____

Edad al diagnóstico: _____ Duración: _____

2. Manifestaciones específicas:

Síntomas iniciales: _____

Grupo de síntoma*: 1. Compromiso Motor SI / NO

2. Compromiso Sensitivo SI / NO

3. Vértigo SI / NO

4. Cefalea SI / NO

5. Fatiga SI / NO

6. Lhermitte SI / NO

7. Otros SI / NO

Descripción: _____

* esclee uno o varios de los síntomas descritos del 1 al 6

3. Signos y síntomas

- ☐ Déficit Visual
- ☐ Neuritis Óptica
- ☐ Dolor ocular
- ☐ Déficit Motores
- ☐ Déficit Sensitivos
- ☐ Trastorno de Marcha
- ☐ Ataxia
- ☐ Diplopia
- ☐ Vértigo
- ☐ Pérdida control esfínteres
- ☐ Déficit Cognitivo
- ☐ Trastorno del Sueño
- ☐ Fatiga
- ☐ Ansiedad
- ☐ Convulsiones
- ☐ Cefalea
- ☐ Dolor Facial
- ☐ Dolor en Extremidades
- ☐ Nistagmus
- ☐ Oftalmoparesia
- ☐ Atrofia Nervio Óptico
- ☐ Espasticidad
- ☐ Lhermitte
- ☐ Pérdida de la memoria
- ☐ Reiteración
- ☐ Demencia
- ☐ Pérdida del interés
- ☐ Depresión

Otros: _____

4. Electrofisiología

A	N	ND	
☐	☐	☐	Potenciales visuales evocados
☐	☐	☐	Potenciales evocados de tallo
☐	☐	☐	Potenciales somato sensoriales

A=Anormal N=Normal ND= No dato

5. Resonancia Nuclear Magnética

##	Localización placas
☐	Hemisférica
☐	Nervio Óptico
☐	Tallo Cerebral
☐	Cerebelo
☐	Medula espinal
☐	Total de placas detectadas

6. Líquido cefalorraquídeo

☐	Bandas Oligoclonales
☐	Índice IgG

7. Criterios de Barkhof para RNM

☐	1 placa resaltada con gadolinio
☐	≥ 9 lesiones en T2
☐	1 placa infratentorial
☐	1 placa yuxtacortical
☐	3 placas periventriculares
☐	1 placa espinal
☐	Total de placas detectadas
☐	Cumule Criterios Si No

8. Criterios diagnósticos	
Puntaje EDSS	
Años de evolución de la enfermedad	
Numero de Ataques en el último año	
Numero total de crisis	
Tiempo en meses entre el 1er y 2do ataque	
Un año o menos entre el 1er y 2do ataque	Si ___ No ___
Duración de la sintomatología > 24 horas	Si ___ No ___
Episodios separados mínimo por 28 días	Si ___ No ___
Progresión lenta por periodo de 6 meses	Si ___ No ___
¿Comenzó con crisis que mejoraron?	Si ___ No ___
¿Recuperación total de síntomas tras 1er ataque?	Si ___ No ___

9. Presentación clínica	
☐	Recurrente-remitente
☐	Primaria progresiva
☐	Secundaria progresiva
☐	Evento Clínico Aislado
☐	Otra
☐	Cual:

10. Tratamiento	Dosis Actual (mg)	Dosis Media (mg)	Año inicio	Año Final	Tiempo total (en meses)
Interferon					
Mitoxantrone					
Micofenolato					
Azatioprina					
Ciclofosfamida					
Corticosteroides					
Natalizumab					
Fingolimod					
Otros:					

Observaciones Adicionales:

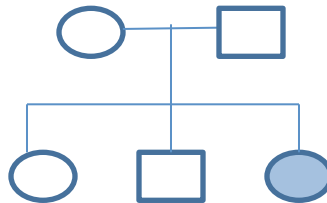
Fecha _____ y sitio de inclusión _____

FAMILIOGRAMA:

Apellidos y nombre del probando:	# de documento de identidad del probando:
Medico remitente:	Teléfonos medico remitente:
e-mail medico remitente:	Institución de donde es remitido:

Diagrame todos los familiares en primer grado de cada sujeto con Enfermedad Autoinmune (EAI) **CONFIRMADA** en orden de mayor a menor edad. Cuadrado y círculo son los símbolos que representan al hombre y la mujer respectivamente. Indique con una flecha el probando (sujeto con que dio origen a incluir la familia en la base de datos del CREA)

Además no olvide anotar debajo del símbolo de cada sujeto el nombre y edad. En caso de presentar una EAI no olvide anotar la (s) sigla(s) de acuerdo a la tabla de lineamientos de la(s) EAI que padezca. **Indique con un símbolo de interrogación las EAI no confirmadas**



# de hermanos completos del probando (P.):	# de familiares en primer grado (padres - hermanos) del P.:	# familiares en primer grado del P. con EAI:	# familiares con EAI confirmada en primer grado del P.:
Hay algún familiar diferente a un hermano del P. con EAI: SI / NO	# de familiares en segundo grado del P.:	# familiares en segundo grado del P. con EAI:	# familiares en 2do grado del P. con EAI confirmada:

Table: *MULTIPLE SCLEROSIS*

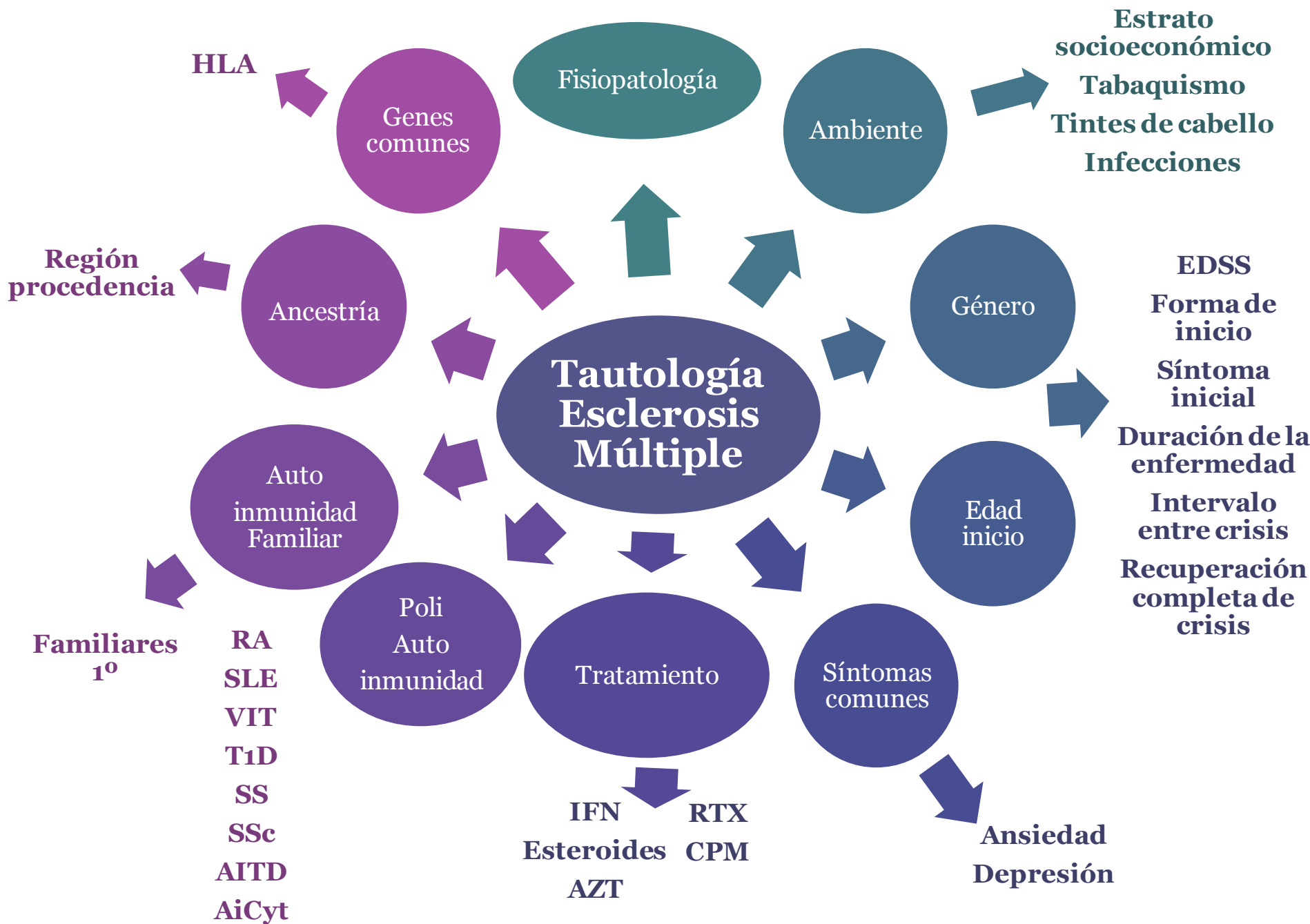
Records shown 1 - 208 of 208

Custom Filter All Fields

[Reset Filter](#)

[Add Record](#)

Name	Personal ID (CEDULA)	Total number of crises (>1=yes)	Duration > 24hrs (1=yes, 2=no)	R.N.M. Barkhof Criteria (1=yes, 2=no)	Oligo-clonal Bands IgG (1=+)	Evoked Visual (1=abnormal, 2=normal, 3=no data)	Evoked Brain-Stem (1=abnormal, 2=normal, 3=no data)	Evoked Somato-Sensorial (1=abnormal, 2=normal, 3=no data)	CRITERIA Fullfillment (1=yes)	Criteria Number	Presentation (1=Remissions-Recurrences, 2=Primary progressive, 3=Secondary progressive, 4=Isolated clinical event, 5=other)	Clustering First Symptom (1=motor, 2=Sensorial, 3=Vertigo, 4=Cephalea, 5=Fatigue, 6=Lhermitte, 7=Other)
BRADEN CABALLERO ALINA	100086	20	1	1		2	3	3	1	0	3	1
MORENO MORALES JESSICA JOHANA	1016015055	1	1	1		3	3	3	2	0	1	4
BENJUMEA MOLINA	1017154147	12	1	1	2	1	3	3	1	0	1	7



Metodología

- *-Análisis Univariado:*
 - A las variables cuantitativas se le realizará pruebas de normalidad por test de Kolmogorov-Smirnov (tamaño de muestra $n > 50$), y según el resultado se reportaran los estadísticos descriptivos como promedios y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal y las variables con distribución no normal se reportaran como medianas y percentiles. Las variables cualitativas se reportaran como frecuencias o proporciones.

Variable	Objetivo	Análisis estadístico
Genes comunes	Ilustrar el origen genético común entre las enfermedades autoinmunes	Revisión crítica de la literatura
Fisiopatología	Describir mecanismo fisiopatológicos compartidos entre las enfermedades autoinmunes	Revisión crítica de la literatura
Síntomas comunes	Caracterización clínica común entre las enfermedades autoinmunes	Revisión crítica de la literatura
Tratamiento comun	Caracterización terapéutica común entre las enfermedades autoinmunes	Revisión crítica de la literatura

Variable	Objetivo	Análisis estadístico
Poliautoinmunidad	Determinar la frecuencia de más de una enfermedad autoinmune en pacientes con esclerosis múltiple	Frecuencias relativas y acumulativas
Autoinmunidad familiar	Establecer la frecuencia de enfermedades autoinmunes en familiares de pacientes con esclerosis múltiple	Frecuencias relativas y acumulativas

Variable Dependiente	Variable Independiente	Objetivo	Análisis estadístico
Severidad (Leve-Severa)	Factores Ambientales	Evaluar la asociación entre la severidad de la esclerosis múltiple y la presencia de factores ambientales (estrato socioeconómico, tabaquismo, tintes de cabello)	Promedios-Desviación estándar; Medianas , percentiles . Chi cuadrado-Test exacto de Fischer.
	Región (Ancestría)	Evaluar la asociación entre la región de origen y la severidad de la esclerosis múltiple	Promedios-Desviación estándar; Medianas , percentiles . Chi cuadrado-Test exacto de Fischer.

Variable Dependiente	Variable Independiente	Objetivo	Análisis estadístico
Edad de inicio (continua; dicotómica: inicio temprano o tardío)	Género Curso clínico Síntoma inicial Intervalo entre 1-2 crisis Poliautoinmunidad Autoinmunidad familiar Severidad	1.Evaluar la asociación entre la edad de inicio y factores pronóstico de la esclerosis múltiple 2. Evaluar el grado de correlación entre la edad de inicio (continua) y la severidad (continua).	1.Promedios-Desviación estándar; Medianas , percentiles Variables continuas: Anova paramétrico- no paramétrico Comparación entre grupos: Chi cuadrado- Test exacto de Fisher. 2.Correlación Pearson-Spearman
Género	Curso clínico Síntoma inicial Intervalo entre 1-2 crisis Poliautoinmunidad Autoinmunidad familiar Severidad	Evaluar la asociación entre la género y factores pronóstico de la esclerosis múltiple	Promedios-Desviación estándar; Medianas , percentiles . T-student- Mann Whitney.

Análisis Multivariado

La evaluación del efecto de la edad de inicio, el género, la región, presencias de factores ambientales, poliautoinmunidad y autoinmunidad familiar sobre la progresión de la esclerosis múltiple se ajustó con un modelo de regresión logística

Consideraciones éticas

- Riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993 sobre normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, del Ministerio de Protección social.
- Confidencialidad de identidad e información de los pacientes
- Consentimiento informado
- Comité de Ética de la Investigación de la facultad de Medicina de la Universidad del Rosario (Proyecto macro: perfil común para enfermedades autoinmunes)

Resultados

	Media (DS)
Edad	44,62 ($\pm$ 10,9)
Edad de inicio EM	33,05 ($\pm$ 11,2)
Duración EM	11,64 ($\pm$ 8,4)
Nivel educativo (años)	13,23 ($\pm$ 4,5)
Total de placas RM	12,24 ($\pm$ 7,1)

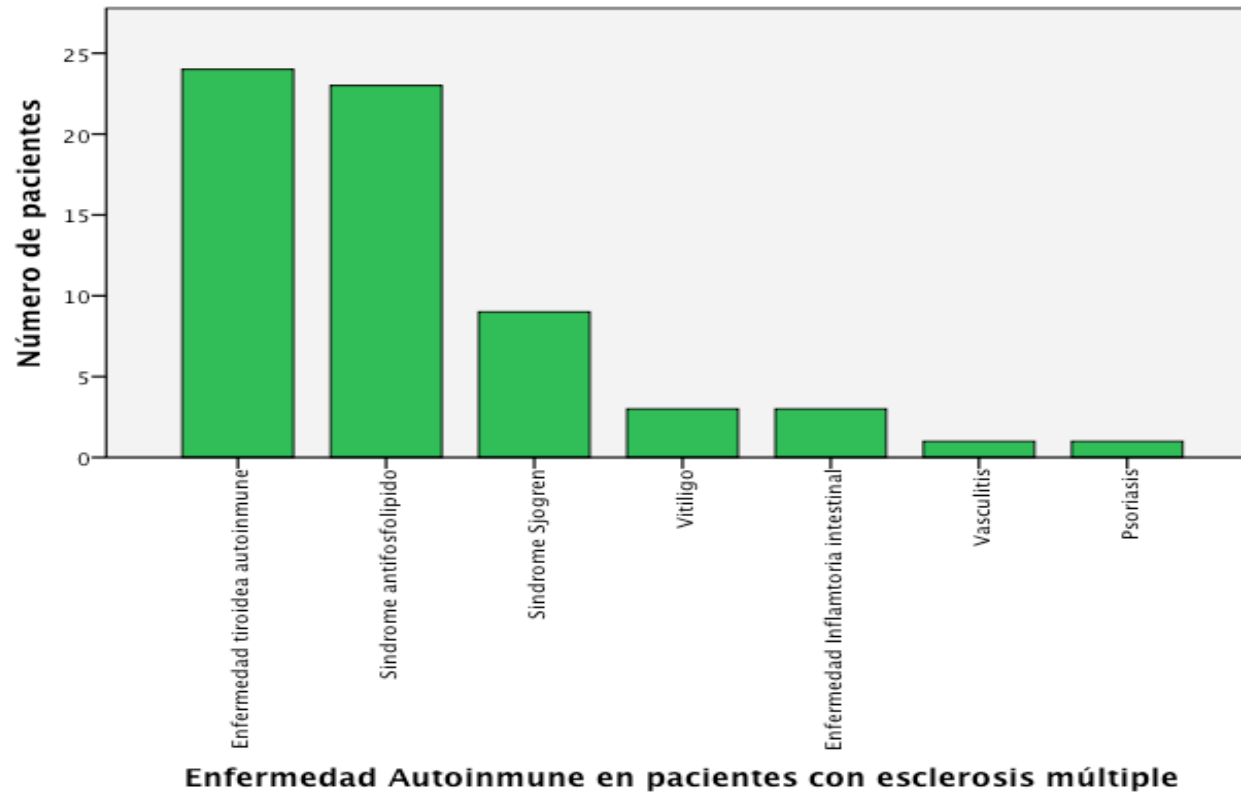
Tabla 10. Características demográficas.

	N (%)
Región	
Antioquia	85 (42,3)
Cundiboyaca	116 (57,7)
Género	
Mujer	151 (75,1)
Hombre	50 (24,9)
Estrato Socioeconómico	
Bajo	121 (60,2)
Alto	80 (39,8)
Ocupación	
Manual exclusivo	16 (8)
Intelectual exclusivo	39 (19,4)
Mixto	27 (13,4)
Ama de casa	42 (20,9)
Pensionado	45 (22,4)
Desempleado	23 (11,4)
Estado Civil	
Soltero	77 (38,3)
Casado- Pareja	91 (45,3)
Viudo-Divorciado	24 (11,9)
Factores Ambientales	
Cigarrillo	119 (59,2)
Cafe	164 (81,6)
Tintes	68 (33,8)
Infecciones	26 (12,9)
Exposicionales	28 (13,9)

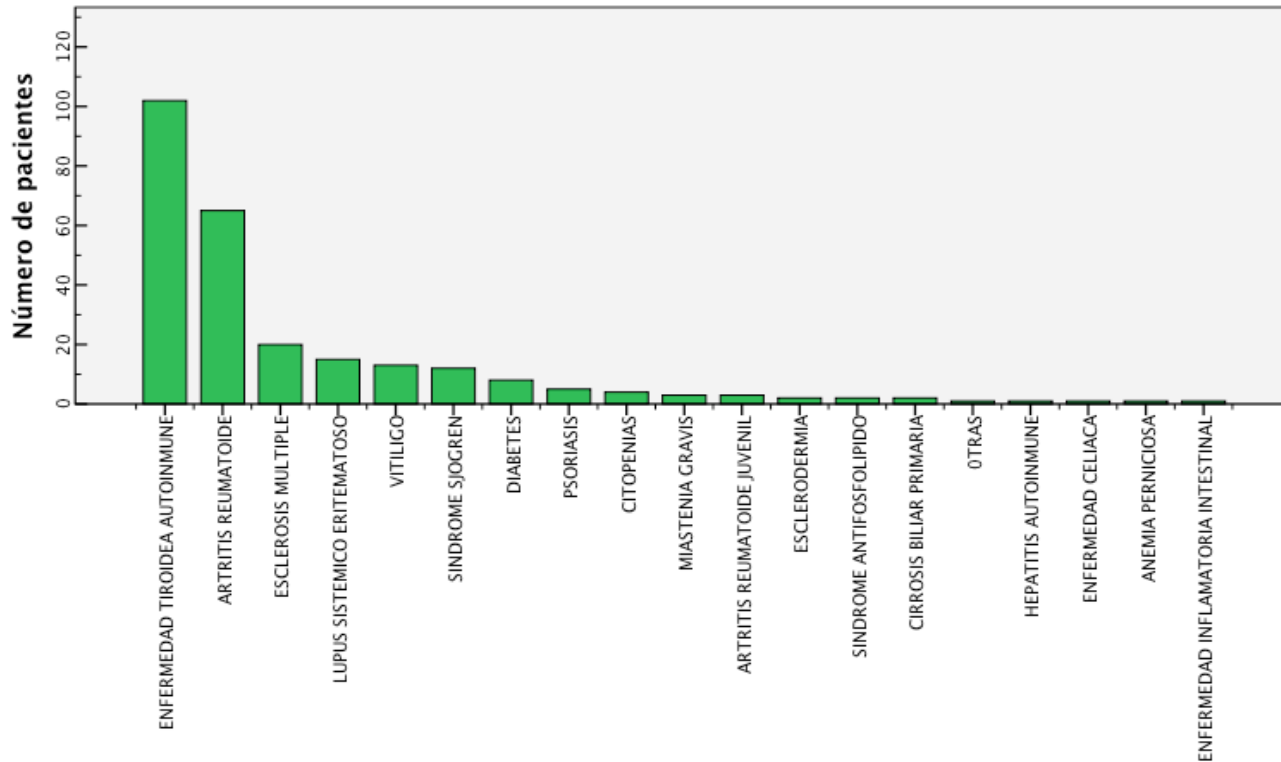
Tabla 11. Características clínicas de pacientes con esclerosis múltiple

	N (%)
EDSS	
Leve (0-3.5)	90 (44,8)
Severa (4-10)	111 (55,2)
Curso EM	
Remitente-Recurrente	141 (70,1)
Primaria progresiva	11 (5,5)
Secundaria progresiva	49 (24,4)
Síntoma inicial	
Motor	80 (39,8)
Sensitivo	98 (48,8)
Vertigo	12 (6)
Otros	11 (5,5)
Poliautoinmunidad	
Si	38 (18,9)
No	163 (81,1)
Autoinmunidad Familiar	
Si	123 (61,2)
No	78 (38,8)

Poliautoinmunidad en EM



Autoinmunidad Familiar en EM



Enfermedad Autoinmune en familiares de pacientes con esclerosis múltiple

EDSS

Tipo de Variable	Variable	Severa (EDSS>=4.0)	Leve (EDSS<=3.5)	OR (IC95%)	Valor p
Demográficas	Región (Antioquia)	58%(64/111)	23%(21/90)	4,47 (2,41-8,29)	<0,001
	Género(Mujer)	78%(87/111)	71%(64/90)	1,47(0,77-2,80)	0,236
	Estrato(Bajo)	60%(67/111)	60%(54/90)	1,01 (0,57-1,79)	0,959
	Estado Civil(Soltero)	44%(48/109)	35%(29/83)		0,441
	Estado Civil(Casado/Pareja)	44%(48/109)	52%(43/83)		
	Estado Civil(Viudo/Divorciado)	12%(13/109)	13%(11/83)		
	Ocupación(Manual)	6%(7/108)	11%(9/84)		<0,001
	Ocupación(Intelectual)	15%(16/108)	28%(23/84)		
	Ocupación(Mixto)	5%(5/108)	26%(22/84)		
	Ocupación(Ama de Casa)	28%(30/108)	14%(12/84)		
	Ocupación(Desempleado)	15%(16/108)	8%(7/84)		
	Ocupación(Pensionado)	31%(34/108)	13%(11/84)		

EDSS

Tipo de Variable	Variable	Severa (EDSS>=4.0)	Leve (EDSS<=3.5)	OR (IC95%)	Valor p
Clínicas	Poliautoinmunidad	19%(21/111)	19%(17/90)	1,00(0,49-2,04)	0,996
	Autoinmunidad Familiar	65%(72/111)	57%(51/90)	1,41(0,80-2,50)	0,236
	Síntomas Visuales	77%(85/111)	76%(68/90)	1,06(0,55-2,02)	0,866
	Síntomas Motores	95%(105/111)	92%(83/90)	1,48(0,48-4,56)	0,497
	Síntomas Sensitivos	94%(104/111)	91%(82/90)	1,45(0,50-4,16)	0,488
	Síntomas cerebelosos	60%(67/111)	57%(51/90)	1,16(0,66-2,05)	0,597
	Síntomas de tallo	40%(44/111)	26%(23/90)	1,91(1,04-3,51)	0,035
	Déficit cognitivo	53%(59/111)	50%(45/90)	1,14(0,65-1,98)	0,656
	Cefalea	9%(10/111)	18%(16/90)	0,46(0,20-1,07)	0,065
	Depresión	41%(46/111)	40%(36/90)	1,06(0,60-1,87)	0,836
	Síntoma Inicial (Motor)	48%(53/111)	30%(27/90)		0,066
	Síntoma Inicial (Sensitivo)	43%(48/111)	56%(50/90)		
	Síntoma Inicial (Vértigo)	5%(6/111)	6%(6/90)		
	Síntoma Inicial (Otros)	4%(4/111)	8%(7/90)		
	Presentación EM (Recurrente-Remitente)	53%(59/111)	91%(82/90)		<0,001
	Presentación EM (Primaria-Progresiva)	9%(10/111)	1%(1/90)		
	Presentación EM (Secundaria-Progresiva)	38%(42/111)	8%(7/90)		

EDSS

Tipo de Variable	Variable	Severa (EDSS≥4.0)	Leve (EDSS≤3.5)	OR (IC95%)	Valor p
Factores Ambientales	Tabaco	69%(76/111)	48%(43/90)	2,37(1,34-4,22)	0,003
	Café	87%(97/111)	74%(67/90)	2,38(1,14-4,95)	0,019
	Tintes	24%(27/111)	46%(41/90)	0,38(0,21-0,70)	0,002
	Infecciones	12%(13/111)	14%(13/90)	0,79(0,34-1,79)	0,566
	Exposicionales	16%(18/111)	11%(10/90)	1,55(0,68-3,55)	0,299

Regresión Logística EDSS

Variable	Parámetro	AOR (IC95%)	Valor <i>p</i>
Intercepto	-2.339	N.A.	0.246
Edad	0.006	1.006(0.96-1.05)	0.813
Duración	-0.014	0.986(0.93-1.04)	0.637
Número total de crisis	0.134	1.144(1.04-1.26)	0.006
Región(Antioquia)	0.979	2.66(1.04-6.77)	0.040
Presencia síntomas tallo cerebral	0.514	1.671(0.67-4.16)	0.270
Consumo de tabaco	0.343	1.409(0.59-3.32)	0.434
Consumo de café	0.819	2.269(0.77-6.70)	0.138
Uso de tintes	-0.665	0.514(0.22-1.21)	0.129
Secundaria progresiva	1.717	5.570(1.70-18.21)	0.005
Primaria progresiva	1.983	7.262(0.67-78.53)	0.103
Manual	1.142	3.132(0.59-16.72)	0.182
Intelectual	1.179	3.250(0.77-13.76)	0.109
Ama de casa	1.962	7.111(1.60-31.58)	0.010
Desempleado	1.629	5.100(1.04-24.93)	0.044
Pensionado	1.626	5.084(1.11-23.31)	0.036

Género

tipo de variable	Variable	Mujer	Hombre	OR (IC95%)	Valor p
Demográficas	Región (Antioquia)	49%(74/151)	22%(11/50)	3,40 (1,62-7,15)	0,001
	Estrato Socioeconómico (Alto)	44%(66/151)	28%(14/50)	1.997 (0,99-4,00)	0,05
	Presentación EM (Recurrente-Remitente)	72%(108/151)	66%(33/50)		0,264
	Presentación EM (Primaria-Progresiva)	4%(6/151)	10%(5/50)		
	Presentación EM (Secundaria-Progresiva)	24%(37/151)	24%(12/50)		
	Estado Civil(Soltero)	46%(67/146)	22%(10/46)		0,006
	Estado Civil(Casado/Pareja)	41%(60/146)	67%(31/46)		
	Estado Civil(Viudo/Divorciado)	13%(19/146)	11%(5/46)		
	Ocupación(Manual)	7%(10/145)	13%(6/47)		<0.001
	Ocupación(Intelectual)	20%(29/145)	21%(10/47)		
	Ocupación(Mixto)	13%(19/145)	17%(8/47)		
	Ocupación(Ama de Casa)	29%(42/145)	0%(0/47)		
	Ocupación(Desempleado)	8%(11/145)	26%(12/47)		
	Ocupación(Pensionado)	23%(34/145)	23%(11/47)		

Género

Tipo de variable	Variable	Mujer	Hombre	OR (IC95%)	Valor p
Clínicas	Poliautoinmunidad	25%(37/151)	2%(1/50)	15,90 (2,12-119,2)	0,0001
	Autoinmunidad Familiar	67% (101/151)	44%(22/50)	2,57 (1,34-4,94)	0,004
	Síntomas Visuales	80%(121/151)	64%(32/50)	2,27 (1,12-4,58)	0,020
	Síntomas Motores	92%(139/151)	98%(49/50)	0,26 (0,03-2,05)	0,301*
	Síntomas Sensitivos	92%(139/151)	94%(47/50)	0,74 (0,20-2,73)	0,766*
	Síntomas cerebelosos	60%(91/151)	54%(27/50)	1,29 (0,68-2,46)	0,435
	Síntomas de tallo	36%(54/151)	26%(13/50)	1,58 (0,78-3,24)	0,204
	Déficit cognitivo	54%(82/151)	44%(22/50)	1,51 (0,79-2,88)	0,25
	Cefalea	12%/(18/151)	16%(8/50)	0,71 (0,29-1,75)	0,456
	Depresión	41%(62/151)	40%(20/50)	1,04(0,54-2,00)	0,895
	EDSS (Leve)	58%(87/151)	52%(26/50)	0,68 (0,36-1,29)	0,236
	Síntoma Inicial (Motor)	39%(59/151)	42%(21/50)		0,585
	Síntoma Inicial (Sensitivo)	51%(77/151)	42%(21/50)		
	Síntoma Inicial (Vértigo)	5%(8/151)	8%(4/50)		
	Síntoma Inicial (Otros)	5%(7/151)	8%(4/50)		
*Test Exacto de Fischer					

Género

Variable	Variable	Mujer	Hombre	OR (IC95%)	Valor <i>p</i>
Factores Ambientales	Tabaco	58%(87/151)	64%(32/50)	0,76 (0,39-1,48)	0,426
	Café	84%(127/151)	74%(37/50)	1,86 (0,86-4,00)	0,11
	Infecciones	12%(18/151)	16%(8/50)	0,71 (0,29-1,75)	0,456
	Exposicionales	14%(21/151)	14%(7/50)	0,99 (0,39-2,49)	0,987

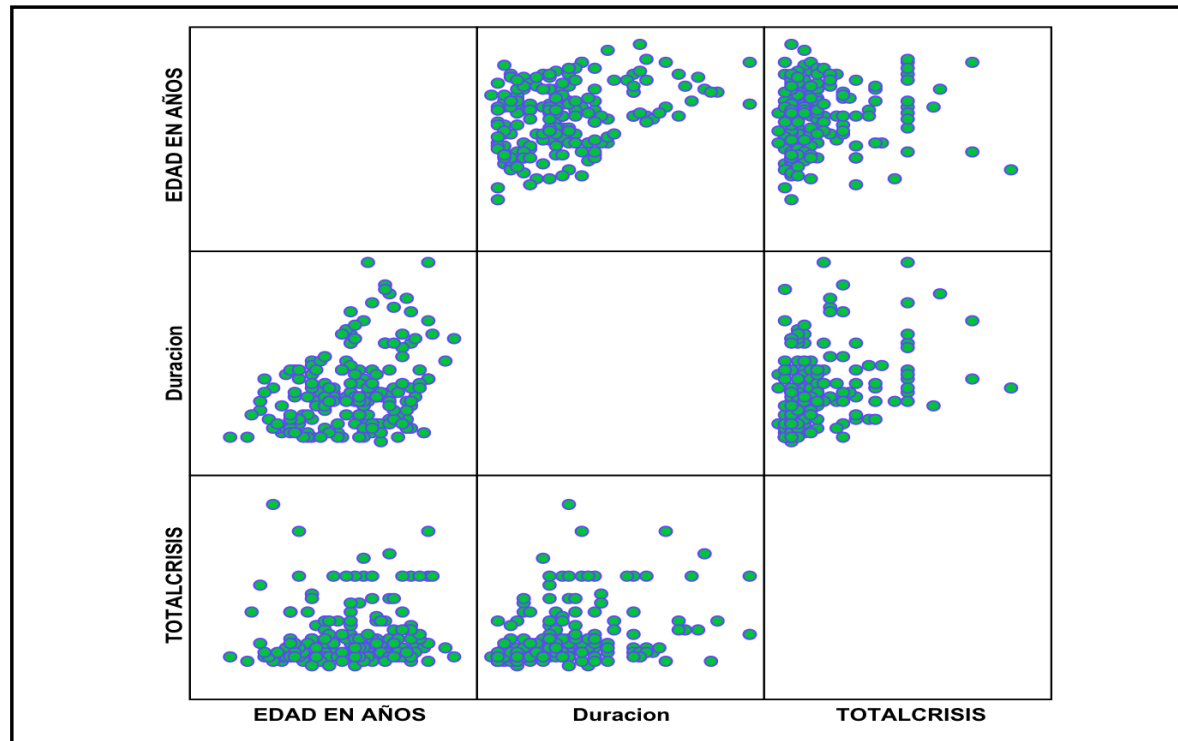
Modelo de regresión logística

Género

Variable	Parámetro	AOR (IC95%)	Valor <i>p</i>
Intercepto	-5.399	N.A.	<0.001
Poliautoinmunidad	2.599	13.445(1.772–102.009)	0.012
Autoinmunidad	0.772	2.164(1.085-4.316)	0.028
Síntomas visuales	0.861	2.365(1.097-5.101)	0.028
Estrato alto	0.718	2.050(0.968-4.342)	0.061*

* Significativo al 90%

Edad de inicio



Correlación Spearman (Edad vs Duración): 0.293(valor $p < 0.001$). Correlación Spearman (Edad vs Total de crisis): 0.157(valor $p = 0.032$). Correlación Spearman (Duración vs Total de crisis): 0.405(valor $p < 0.001$) Correlación estadística significativa y positiva entre la edad del paciente, la duración de su enfermedad y el número total de crisis que han presentado.

Edad de inicio

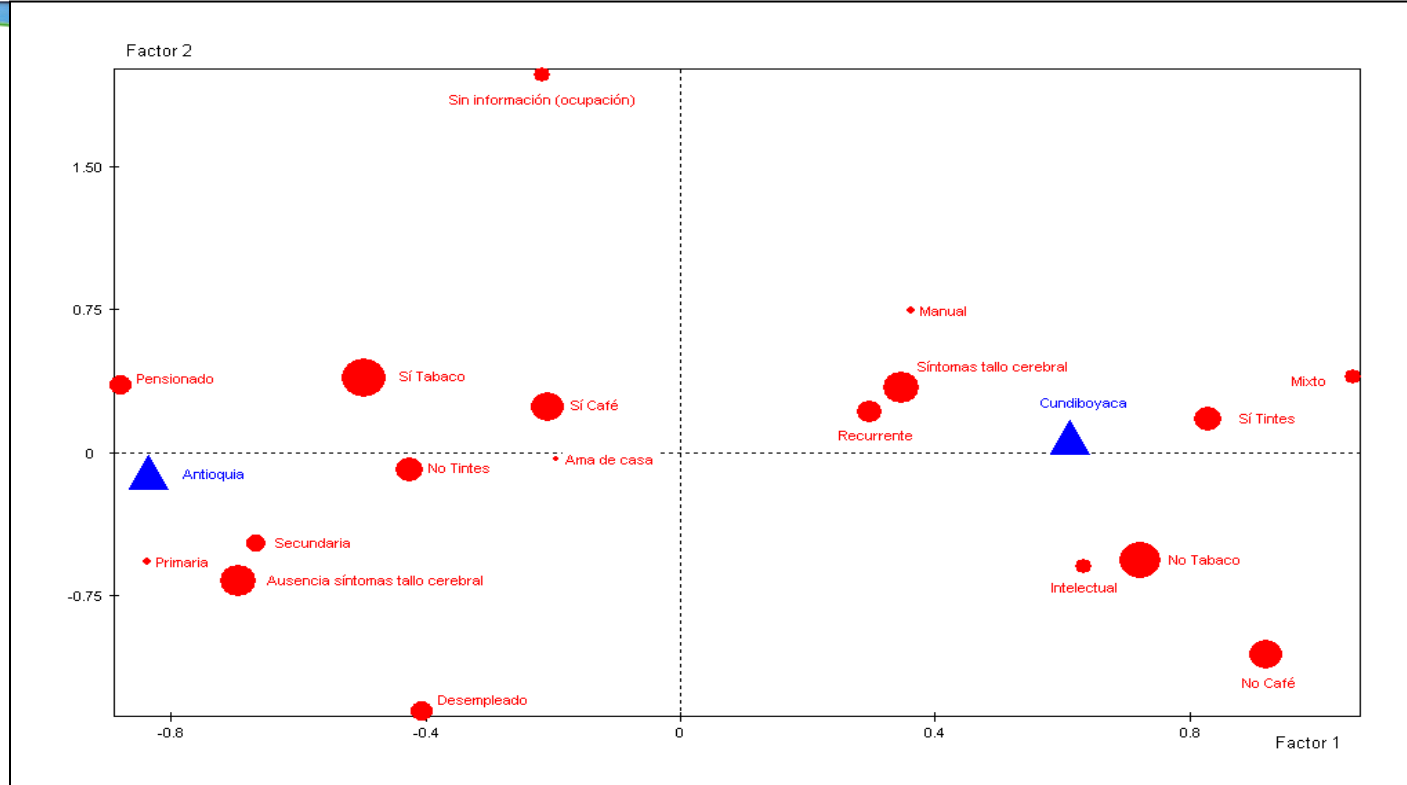
Variable	Coeficiente Correlación	Valor <i>p</i>
Edad	0.714	<0.001
Nivel Educativo	-0.028	0.695
Duración	-0.394	<0.001
Total de placas	-0.148	0.041
Total de crisis	-0.126	0.085
Intervalo entre crisis (meses)	0.043	0.579

Edad de inicio

Variable	Temprano N=15 (%)	Tardío N=12 (%)	OR (IC95%)	Valor p
Región (Antioquia)	33	25	1,5 (0,28-8,14)	0,696*
Genero (Femenino)	80	83	0,80 (0,11-5,77)	1,00*
Poliautoinmunidad	0	42		0,010*
Autoinmunidad Familiar	67	42	2,80 (0,58-13,48)	0,194
Estrato Socioeconómico (Bajo)	53	67	0,57 (0,12-2,75)	0,696
Síntomas Visuales	100	67	0,35 (0,19-0,61)	0,028*
Síntomas Motores	93	83	2,8 (0,22-35,29)	0,569*
Síntomas Sensitivos	93	92	1,27 (0,07-22,7)	1,00*
Síntomas cerebelosos	73	33	5,5 (1,05-28,88)	0,038
Síntomas de tallo	60	17	7,5 (1,19-47,05)	0,047*
Cefalea	27	17	1.82 (0,27-12,17)	0,662*
Depresión	47	58	0,63 (0,14-2,89)	0,547
Tabaco	33	67	0,25 (0,05-1,25)	0,085
Café	53	92	0,11(0,01-1,00)	0,043*
Infecciones	13	25	0,462 (0,06-3,35)	0,628*
Exposicionales	1	50	0,071 (0,007-0,73)	0,02*
EDSS (Leve)	60	25	4,5 (0,85-23,80)	0,069

Región

Variable	Antioquia (n)	Cundiboyaca (n)	OR (IC95%)	Valorp
Estrato socioeconómico (bajo)	49	72	0.832 (0,47-1,47)	0,527
Presentación de EM				
Remitente-recurrente	48	38	NA	0,0001
Primaria-progresiva	7	57		
Secundaria-progresiva	30	15		
EDSS (leve)	21	69	0,227 (0,12-0,14)	0,0001
Poliautoinmunidad	12	26	0,57 (0,27-1,21)	0,138
Autoinmunidad Familiar	65	58	3,25 (1,75-1,21)	0,0001
Tabaco	64	55	3,38 (1,83-6,24)	0,0001
Café	77	87	3,21 (1,38-7,44)	0,005

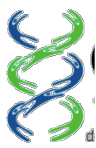


- El tamaño de cada una de las figuras es indicador de la calidad de éstas en el primer plano factorial. Entre más grande la figura, más precisa es la asociación y entre más pequeña, peor será la conclusión que de ellas se podrá extraer.
- Amplias diferencias entre los pacientes de Antioquia y los de la región Cundiboyacense así como el alto efecto de Antioquia sobre severidad de la enfermedad

Tautología de esclerosis múltiple

	CREA	Rev. Literatura
Poliautoinmunidad	18,9%	9.4%-40%
Autoinmunidad familiar	61%	2.6-70% λ MS 20-40
Genes Comunes	HLA*	HLA, IL2R, IL7R, STAT3, CTLA4
Síntomas comunes	Depresión Cefalea	Depresión
Tratamiento MS	INF , AZT, CFF	INT, AZT, CFF, RTX
Factores ambientales	EBV*	EBV, CMV, Chlamydia pn, Ps. Aeruginosa, vitamina D
Fisiopatología	Infiltrado de células inflamatorias perivasculares de linfocitos y macrófagos	
Edad de inicio	33,05 ±11.2	30±10
Género	3:1	3:1

* Estudios previos del CREA



Las características de la EM comunes a muchas enfermedades autoinmunes, como la mayor prevalencia en las mujeres, mecanismos fisiopatológicos comunes basados en el daño producido por las células T y/o B, heterogeneidad clínica caracterizada por períodos de recaída y remisión, evidencia de la exposición a factores ambientales, herencia poligénica moderada, susceptibilidad conferida principalmente por genes asociados al antígeno leucocitario humano (HLA), co-ocurrencia de diferentes enfermedades autoinmunes en un individuo y en los miembros de la familia, y respuesta a la terapia inmunosupresora; sirven de evidencia para explicar el origen común de las EAIs.