

**AGREGACIÓN DE AUTOINMUNIDAD EN FAMILIAS EXTREMAS CON
SÍNDROME DE SJÖGREN: UNA APROXIMACIÓN A LA MEDICINA
PERSONALIZADA**

**Aggregation of autoimmunity in extreme Sjögren's syndrome families:
a step closer to personalized medicine**

JUAN CAMILO SARMIENTO-MONROY, MD.

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., Esp.

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Universidad CES

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Epidemiología

Bogotá, Julio de 2014

AGREGACIÓN DE AUTOINMUNIDAD EN FAMILIAS EXTREMAS CON SÍNDROME DE SJÖGREN: UNA APROXIMACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA

Dr. Juan Camilo Sarmiento-Monroy

Médico. Asistente de investigación Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA).

Pregrado en Medicina, Universidad del Rosario.

Áreas de investigación: mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes, Síndrome de Sjögren, agregación familiar, fenotipos extremos, enfermedad cardiovascular en artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, terapia biológica y poliautoinmunidad.

Universidad del Rosario, Carrera 24 # 63C-69, 3er piso, Bogotá, Colombia.
Teléfonos: 3499650. Fax 3499390. E-mail: juan.sarmiento@urosario.edu.co

Dr. Juan-Manuel Anaya

Reumatólogo. Director y Profesor Titular Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA).

Pregrado en Medicina, Universidad del Rosario. Residencia en Medicina Interna/Reumatología, Universidad París V, René Descartes. Diplomado en Inmunología, Instituto Pasteur, Paris. Diplomado en Epidemiología y Estadística, Universidad de Montpellier, Francia. Jefe de Clínica, Hospital Gui de Chaulliac. (Montpellier, Francia). Postdoctoral Research Fellow Departamento de Medicina División de Inmunología Clínica, University of Texas Health Medical Center at San Antonio, Texas, USA. Investigador Asociado, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, E.U. Doctorado en Biología, (Universidad de Antioquia).

Áreas de investigación: mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes, tautología autoinmune, poliautoinmunidad, síndrome autoinmune múltiple, inmunogenética de las enfermedades autoinmunes, Síndrome de Sjögren.

Universidad del Rosario, Carrera 24 # 63C-69, 3er piso, Bogotá, Colombia.
Teléfonos: 3499650. Fax 3499390. E-mail: juan.anaya@urosario.edu.co

Dra. Adriana Rojas-Villarraga

Internista, Epidemióloga y Reumatóloga. Coordinadora y Profesora Asociada Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA).

Pregrado en Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en epidemiología, Universidad del Rosario.

Áreas de investigación: manifestaciones clínicas e inmunogenéticas de enfermedades autoinmunes, imagenología de enfermedades músculoesqueléticas, poliautoinmunidad.

Universidad del Rosario, Carrera 24 # 63C-69, 3er piso, Bogotá, Colombia. Teléfonos: 3499650. Fax 3499390. E-mail: adrirojas@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de interés.

Instituciones participantes

- Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA. Escuela de medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.
- Riesgo de Fractura CAYRE IPS.
- PADOVA IPS.

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes y sus familiares por su confianza, tiempo y disposición para nuestro trabajo. A mi familia, por ser la piedra angular en mi vida y la guía en cada uno de los proyectos en los cuales he tenido la oportunidad de participar. Son ellos la principal motivación para mi trabajo día a día.

En especial al Dr. Juan-Manuel Anaya, por permitirme hacer parte de este proyecto, el cual hace parte de una línea de investigación desarrollada por años y un claro ejemplo de la visión traslacional de nuestro ejercicio médico. Adicionalmente, por su apoyo en mi proceso de formación como profesional, por el acompañamiento y dirección, en cada uno de los proyectos en los que he tenido el privilegio de trabajar.

A la Dra. Adriana Rojas-Villarraga, por su dirección desde el primer día, por compartir sus experiencias, vivencias y por darme tantas enseñanzas en ámbitos personales y profesionales. Considero representa la nobleza y dedicación en pro de los pacientes, cualidades muy valiosas y especiales en nuestro gremio. Gracias por mostrarme su motivación para cada día ser mejor, para nunca olvidar que la perseverancia y el altruismo son dos pilares en nuestra práctica clínica y científica.

Al Dr. Rubén-Darío Mantilla, por constante apoyo y guía. Por permitirme crecer como profesional y por compartir su amplia experiencia en el contexto de las enfermedades reumáticas. Por mostrarme que la paciencia, perseverancia y compromiso por lo que hacemos son cualidades que siempre deben estar presentes en un ejercicio clínico en pro de nuestros pacientes. Que sin importar el momento, el contexto y las posibles limitaciones, siempre hay formas de ayudar a nuestros pacientes y colegas.

A la Dra. Jenny Amaya-Amaya, por su ejemplo de perseverancia y apoyo en cada uno de los proyectos en los que hemos compartido a la fecha. Por ser cómplice y parte de experiencias maravillosas en este proceso.

A John Castiblanco, por su crítica y guía durante el proyecto. Al Dr. Camilo Jaimes-Cobos, un gran amigo y ejemplo de excelencia, por su constante apoyo y retroalimentación en cada uno de los trabajos de investigación realizados hasta la fecha. A Christian Ramírez, por su apoyo incondicional y sus valiosos aportes en la construcción de este manuscrito. A la Dra. July Vianneth Torres y Viviana Hernández Ruiz, por ser cómplices en este camino, que hoy da como fruto un trabajo que tiene como objetivo aportar al conocimiento de las enfermedades autoinmunes en pro de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes y sus familias.

AGREGACIÓN DE AUTOINMUNIDAD EN FAMILIAS EXTREMAS CON SÍNDROME DE SJÖGREN: UNA APROXIMACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA

RESUMEN

Introducción: El estudio de fenotipos extremos se ha propuesto para el análisis de diversos rasgos multifactoriales. Sin embargo, la información en enfermedades autoinmunes (EAls) hasta la fecha es escasa.

Objetivo: Investigar la agregación de autoinmunidad en familiares en primer grado (FPG) de probandos con síndrome de Sjögren (SS) con poliautoinmunidad (presencia de dos o más EAls bien definidas en el mismo paciente), y autoinmunidad familiar (presencia de diversas EAls en la misma familia nuclear).

Metodología: Estudio de corte transversal en el cual se incluyeron 14 familias de mujeres con SS (según criterios AECG). Se realizó un análisis genético a través del cálculo de riesgos relativos para cada EAl. La agregación familiar (λ_R) se calculó para FPG (parejas de padres/hijos e hermanos/hermanas) usando la fórmula $\lambda_R = K_{\text{Familiar}}/K$, donde K_{Familiar} corresponde a la prevalencia de cada EAl para un grado de parentesco específico en la muestra, y K corresponde a la prevalencia media reportada en la literatura para cada EAl.

Resultados: Se analizaron 14 pedigrees (tamaño: mediana 7.5, RIQ 4), con un total de 112 individuos (14 probandos con SS y 98 FPG). La media de edad fue 51.7 ± 12.9 años. Veintidós individuos de los FPG tuvieron al menos una EAl (28.2%). La prevalencia de poliautoinmunidad fue del 93% y 6.4% en probandos con SS y FPG, respectivamente. Las EAls más frecuentemente registradas entre los FPG de probandos con SS fueron la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI, Tiroiditis de Hashimoto), artritis reumatoide (AR), y el lupus eritematoso sistémico (LES). Se observaron valores que soportaron la agregación familiar ($\lambda_R > 1.0$). Las EAls que más se agregaron en familias extremas con SS fueron la Púrpura trombocitopénica idiopática ($\lambda_{\text{SIB}} = 1,562.5$), Granulomatosis con poliangieitis ($\lambda_{\text{SIB}} = 520.8$), Síndrome Antifosfolipídico ($\lambda_{\text{SIB}} = 281.9$), LES ($\lambda_{\text{SIB}} = 195.3$), SS ($\lambda_{\text{SIB}} = 31.2$), AR ($\lambda_{\text{SIB}} = 23.8$), ETAI ($\lambda_{\text{SIB}} = 15.6$), así como todas las EAls tenidas en cuenta como rasgo ($\lambda_{\text{SIB}} = 17.5$).

Discusión: Estos resultados indican que las EAls se agregan entre familias con SS, sugiriendo un origen común entre ellas. La elección y el estudio de fenotipos clínicamente relevantes representa una nueva aproximación a la medicina personalizada en autoinmunidad.

Palabras Clave: Síndrome de Sjögren, agregación familiar, poliautoinmunidad, fenotipos extremos, medicina personalizada.

Términos DeCS: Síndrome de Sjögren, autoinmunidad, fenotipo.

AGGREGATION OF AUTOIMMUNITY IN EXTREME SJÖGREN'S SYNDROME FAMILIES: A STEP CLOSER TO PERSONALIZED MEDICINE

ABSTRACT

Background: The study of extreme phenotypes has been proposed for analysis of several complex traits. Nevertheless, information about this topic in autoimmune diseases (ADs) is scarce.

Objective: To investigate aggregation of autoimmunity among first-degree relatives (FDR) of probands with Sjögren's syndrome (SS) disclosing polyautoimmunity (i.e., the presence of two or more ADs in a single patient), and familial autoimmunity (i.e., relatives from a nuclear family with diverse ADs).

Methods: This was a cross-sectional family study in which 14 families of women classified as having SS (by AECG criteria) were enrolled to investigate the presence of ADs. A genetic analysis that included recurrent risk ratios was performed. Familial aggregation (λ_R) was calculated for FDR (parent/offspring and sibling/sibling pairs) using the formula $\lambda_R = K_{\text{Relative}}/K$, where K_{Relative} was the prevalence for a specific degree of relatedness in the sample, and K was the mean reported prevalence of an AD in the population.

Results: Fourteen pedigrees were analyzed (median size 7.5, IQR 4). A total of 112 individuals were retrieved (14 probands with SS, and 98 FDR). The mean age was 51.7 ± 12.9 years. Twenty two individuals of FDR had at least one AD (28.2%). The prevalence of polyautoimmunity was 93% and 6.4% in SS probands and FDR, respectively. The most frequent ADs registered among the SS probands' FDR were autoimmune thyroid disease (AITD, Hashimoto), rheumatoid arthritis (RA), and systemic lupus erythematosus (SLE). Values supporting familial aggregation ($\lambda_R > 1.0$) were observed. Familial aggregation of Idiopathic thrombocytopenic purpura ($\lambda_{\text{SIB}} = 1,562.5$), Granulomatosis with polyangiitis ($\lambda_{\text{SIB}} = 520.8$), Antyphospholipid syndrome ($\lambda_{\text{SIB}} = 281.9$), SLE ($\lambda_{\text{SIB}} = 195.3$), SS ($\lambda_{\text{SIB}} = 31.2$), RA ($\lambda_{\text{SIB}} = 23.8$), AITD ($\lambda_{\text{SIB}} = 15.6$), and all ADs taken together as a trait ($\lambda_{\text{SIB}} = 17.5$), was clearly observed in extreme families of probands with SS.

Conclusion: These results indicate that ADs cluster within families with SS and suggest a common background. The selection and the study of extreme, clinically relevant phenotypes represents a novel approach for personalized medicine in autoimmunity.

Keywords: Sjögren's syndrome, familial aggregation, polyautoimmunity, extreme phenotypes, personalized medicine.

MeSH Terms: "Sjogren's Syndrome"[Mesh], "Family"[Mesh], "Phenotype"[Mesh], "Individualized Medicine".

AGREGACIÓN DE AUTOINMUNIDAD EN FAMILIAS EXTREMAS CON SÍNDROME DE SJÖGREN: UNA APROXIMACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	
1.1 Generalidades	10
1.2 Problema	11
1.3 Justificación	12
2. Pregunta de investigación	13
3. Marco teórico	
3.1 La tautología autoinmune	13
3.2 Agregación familiar en autoinmunidad	14
3.3 Síndrome de Sjögren	15
3.4 Fenotipos extremos	16
3.5 Medicina personalizada	17
4. Propósito	18
5. Objetivo	
5.1 Objetivo general	18
5.2 Objetivos específicos	18
6. Metodología	
6.1 Diseño	18
6.2 Hipótesis	19
6.3 Población y muestra	19
6.4 Criterios de inclusión, exclusión y retiro	
6.4.1 Probandos	20
6.4.2 Familiares en primer grado	20
6.5 Fuentes de información y técnicas de recolección	21
6.6 Variables	

6.6.1 Sociodemográficas	23
6.6.2 Clínicas	23
6.6.3 Paraclínicas	23
6.7 Calidad del dato y control de sesgos	24
6.8 Plan de análisis	
6.8.1 Análisis univariado	25
6.8.2 Análisis genético	26
6.9 Aspectos éticos	26
7. Resultados	
7.1 Probandos con Síndrome de Sjögren	27
Tabla 1. Características de las familias de probandos con Síndrome de Sjögren	
Tabla 2. Características clínicas, histológicas e inmunológicas de probandos con Síndrome de Sjögren	
Figura 1. Edad actual, edad de inicio y duración de la enfermedad en probandos con Síndrome de Sjögren	
7.2 Diversas enfermedades autoinmunes en familiares en primer grado de probandos con Síndrome de Sjögren	31
Tabla 3. Enfermedades autoinmunes en familiares en primer grado de probandos con Síndrome de Sjögren	
Tabla 4. Estadística general de Pedigrees con probandos con Síndrome de Sjögren	
7.3 Agregación familiar en probandos con Síndrome de Sjögren	34
Tabla 5. Prevalencia de enfermedades autoinmunes en familiares en primer grado de pacientes con Síndrome de Sjögren	
Tabla 6. Agregación familiar (λ_R) de enfermedades autoinmunes en familias extremas con Síndrome de Sjögren	
8. Discusión	
8.1 Agregación de autoinmunidad en familias con Síndrome de Sjögren	37
8.2 Poliautoinmunidad en Síndrome de Sjögren	37
8.3 Anticipación en familiares en primer grado de probandos con Síndrome de Sjögren	38

8.4 Utilidad del estudio de fenotipos extremos	38
8.5 Medicina personalizada en autoinmunidad	39
9. Conclusiones	39
10. Bibliografía	41
11. Anexos	
11.1 Manual de codificación de variables	60
11.2 Formato de antecedentes (individuos sanos y afectados)	
11.3 Formato según enfermedad autoinmune	
11.4 Comité de ética	
11.5 Consentimiento informado	
11.6 Apéndice 1. Enfermedades autoinmunes investigadas en probandos y familiares de primer grado	63
11.7 Figura 2. Pedigrees de familias extremas con Síndrome de Sjögren	64
11.8 Figura 3. Subfenotipos en autoinmunidad y medicina P6	66
11.9 Sjögren's syndrome. In: Autoimmunity, from bench to bedside	

AGREGACIÓN DE AUTOINMUNIDAD EN FAMILIAS EXTREMAS CON SÍNDROME DE SJÖGREN: UNA APROXIMACIÓN A LA MEDICINA PERSONALIZADA

1. Introducción

1.1 Generalidades

Las enfermedades autoinmunes (EAls) son síndromes clínicos caracterizados por la pérdida de la tolerancia inmunológica, lo cual condiciona una respuesta celular y/o humoral anormal (en ausencia de una causa conocida) con un daño tisular secundario (1). Representan un amplio espectro de entidades que pueden comprometer uno (órgano específicas) o varios órganos (sistémicas), con un impacto considerable en la calidad de vida de los afectados (1). A pesar de que su etiología no es totalmente conocida, múltiples aproximaciones han demostrado que son rasgos complejos, es decir multifactoriales. Factores genéticos y epigenéticos interaccionan en individuos susceptibles con múltiples factores estocásticos medioambientales (internos y externos), manifestándose con el inicio del fenómeno autoinmune (p.ej., producción de auto anticuerpos y citoquinas) que precede a la primera manifestación clínica de una entidad en particular (2,3).

Múltiples genes polimórficos confieren susceptibilidad o protección a desarrollar EAls. El estudio de la ancestría, concordancia en gemelos monocigotos y la agregación familiar de las EAls soportan un componente genético de estas patologías. La ecología autoinmune representa una gran variedad de factores medioambientales que inician y perpetúan una respuesta autoinmune. Así, por ejemplo, los rayos ultravioleta o el tabaquismo han sido asociados con el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR), respectivamente. El caso más evidente es el del gluten, el cual es desencadenante de enfermedad celíaca en individuos genéticamente susceptibles. Agentes infecciosos tales como el virus del Epstein-Barr y el citomegalovirus han sido asociados con el riesgo a desarrollar varias EAls, mientras que la infección con el virus de la Hepatitis B parece ser protectora (4,5).

La respuesta autoinmune se puede evidenciar a través de la presencia de auto anticuerpos en suero (p.ej., anticuerpos antinucleares, anti-DNA, factor reumatoide), especialmente en EAls sistémicas como el LES y la AR. La respuesta celular anormal puede ser evaluada a través de la medición de niveles de citoquinas proinflamatorias (p.ej., factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y 6) o los cambios histopatológicos en EAls órgano específicas como la tiroiditis autoinmune (infiltrado linfocítico). Estos cambios fisiopatológicos pueden durar incluso una década (6), lo cual corresponde a la fase preclínica en la historia naturales de estas entidades. Una vez cruzado el horizonte clínico, se presentan un espectro heterogéneo de síntomas y signos que son compartidos por múltiples

EAls. La edad de inicio representa la compleja interacción entre los factores predisponentes (genéticos y ambientales), evidenciando una mayor carga genética en rasgos con edades tempranas de presentación (p.ej., diabetes tipo 1) y un impacto medio ambiental preponderante en EAls de inicio tardío (p.ej., síndrome de Sjögren) (7).

El síndrome de Sjögren (SS) es una epitelitis autoinmune que afecta las glándulas exocrinas, principalmente las lagrimales y salivares, con un compromiso funcional secundario que se manifiesta clínicamente con síntomas secos en múltiples dominios (8–11). Diversos factores genéticos (p.ej., HLA DR3), epigenéticos y medio ambientales (p.ej., infecciones virales) condicionan una respuesta humoral (p.ej., anticuerpos antinucleares, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, factor reumatoide) y celular (infiltrado linfoplasmocitario en glándulas salivares) anormal que garantiza la expresión clínica de la enfermedad. El SS es una enfermedad sistémica, que puede presentarse con diversas manifestaciones extra-glandulares (p.ej., fatiga, artralgias, mialgias) (12–14).

Aunque las EAls son condiciones heterogéneas, comparten diversas características en común, sugiriendo mecanismos fisiopatológicos similares. La tautología autoinmune reúne 10 argumentos que sustentan esta teoría, los cuales incluyen la poliautoinmunidad (presencia de dos o más fenotipos bien definidos de EAI en el mismo paciente) y la agregación familiar (presencia de diversas EAls en individuos de una misma familia nuclear). Estas dos características son la mejor evidencia de que los rasgos autoinmunes comparten mecanismos inmunogenéticos en común (15–17).

1.2 Problema

A diferencia de otras entidades con un patrón de herencia bien conocido (p.ej., Mendeliano), las EAls no tienen una herencia completamente establecida debido a su naturaleza multifactorial (rasgos poligénicos) (18). La contribución genética en las EAls está evidenciada por las altas tasas de concordancia (entre 15% y 60%), así como los altos coeficientes de agregación o riesgos relativos recurrentes (λ_R) (19). Diferentes estudios han demostrado que varias EAls pueden agregarse entre familias. Esto incluye dos formas de agregación, teniendo en cuenta si se presenta la misma EAI (enfermedad autoinmune familiar) o diversas EAls (autoinmunidad familiar) en una familia nuclear (20,21). Aunque el SS ha sido descrito en asociación con una amplia variedad de EAls, incluyendo la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI), AR y LES (22–25), la agregación entre familias con SS ha sido parcialmente evaluada (26,27).

El estudio de fenotipos extremos ha sido propuesto para el análisis de diversas enfermedades complejas (p.ej., neoplasias, infecciones) (28–33). Sin embargo, la información en autoinmunidad es escasa (34). El análisis de fenotipos extremos con EAls representa una estrategia invaluable, la cual pone de manifiesto la

complejidad e interacción entre los mecanismos fisiopatológicos, la edad de inicio de estas entidades y la configuración de un subfenotipo único para cada patología. Varios estudios (35–61), especialmente en AR, han propuesto un sinnúmero de variables (p.ej., polimorfismos genéticos, auto anticuerpos, biomarcadores) como condicionantes de desenlaces clínicos particulares como la respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales y biológicos (1). Es por esto que el presente estudio busca mostrar la utilidad del estudio de familias con fenotipos extremos, y proponer un modelo que permita definir un amplio espectro de subfenotipos en autoinmunidad, enmarcado en un sistema de medicina personalizada.

1.3 Justificación

Las EAls son frecuentes. Su incidencia es de 90/100.000 habitantes por año y su prevalencia es cercana al 3% de la población (62). La mayoría de estas patologías afectan de manera desproporcionada a mujeres en edad fértil y de mayor productividad, y están dentro de las principales causas de muerte para este grupo de pacientes (1). Dado que son crónicas e incurables, su impacto social, morbilidad y mortalidad es alta. Son, por lo tanto, una prioridad en términos de salud pública.

El SS corresponde a la EAl sistémica más frecuente en la población general, con una prevalencia reportada entre el 0.1 y 4.8% (63). Aunque el síndrome seco es un motivo de consulta frecuente, el diagnóstico del SS es usualmente tardío (en promedio 8 años), lo cual explica que la mayoría de los pacientes consulten a diversos especialistas y se aumenten por tanto los costos en su atención. El SS es una entidad que compromete diversos dominios (epiteliales y no epiteliales) y que aumenta el riesgo de linfoproliferación (linfoma de células B). Dado el carácter crónico y complejo de los síntomas y signos, el SS tiene un afecto adverso sobre el estado físico, psicológico y social, es decir, afecta considerablemente la calidad de vida de los individuos que la padecen (64).

Gracias al avance en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos del SS y otras EAls, en la actualidad es posible la aplicación del modelo de medicina P6 (predicción, prevención, personalización y participación, teniendo en cuenta las características de la población estudiada y las características psicocognitivas de un individuo en particular). Por lo tanto, la identificación de los mecanismos comunes de las EAls mejorará nuestra comprensión de estas entidades, permitirá predecirlas, prevenirlas y descubrir nuevas opciones de tratamiento (18).

2. Pregunta de investigación

Primaria

¿Cómo se agregan las enfermedades autoinmunes en familias con fenotipos extremos con Síndrome de Sjögren?

Secundaria

¿Cuál es la importancia y aplicación del estudio de fenotipos extremos en autoinmunidad?

3. Marco teórico

3.1 La tautología autoinmune

Las EAls comparten signos clínicos y síntomas (subfenotipos), tienen mecanismos fisiopatológicos similares, al igual que diversos factores genéticos. Estas observaciones dieron lugar a la descripción de la tautología autoinmune. En retórica, tautología (del griego τавтоλογία, “decir lo mismo”) es una afirmación obvia. En la práctica médica científica, el síndrome de Sjögren podría ser considerado entonces la “diabetes autoinmune” de las glándulas salivares y lagrimales, y la esclerosis múltiple la “artritis reumatoide” del sistema nervioso central. En lógica, una tautología es una fórmula bien formada de un sistema de lógica proposicional que resulta verdadera para cualquier interpretación (15).

En autoinmunidad, la tautología autoinmune indica que una EAl es similar a una segunda y a una tercera, y así sucesivamente; y su fórmula es $V_{pq}=EAl_1 \sim EAl_2 \sim EAl_3$, en donde V_{pq} es el símbolo de la tautología. Las EAls no pueden ser idénticas, porque la célula diana y el órgano afectado pueden diferir, y los factores desencadenantes así como la edad de inicio pueden variar entre ellas y de un paciente a otro; sin embargo, los mecanismos de daño autoinmune son altamente compartidos entre ellas, incluyendo los factores que las predisponen. Afirmar que las EAl comparten un origen común, es considerado entonces una tautología (5).

Un paso posterior a la demostración de esta fórmula lógicamente válida es definir una nueva taxonomía basada en subfenotipos comunes y específicos que permita predecirlas y posiblemente prevenirlas, y así personalizar la atención de cada paciente y facilitar su participación en el cuidado y eventual cura de su enfermedad (17).

Los 10 argumentos que sustentan la tautología autoinmune son:

1. *Preponderancia femenina*: entre mayor sea la edad de inicio de una EAI, la proporción mujer hombre disminuye (15,16).
2. *Subfenotipos compartidos*: signos y síntomas similares para diversas EAIs (15,16).
3. *Severidad en función de la edad de inicio*: en algunas EAIs una edad temprana de presentación condiciona subfenotipos con desenlaces poco favorables (7,65).
4. *Factores genéticos comunes*: polimorfismos (HLA y no HLA) (15,16,66).
5. *Agentes medioambientales similares*: infecciones, tabaquismo, luz ultravioleta, hormonas, factores psicosociales, entre otras configuran la ecología autoinmune (4,15,16,67).
6. *Influencia de la ancestría en el curso clínico*: en algunas EAIs como LES la ancestría (p.ej., afroamericana y amerindia) aumentan la prevalencia de nefritis lúpica (16,68–75).
7. *Fisiopatología similar*: respuesta humoral (auto anticuerpos) y/o celular (p.ej., liberación de citoquinas proinflamatorias) anormal (15,16).
8. *Tratamiento similar*: uso de terapia biológica (p.ej., Rituximab) en varias EAIs con mejoría de desenlaces y remisión de la enfermedad (47,76–80).
9. *Agregación familiar*: presencia de la misma o de diferentes EAIs en la misma familia nuclear (17,21,27,81).
10. *Poliautoinmunidad*: diversos fenotipos bien definidos de EAI en el mismo individuo (17,25,82–84).

3.2 Agregación familiar en autoinmunidad

Una característica principal de las enfermedades complejas es que los individuos afectados tienden a agruparse en familias, fenómeno conocido como agregación familiar, también referido como riesgo de recurrencia (5). La agregación de un fenotipo es observada cuando este ocurre con mayor frecuencia en familiares de un individuo afectado que lo observado en la población en general. La autoinmunidad familiar es definida como la presencia de diversas EAIs en varios miembros de un núcleo familiar. A diferencia de la enfermedad autoinmune familiar, la cual corresponde a la presencia de una EAI específica en varios miembros de un núcleo familiar, la autoinmunidad familiar usa el término “enfermedad autoinmune” como un rasgo que abarca todas las patologías para las

cuales la evidencia sugiere un origen autoinmune. La autoinmunidad familiar es más frecuente que la enfermedad autoinmune familiar y representa el mejor modelo para el estudio de los principales genes de autoinmunidad (5,21).

En varias ocasiones se ha reportado la asociación de EAls en las familias de los pacientes, siendo la ETAI, la esclerosis sistémica, la AR y el LES las mas comúnmente reportadas en los familiares. No obstante, la esclerosis múltiple, la cirrosis biliar primaria, el síndrome antifosfolípido (SAF) y la enfermedad celíaca también han sido descritas (15,21).

3.3 Síndrome de Sjögren

El SS es una exocrinopatía autoinmune caracterizada por la resequedad de mucosas, principalmente oral y lacrimal, producto de un infiltrado linfocitario progresivo y benigno (85). Afecta principalmente a mujeres durante la cuarta y quinta década de la vida. Puede presentarse como entidad única o acompañar a cualquier EAI (poliautoinmunidad). La etiología es desconocida aunque distintos factores han sido involucrados, entre ellos factores genéticos, inmunológicos, infecciosos y hormonales (86). Las manifestaciones clínicas muestran un amplio espectro clínico que varía de una patología confinada a las glándulas exocrinas, a una enfermedad con gran variedad de manifestaciones sistémicas o extraglandulares. Algunos pacientes pueden aún desarrollar una gamopatía monoclonal o un linfoma de células B (63,87).

La poliautoinmunidad es un fenómeno frecuente en el SS. Entre las enfermedades más encontradas en los pacientes con SS están la ETAI, AR y el LES (88). Es importante señalar, que el principal síntoma articular del SS es la artralgia inflamatoria. La artritis, menos frecuente, suele ser intermitente, y compromete articulaciones de manos y rodillas principalmente. Una sinovitis persistente de metacarpofalángicas en un paciente con SS sugiere poliautoinmunidad con AR. Por lo general, el SS que acompaña a la AR es de aparición posterior y tardía a la artritis (varios años) (88). No obstante, en niños y en algunos adultos, la AR puede manifestarse en principio como SS. De otra parte, debe recordarse que no todo paciente con AR y síntomas secos tiene SS. Además de la AR puede este síndrome asociarse con LES. Debe recordarse que tanto el factor reumatoide (FR) como los anticuerpos antinucleares (AAN) pueden estar presentes en estas enfermedades, y que también pueden ser positivos en el SS. Aunque la presentación del SS en pacientes mayores de 70 años es similar a la presentación de la enfermedad en adultos menores, estos pacientes pueden presentar similitudes con el LES de presentación tardía. En efecto, la presencia de leucopenia, AAN positivos, artritis, fotosensibilidad y síntomas secos, puede hacer evocar ambos diagnósticos (89).

Los familiares en primer grado (FPG) de pacientes con SS tienen mayor riesgo de desarrollar una EAI, es decir presentan agregación. Las EAI que más frecuentemente se han descrito en familias con probandos con SS son ETAI, AR, LES, esclerodermia y esclerosis múltiple. Este fenómeno evidencia varios mecanismos fisiopatológicos compartidos entre las EAI, entre ellos factores genéticos y medioambientales. El estudio más importante hasta la fecha se llevó a cabo por Anaya *et al.*, (27) quien investigó la agregación de las EAI de los FPG de pacientes con SS a través de un estudio familiar de casos y controles. En este estudio, 101 familias de mujeres con SS y 124 familias de controles pareados sin EAI fueron analizados en búsqueda de autoinmunidad. En los casos, el 38% de los FPG tenía al menos una EAI, comparado con un 22% en las familias control (OR 2.2, IC 95% 1.2-3.9). Las EAI más frecuentemente registradas entre FPG fueron ETAI, LES y AR. Se observó agregación familiar de todas las EAI como rasgo ($\lambda_{SIB} = 1.59$).

3.4 Fenotipos extremos

Un fenotipo extremo es una expresión exagerada de una patología o un rasgo particular. El estudio de los fenotipos extremos se ha propuesto para el análisis de varios rasgos complejos en animales y seres humanos, con el fin de descubrir variantes raras y funcionales para las enfermedades multifactoriales comunes. Estos incluyen la evolución (selección natural), entomología (p.ej., el desarrollo de la *Drosophila melanogaster*), tumores malignos (p.ej., tumores digestivos, linfoma, cáncer de mama), infecciones (p.ej., virus de la inmunodeficiencia humana y rápida progresión a síndrome de inmunodeficiencia adquirida), la farmacogenética (p.ej., respuesta a medicamentos), enfermedades cardiovasculares (p.ej., obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia), trastornos endocrinos (p.ej., resistencia grave a la insulina), enfermedades neuropsiquiátricas, fibrosis quística (p.ej., infección por *Pseudomonas aeruginosa*), osteopetrosis, y trastornos hipertensivos de embarazo (28–33,90–109).

El análisis de estos fenotipos ha permitido el entendimiento de mecanismos fisiopatológicos subyacentes a entidades multifactoriales y representa una herramienta de gran utilidad para la evaluación de población en riesgo, así como un diagnóstico oportuno, evaluación del pronóstico y desarrollo de opciones terapéuticas por objetivos que permitan mejorar la morbilidad de los individuos afectados (90).

3.5 Medicina personalizada

La medicina ha sufrido muchos cambios y se ha enfrentado a diferentes desafíos en el transcurso de su historia (110). La medicina P0 es el amanecer de la medicina, que se caracteriza por el paternalismo y la poca, o ninguna, autonomía del paciente. Poco a poco hemos pasado de la medicina P0 a P3 y P4, modelos propuestos por Leroy Hood, un biólogo molecular y oncólogo, y se define como participativa, personalizada, predictiva y preventiva (111). Esta transición puede ser debida al cambio en el proceso de hacer el diagnóstico en sí: antes sólo existía el médico, el paciente y la enfermedad (es decir, un modelo tripartito), y había poca tecnología. Hoy en día la participación de la tecnología en la medicina ha aumentado de manera exponencial a un nivel sin precedentes. El diagnóstico se ha vuelto extremadamente complejo e interdisciplinario, y esto ha desafiado parcialmente el modelo paternalista. La medicina P5 fue el siguiente paso, recientemente propuesto por Gorini (112) y Pravettoni (113), así como por Ozdemir *et al.* (114) con la quinta "P" que representa las esfera psico-cognitiva, un aspecto fundamental del modelo que ha sido ignorado durante mucho tiempo. Greenhalgh (115) y Eysenbach (116) *et al.* incluyeron la sexta "P" al modelo previo. La novedad de la medicina P6 con respecto a la medicina P5 es la "medicina pública", la cual se encuentra basada en la población.

El estudio familiar ha permitido aplicar conceptos que involucra la medicina P6. En la actualidad, existen dos pilares en la predicción de las EAls. El primero, conocido como predicción genética, incluye el estudio de algunos genes de susceptibilidad y la ausencia de genes de protección. El segundo corresponde a la predicción inmunológica, es decir, la identificación de auto anticuerpos en sangre característicos de cada enfermedad en particular (p.ej., anticuerpos anti-CCP en AR). Estos pilares permiten identificar pacientes "en riesgo", en el contexto de la autoinmunidad familiar, ya que dichos individuos tienen una susceptibilidad genética y podrían estar expuestos a factores medioambientales similares a los de familiares ya afectados por estas patologías (117).

Por lo tanto, se debe tomar como punto de partida la información genética, inmunológica y familiar, para evaluar cada caso en particular con el objetivo de iniciar una serie de intervenciones terapéuticas (p.ej., medicamentos), así como hacer énfasis en algunas recomendaciones (p.ej., evitar exposición a ciertos factores ambientales), que permitan retrasar o evitar el momento en que se cruza el horizonte clínico y se hace manifiesta una de estas patologías (118).

En resumen, la medicina P6 comprende seis dominios que tienen como objetivo un enfoque personalizado, a través de la evaluación de una población en riesgo (predicción), intervención temprana (prevención), diagnóstico oportuno,

determinación de pronóstico, elección de tratamiento (personalización y participación), según el contexto (población) y las características psicocognitivas de cada individuo buscando la optimización de desenlaces en la práctica clínica.

4. Propósito

Demostrar las ventajas del estudio de agregación con fenotipos clínicamente relevantes en autoinmunidad y su aplicación en un modelo de medicina personalizada.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Determinar la agregación de autoinmunidad en familias con fenotipos extremos con Síndrome de Sjögren.

5.2 Objetivos específicos

- Analizar la magnitud de agregación de diversas EAls en familias nucleares con poliautoinmunidad y autoinmunidad familiar.
- Mostrar las ventajas del análisis de fenotipos extremos en autoinmunidad.
- Validar la presencia del fenómeno de anticipación en FPG de probandos con SS.
- Evaluar el impacto de un origen genético y/o medioambiental común en el desarrollo de diferentes fenotipos de autoinmunidad.
- Aplicar el modelo de medicina P6 en autoinmunidad.

6. Metodología

6.1 Diseño

El presente es un estudio descriptivo de tipo corte transversal.

6.2 Hipótesis

H_0 = La agregación de autoinmunidad en familias nucleares con SS es igual a la de familias con fenotipos extremos.

H_a = La agregación de autoinmunidad en familias nucleares con SS es diferente a la de familias con fenotipos extremos.

6.3 Población y muestra

Población

- Familias Colombianas con fenotipos extremos (poliautoinmunidad y autoinmunidad familiar).
- Familias recolectadas entre el 01 de Octubre de 2012 hasta el 30 de Septiembre de 2013.
- Ambos géneros y todos mayores de edad.
- Fuentes: instituciones participantes como el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) de la Universidad del Rosario, Riesgo de Fractura CAYRE IPS, PADOVA IPS y familias referidas por colegas.
- Origen de las familias: Bogotá (n = 24) y Medellín (n = 1).
- Ancestría: alta tasa de mezcla entre la Amerindios, Caucásicos y Africanos.
- Procedían de zona urbana.
- Tenían accesibilidad al sistema de salud a través del régimen contributivo.

Muestra

- Unidad de análisis: familia (probandos con SS y familiares en primer grado).
- Diseño muestral: corresponde a familias extremas con al menos un individuo afectado con SS.
- Marco muestral: familias extremas Colombianas recolectadas (Total = 25).
- Tamaño muestral (n = 14), que correspondían a aquellas familias con al menos un individuo afectado con SS.
- Todos los individuos afectados por SS fueron mujeres y se denominaron probandos.
- Origen de las familias: Bogotá (n = 13) y Medellín (n = 1).

6.4 Criterios de inclusión, exclusión y retiro

6.4.1 Probandos

Criterios de inclusión

- Individuos vivos.
- Fenotipos bien definidos de SS, teniendo en cuenta el cumplimiento de los criterios de clasificación del Grupo Americano Europeo (4 o más criterios, incluyendo seropositividad para anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y/o evidencia de infiltrado linfoplasmocitario en glándula salivar según la clasificación de Chisholm y Mason) (119).

Criterios de exclusión

- Antecedente de radioterapia de cabeza y cuello.
- Infección por virus de hepatitis C.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Antecedente de linfoma.
- Antecedente de Sarcoidosis.
- Evidencia de enfermedad de injerto contra huésped.
- Uso de fármacos anticolinérgicos.

Criterios de retiro

- Voluntad del paciente en continuar participando del estudio.

6.4.2 Familiares en primer grado

Criterios de inclusión

- Individuos afectados por EAI y sanos.
- Fenotipos bien definidos (cumplimiento de criterios de clasificación validados internacionalmente para cada EAI).
- Presencia de poliautoinmunidad.

- Evidencia de al menos 3 EAls bien definidas (autoinmunidad familiar) en la misma familia nuclear.

Criterios de exclusión

- Individuos fallecidos.

Criterios de retiro

- Voluntad del paciente en continuar participando del estudio.

6.5 Fuentes de información y técnicas de recolección

Fuentes de información primarias

- Evaluación clínica del probando y sus FPG a través de una entrevista dirigida.
- Examen físico enfocado a la(s) patología(s) sospechada(s).
- Aplicación de clinimetría a cada individuo afectado por una o varias EAls.
- Toma de muestra de sangre para medición de auto anticuerpos en probandos (AAN, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, FR, anti-Tiroperoxidasa, anti-Tiroglobulina, anti-Péptido cíclico citrulinado, anti-dsDNA, anti-Sm, anticoagulante lúpico, anti-cardiolipinas, anti- β 2 Glicoproteína I) según el fenotipo de cada individuo.
- Para los pacientes con antecedente de hipotiroidismo, se midieron anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) mediante ensayo inmunoenzimático.
- A todos los probandos con SS se les solicitó consentimiento para la realización de Biopsia de Glándula Salivar Menor (BGSM).

Fuentes de información secundarias

- Revisión de historias clínicas en búsqueda de antecedentes de EAl y de sus criterios de clasificación (clínicos y paraclínicos).

Técnicas de recolección

- Se utilizaron varios instrumentos para la recolección de datos en el presente estudio, los cuales fueron aplicados bajo la supervisión de los especialistas (reumatólogos y epidemiólogos) en el Centro de Estudios de Enfermedades Autoinmunes de la Universidad del Rosario durante el periodo previamente estipulado.
- El investigador principal recibió capacitación y retroalimentación continua por parte del grupo de investigación, con el fin de conocer los instrumentos de recolección de datos y resolver las inquietudes que se generaron antes y durante el proceso de evaluación de las familias.
- Durante la entrevista del probando y sus FPG se utilizó un cuestionario estandarizado que incluía variables sociodemográficas (afectados e individuos sanos), clínicas y de laboratorio (afectados), así como una lista de 19 EAls que fueron evaluadas sistemáticamente en cada miembro de la familia (ver anexos).
- Para toda EAl sospechada o confirmada se completó un formato específico de cada patología (SS, ETAI, AR, LES, SAF, vitiligo y poliangietis con granulomatosis), el cual incluía los aspectos clínicos, de laboratorio e histopatológicos relevantes para la verificación del cumplimiento de criterios de clasificación validados internacionalmente (ver anexos).
- El diagnóstico de una EAl específica se consideró fiable sólo si fue hecho por un médico certificado (reumatólogo, internista o endocrinólogo), y confirmada por la revisión retrospectiva de historias clínicas o durante la evaluación del paciente.
- El investigador principal lideró el contacto y la citación a cada uno de los miembros de las familias estudiadas. Así mismo, realizó seguimiento a cada individuo con el fin de completar la información clínica y paraclínica de cada uno.
- Fueron necesarias varias visitas para los probandos y en especial para los FPG con el fin de completar la información médica de cada individuo.
- Se utilizó el programa “Genetic Pedigree” (Progeny Software, 1996-2014 LLC) para construir los pedigrées de familias nucleares (probandos y FPG) teniendo en cuenta el fenotipo final (sano, afectado).

6.6 Variables

6.6.1 Sociodemográficas

- Género
- Edad
- Número de FPG
- Tamaño del pedigree
- Número de parejas (padres/hijos y hermanos/hermanas).

6.6.2 Clínicas

- Edad de inicio de la EAI
- Duración de la EAI
- EAI: SS, ETAI, AR, LES, SAF, vitiligo y poliangietis con granulomatosis (PG)
- Poliautoinmunidad
- Síndrome Autoinmune Múltiple (SAM)
- Estado de FPG: sanos, afectados

6.6.3 Paraclínicas

- AAN
- Anti-Ro/SSA
- Anti-La/SSB
- FR
- Anti-TPO
- Anti-Tg
- Anti-Péptido cíclico citrulinado (anti-CCP)
- Anti-dsDNA
- Anti-Sm
- Anticoagulante lúpico (AL)

- Anti-cardiolipinas (aCL IgG e IgM)
- Anti- β 2 Glicoproteína I (anti- β 2GPI IgG e IgM)
- BGSM

Ver manual de codificación de variables (anexos).

6.7 Calidad del dato y control de sesgos

Confiabilidad

- Los hallazgos clínicos fueron supervisados por cada uno de los especialistas (Reumatólogos) y los de laboratorio por el equipo encargado dentro del grupo de investigación.
- Los datos recolectados de cada uno de los individuos fueron almacenados en una base de datos segura.
- Se utilizó el programa SPSS (V9.05 for Windows, Chicago, IL) para el almacenamiento y análisis de los datos.

Auditoría de los datos

- Se realizaron tres revisiones independientes de los datos recolectados, a cargo de los miembros del grupo de investigación (Internistas, Reumatólogos, Epidemiólogos, Biólogos, y Estadísticos).
- Internistas-Reumatólogos: confirmación de cada uno de los fenotipos en autoinmunidad estudiados (revisión de criterios de clasificación).
- Epidemiólogos-Estadísticos: definición y codificación de variables tomando como referencia los registros físicos para cada miembro de las familias.
- Biólogos: construcción de los pedigrees y cálculo de riesgos relativos (λ_R).

Control de sesgos

Selección

- La unidad de análisis más plausible para el estudio de agregación de rasgos multifactoriales es sin duda la familia.
- No se tuvo en cuenta un proceso estadístico para el cálculo de la muestra (p.ej., muestreo aleatorio).

- Uno de los objetivos del presente estudio era demostrar las ventajas del estudio de fenotipos extremos, entre ellos, la validez de tamaños muestrales pequeños.

Información

- Utilización de instrumentos sensibles y específicos.
- Criterios de clasificación validados internacionalmente para cada una de las EAls investigadas.
- Clinimetría (AR y LES).
- Técnicas de laboratorio (según marcador).
- Encuestas completas, con preguntas pertinentes según el individuo evaluado.
- Búsqueda de prevalencias de cada EAl en población Latino Americana, o en poblaciones lo más comparables con la población Colombiana.
- Cálculo de riesgo recurrente relativo (λ_R) tomando como referencia una población putativa, con una prevalencia de 5/1000 para cada EAl y de 25/1000 para todas las EAls (62,120).

Confusión

- Se indagaron y se buscaron aquellas entidades que pudiesen compartir fenotipos particulares con las EAls (p.ej., infecciones y malignidad).
- Para los individuos con antecedente de hipotiroidismo, sólo se incluyeron en el análisis de agregación aquellos con demostración de títulos positivos de anticuerpos anti-tiroideos (anti-TPO y/o anti-Tg).
- Tampoco se tuvieron en cuenta en el análisis de agregación los pacientes con Lupus-like, dado que este subfenotipo es el resultado de hallazgos inmunológicos y fenotipos compartidos para diversas EAls (p.ej., AAN, artralgias, fotosensibilidad).

6.8 Plan de análisis

6.8.1 Análisis univariado

- Pruebas de normalidad (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk).

- Presentación de resultados según naturaleza de variables y pruebas de normalidad.
- Frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Media $\pm$ desviación estándar (DE) para variables cuantitativas con distribución normal.
- Mediana y rango intercuartil (RIQ) para variables cuantitativas con distribución no normal.

6.8.2 Análisis genético

- Cálculo de posibles parejas para cada núcleo familiar (padres/hijos e hermanos/hermanas).
- Determinación de la prevalencia de cada EAI en las familias estudiadas (K_{ss}).
- Elección de prevalencias comparables con nuestra población para cada EAI evidenciada en FPG de probandos con SS (K).
- Cálculo de agregación familiar (riesgo recurrente relativo) $\lambda_R = K_{ss}/K$, donde K corresponde a la prevalencia media reportada para cada EAI en la literatura (121).
- Cálculo de agregación familiar para todas las EAIs tenidas en cuenta como rasgo.
- Cálculo de agregación familiar para cada EAI, y para todas las EAIs como grupo en una población putativa.

6.9 Aspectos éticos

- El Comité de Ética de la Universidad del Rosario aprobó el presente estudio (ver anexo).
- Esta investigación, llevada a cabo de conformidad con la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, fue clasificada como investigación con riesgo mínimo (toma de muestra biológica y realización de BGSM).
- Cada individuo (probandos y FPG) fueron consentidos, mediante la lectura, explicación y posterior firma de un consentimiento informado. Este consentimiento pone de manifiesto la confidencialidad de los datos, así

como la finalidad y el manejo de toda la información recolectada durante el estudio (ver anexo).

- Dentro de los individuos estudiados no se encontraron grupos vulnerables.

7. Resultados

7.1 Probandos con Síndrome de Sjögren

En este estudio se analizaron 14 familias nucleares con probandos con SS. Todos los pacientes con SS eran mujeres. La mediana de edad fue de 49 años (RIQ 23). La edad media de inicio de síntomas y la duración de la enfermedad fue de 29 (RIQ 25) y de 14 (RIQ 14) años, respectivamente (Tabla 1, Figura 1). Todos los probandos tuvieron títulos positivos ($\geq 1/320$) para anticuerpos antinucleares. Noventa y dos por ciento de los probandos fueron positivos para anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB. El 78.5% tuvieron títulos positivos de factor reumatoide. Ochenta y dos por ciento fueron positivos para biopsia de glándulas salivales menores (según clasificación de Chisholm y Mason III y IV). Lo anterior garantizaba fenotipos muy bien definidos para la enfermedad, según los Criterios Americanos Europeos del 2002 y los nuevos criterios del Colegio Americano de Reumatología de 2012. Trece probandos tenían poliautoinmunidad (93%), siendo la AR (9/17, 53%) y el LES (5/17, 29.4%) las EAls más frecuentemente asociadas con SS (Tabla 2). Para el caso de poliautoinmunidad con AR, un tercio de los pacientes tenían títulos positivos para anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), los cuales tienen una especificidad superior al 97% para AR. La coexistencia entre SS y LES es frecuente, dado que ambas enfermedades comparten mecanismos fisiopatológicos en común, así como marcadores serológicos y biomarcadores. En 80% de estos pacientes se documentaron títulos positivos de anticuerpos anti DNA nativo (anti-dsDNA), los cuales tienen una especificidad cercana al 98% para LES. Lo anterior garantiza un fenotipo compatible con ambas entidades.

Tabla 1. Características de las familias de probandos con Síndrome de Sjögren.

Característica	n (%)
Total de pedigrees	14
Probandos con SS	14
Edad, años (Mediana, RIQ)	49, 23
Edad de inicio, años (Mediana, RIQ)	29, 25
Duración de la enfermedad, años (Mediana, RIQ)	14, 14
Número de FPG	98
Edad*, años (Media $\pm$ DE)	52.2 $\pm$ 13
Edad de inicio†, años (Mediana, RIQ)	38.5, 16.5
Género femenino en FPG	55 (56.1)
Individuos fallecidos	20 (17.8)
Familias con $\leq$ 5 FPG	2 (14.3)
Familias con 6-10 FPG	10 (71.4)
Familias con $\geq$ 11 FPG	2 (14.3)
Número de FPG con EAIs	
1 FPG (%)	10 (71.5)
2 FPG (%)	1 (7.1)
$\geq$ 3 FPG (%)	3 (21.4)
Número de EAIs en FPG	
1 EAI (%)	17 (17.3)
2 EAIs/Poliautoinmunidad (%)	2 (2)
$\geq$ 3 EAIs/SAM (%)	3 (3.1)
Número de EAIs en probandos	
SS (%)	1 (7.1)
SS y Poliautoinmunidad (%)	10 (71.4)
SS y SAM (%)	3 (21.4)

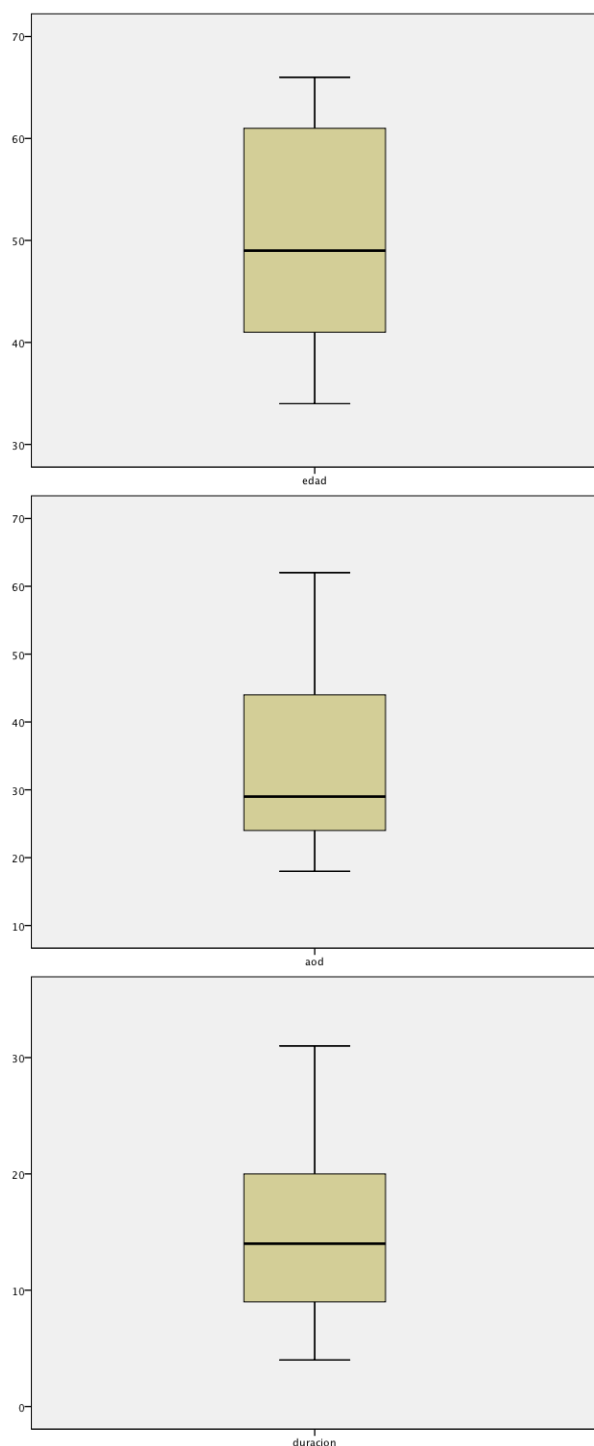
EAI: enfermedad autoinmune, FPG: familiares en primer grado, RIQ: rango intercuartil, DE: desviación estándar, SS: Síndrome de Sjögren. *Datos correspondientes a 78 FPG. †En 22 FPG con al menos 1 EAI.

Tabla 2. Características clínicas, histológicas e inmunológicas de probandos con Síndrome de Sjögren.

Prob.	Fenotipo	SS					ETAI		AR	LES		AL	SAF	
		AA N	anti- SSA	anti- SSB	FR	BGSM [*]	Anti- TPO	Anti- Tg	CC P	anti- dsDNA	anti- Sm		aC L	anti-β2GP I
1	SS, AR, LES	+	+	-	+	IV	NA	NA	ND	+	-	NA	NA	NA
2	SS, LES	+	+	+	-	I	-	-	NA	+	-	NA	NA	NA
3	SS, AR	+	ND	ND	+	IV	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA
4	SS, AR, LES	+	+	+	+	IV	NA	NA	+	-	+	NA	NA	NA
5	SS, AR	+	-	-	+	III	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA
6	SS, ETAI, AR, LES	+	+	-	+	ND	+	-	+	+	-	NA	NA	NA
7	SS	+	+	+	-	IV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	SS, ETAI	+	+	+	+	ND	+	+	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	SS, AR	+	+	+	+	ND	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA
10	SS, SAF	+	+	+	+	IV	NA	NA	NA	NA	NA	-	+	+
11	SS, AR	+	+	+	+	III	NA	NA	ND	NA	NA	NA	NA	NA
12	SS, AR	+	+	-	+	I	NA	NA	-	NA	NA	NA	NA	NA
13	SS, AR	+	+	-	+	III	NA	NA	+	NA	NA	NA	NA	NA
14	SS, LES	+	+	-	ND	III	NA	NA	NA	+	-	NA	NA	NA

CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, ETAI: enfermedad tiroidea autoimmune (Tiroiditis de Hashimoto), AAN: anticuerpos anti-nucleares, anti-dsDNA: anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anti-β2GP I: anticuerpos anti-beta2-glicoproteína-I, SAF: síndrome antifosfolípido, AL: anticoagulante lúpico, *BGSM: biopsia de glándula salivar menor (según clasificación de Chisholm y Mason), NA: no aplica, ND: no disponible, AR: artritis reumatoide, FR: factor reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, SS: syndrome de Sjögren, anti-TPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa, anti-Tg: anticuerpos anti-tiroglobulina.

Figura 1. Edad actual, edad de inicio y duración de la enfermedad en probandos con Síndrome de Sjögren



Representación gráfica de edad actual, edad de inicio y duración de la enfermedad en probandos con Síndrome de Sjögren.

7.2 Diversas enfermedades autoinmunes en familiares en primer grado de probandos con Síndrome de Sjögren

Se obtuvo un total de 98 FPG, de los cuales 78 estaban vivos y en condiciones de ser evaluados en el momento del estudio. Cincuenta y cinco eran mujeres (56.1%) y la edad media fue de 52.2 ± 13 años. La edad media de inicio de la enfermedad fue de 38.5 ± 16.5 años. Veintidós FPG tenía al menos una EAI (28.2%). De éstos, el 86.4% eran mujeres. Hubo 5 FPG en los cuales se evidenciaron más de una EAI, 2 presentaron poliautoinmunidad (6.4%) y 3 SAM (2.6%). La estructura familiar más frecuente corresponde a 6-10 FPG (10/14, 71.4%), seguido de familias nucleares con menos de 5 (2/14, 14.3%) y más de 11 individuos (2/14, 14.3%) (Tabla 1).

Se observaron un total de 9 EAls específicas en FPG. Las EAls más frecuentes en FPG fueron la Tiroiditis de Hashimoto (10/32, 31.3%), AR (8/32, 25%), y LES (3/32, 9.3%). De estos individuos, el 78% correspondían a mujeres. Otras EAls encontradas en estas familias nucleares fueron síndrome antifosfolipídico, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de sjogren, vitiligo, vasculitis (poliangeitis con granulomatosis) y psoriasis. Se encontró una prevalencia del 41% de rasgos autoinmunes en familiares en primer grado de probandos con síndrome de sjogren, y del 28.2% de al menos un familiar en primer grado afectado con una enfermedad autoinmune. Las EAls encontradas en probandos y FPG se muestran en la Tabla 3.

Con el fin de obtener la prevalencia de cada EAI, se calculó el tamaño medio de cada pedigree, así como el número total de parejas de parientes (es decir, padres/hijos, hermanos/hermanos). Estos análisis se limitaron a los FPG de los probandos. El tamaño medio de los pedigrees fue de 7.5 personas (RIQ 4) y el total de parejas 133 (Tabla 4). Cinco familias nucleares tenían ambos padres fallecidos y cinco al menos uno de ellos vivos (Figura 2).

Tabla 3. Enfermedades autoinmunes en familiares en primer grado de probandos con Síndrome de Sjögren.

EAI	En FPG de probandos con SS		
	n (%)	F	M
Tiroiditis de Hashimoto	10 (31.3%)	8	2
Artritis reumatoide	8 (25%)	7	1
Lupus eritematoso sistémico	3 (9.3%)	2	1
Síndrome antifosfolipídico	3 (9.3%)	2	1
Púrpura trombocitopénica idiopática	2 (6.2%)	2	0
Síndrome de Sjögren	2 (6.2%)	1	1
Vitiligo	2 (6.2%)	2	0
Granulomatosis con poliangiitis	1 (3.2%)	1	0
Psoriasis	1 (3.2%)	0	1
Total	32/78 (41%)*	25/78 (32.1%)	7/78 (9%)
No. de FPG con al menos 1 EAI	22/78 (28.2%)	19/78 (24.4%)	3/78 (3.8%)

EAI: enfermedad autoinmune, F: femenino, FPG: familiares en primer grado, M: masculino, SS: síndrome de Sjögren.*Cinco FPG tenían más de una EAI (dos tenían 2, dos tenían 3, y uno tenía 4).

Tabla 4. Estadística general de Pedigrees con probandos con Síndrome de Sjögren.

Descriptores	N
No. de pedigrees	14
Tamaño, mediana (RIQ)	7.5 (4)
(Mín, Máx)	(5, 12)
Parejas	
Padres/hijos	69
Hijos/hijos	64
Hermana/hermana	40
Hermano/ hermano	13
Hermano/hermana	26

RIQ: rango intercuartil.

7.3 Agregación familiar en probandos con Síndrome de Sjögren

Para cada par de parientes (padre/hijos, hermanos/hermanos) se calcularon las prevalencias de cada EAI, así como la de todas las EAls en conjunto. Se tuvo en cuenta las prevalencias previamente reportadas en la literatura. Se incluyó la prevalencia en población Latino Americana para el caso de AR (Tabla 5). Para las otras EAls se tuvieron en cuenta las prevalencias reportadas en población similar a la Latino Americana, es decir población mestiza, dado que la ancestría es un factor que influye en la presentación de las EAls. Estas prevalencias se utilizaron para calcular la agregación familiar de acuerdo a diferentes grados de parentesco. Además, se realizó el cálculo de λ_R teniendo en cuenta las prevalencias putativas elegidas [EAI individual ($K = 0.5\%$) y EAls como grupo ($K = 2.5\%$)], las cuales han sido utilizadas en estudios previos de agregación (Tabla 6).

Se observaron valores que apoyan la agregación familiar ($\lambda_R > 1.0$). Se observó la agregación en las familias extremas de probandos con SS de EAls como púrpura trombocitopénica idiopática ($\lambda_{SIB} = 1,562.5$), GP ($\lambda_{SIB} = 520.8$), LES ($\lambda_{SIB} = 195.3$), SS ($\lambda_{SIB} = 31.2$), AR ($\lambda_{SIB} = 23.8$), ETAI ($\lambda_{SIB} = 15.6$), al igual que todas las EAls tomadas como rasgo ($\lambda_{SIB} = 17.5$). A la fecha, estos cocientes de agregación han sido los más altos reportados en pacientes con EAls. Los valores de rasgos poco frecuentes como la púrpura trombocitopénica idiopática (prevalencia 0.001) y la granulomatosis con poliangitis (prevalencia 0.003) explican en cierta medida los niveles altos de agregación, sin embargo estos resultados ponen en manifiesto los mecanismos fisiopatológicos comunes para todas estas enfermedades. Lo anterior justifica el cálculo de coeficientes de agregación para todas las EAls en conjunto.

Tabla 5. Prevalencia de enfermedades autoinmunes en familiares en primer grado de pacientes con Síndrome de Sjögren.

EAI	K _{SS}			K Reportada [Población]	Ref.
	P/O (N)	SIB (N)	REL (N)		
ETAI	2.90 (2)	12.50 (8)	7.52 (10)	0.80 [USA/UK–Caucásicos]	(120)
SAF	0.00 (0)	4.69 (3)	2.26 (3)	0.008 [USA–Caucásicos]	(26)
GP	0.00 (0)	1.56 (1)	0.75 (1)	0.003 [USA–Caucásicos]	(134)
PTI	1.45 (1)	1.56 (1)	1.50 (2)	0.001 [USA–Caucásicos]	(135)
PSO	0.00 (0)	1.56 (1)	0.75 (1)	0.75 [USA–Caucásicos]	(136)
AR	1.45 (1)	10.94 (7)	6.02 (8)	0.46 [Brasil–Sur Americanos]	(137)
LES	0.00 (0)	4.69 (3)	2.26 (3)	0.024 [USA/UK–Caucásicos]	(120)
SS	0.00 (0)	3.13 (2)	1.50 (2)	0.10 [UK–Caucásicos]	(120,138)
VIT	0.00 (0)	3.13 (2)	1.50 (2)	0.40 [USA–Caucásicos]	(120,139)
Todas	5.80 (4)	43.75 (28)	24.06 (32)	2.50 [UK–Caucásicos]	(140)

AR: artritis reumatoide, EAI: enfermedad autoinmune, ETAI: enfermedad tiroidea autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto), GP: granulomatosis con poliangiitis, LES: lupus eritematoso sistémico, PSO: psoriasis, SAF: síndrome antifosfolípido, SS: síndrome de Sjögren, VIT: vitiligo. Los datos son representados en porcentajes. Se muestran las prevalencias según el grado de parentesco (parejas). P/O: padres/hijos, SIB: hermanos/hermanas, REL: familiares en primer grado. K_{SS}: prevalencia de EAI en la familia nuclear. K: prevalencia en la población general.

Tabla 6. Agregación familiar (λ_R) de enfermedades autoinmunes en familias extremas con Síndrome de Sjögren.

EAI	$\lambda_R = K_{SS}/K$			$\lambda_R = K_{SS}/K_p$		
	$\lambda_{P/O}$	λ_{SIB}	λ_{REL}	$\lambda_{P/O}$	λ_{SIB}	λ_{REL}
ETAI	3.62	15.63	9.40	5.80	25.00	15.04
SAF	NA	585.94	281.95	0.00	9.38	4.51
GP	NA	520.83	250.63	0.00	3.13	1.50
PTI	1449.28	1562.50	1503.76	2.90	3.13	3.01
PSO	NA	2.08	1.00	0.00	3.13	1.50
AR	3.15	23.78	13.08	2.90	21.88	12.03
LES	NA	195.31	93.98	0.00	9.38	4.51
SS	NA	31.25	15.04	0.00	6.25	3.01
VIT	NA	7.81	3.76	0.00	6.25	3.01
Todas*	2.32	17.50	9.62	2.32	17.50	9.62

AR: artritis reumatoide, EAI: enfermedad autoinmune, ETAI: enfermedad tiroidea autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto), GP: granulomatosis con poliangiitis, LES: lupus eritematoso sistémico, NA: no aplicable, PSO: psoriasis, SAF: síndrome antifosfolípido, SS: síndrome de Sjögren, VIT: vitiligo. K_{SS} : prevalencia de una EAI específica. K: prevalencia media reportada en la literatura, λ_R : riesgo relativo recurrente ($\lambda_R = K_{SS}/K$), donde R es una pareja específica (P/O: padres/hijos; SIB: hermanos/hermanos; REL: familiares en primer grado); el cálculo se realizó teniendo como numerador las prevalencias en familias extremas con SS (K_{SS}) y como denominador las prevalencias previamente reportadas en la literatura (K), así como las prevalencias de una población putativa (K_p). Estas últimas corresponden a 5/1000 individuos para cada rasgo individual y 25/1000 individuos para los rasgos autoinmunes como grupo.

8. Discusión

8.1 Agregación de autoinmunidad en familias con Síndrome de Sjögren

Aunque la tendencia de los anuncios a agregarse en las familias con SS es bien conocido, sólo unos pocos las publicaciones se ha evaluado la autoinmunidad familiar en FPG de probandos SS hasta la fecha (27,81,122–126). Bloch y Bunim (122) sugirieron primero un mecanismo inmunopatológico compartida para SS, SLE, esclerosis sistémica, y ETAI, así como una posible agregación familiar de estas enfermedades en pacientes con SS. Ellos describen las características clínicas e inmunológicas de 57 casos de las SS y algunas alteraciones inmunológicas entre FPG. Boling et al. (123), describieron un caso de anemia hemolítica autoinmune y ETAI en la hermana y la madre del individuo afectado, respectivamente. Estos datos sugieren que los factores genéticos (HLA y no HLA) contribuyen a la expresión de autoinmunidad en familias. Reveille, et al. (124) examinaron la presencia de EAIs en los familiares de 51 pacientes con SS. Al igual que en el presente estudio, se observó que la ETAI, AR y LES eran los rasgos autoinmunes más prevalentes entre FPG. La esclerosis múltiple y esclerosis sistémica también se registraron, aunque con menor frecuencia. Sin embargo, no se realizó un análisis de agregación. Moriuchi et al. (81) estudiaron las anormalidades serológicas, así como los haplotipos HLA en una familia japonesa de dos pacientes con SS asociados con otras EAIs. Dos miembros de la familia, la madre y sobrina de los probandos, habían sufrido de otras EAIs. El análisis de las presentes familias extremas indica que la ETAI fue la EAI más frecuente (31,3%), en familias con SS. Foster et al. (125) documentaron un patrón similar de agregación en 207 familiares de 42 casos índice con SS, lo que sugiere una predisposición genética común entre estas enfermedades.

Priori et al. (126) evaluaron los factores de riesgo potenciales para SS a través de un estudio de casos y controles multicéntrico. Se inscribieron 140 pacientes femeninos con SS y 109 controles y encontraron que una historia familiar positiva de EAI se asoció significativamente con SS. Los sujetos con un FPG con EAI mostraron un aumento de siete veces en el riesgo de SS en comparación con los controles (OR 7,4, IC 95%: 2,8 a 20,1) y la fuerza de esta asociación aumenta con el número de familiares afectados. Del mismo modo, el FPG de pacientes con SS tenían un mayor riesgo de EAI en comparación con los sujetos sin FPG afectados por SS.

8.2 Poliautoinmunidad en Síndrome de Sjögren

La poliautoinmunidad fue más frecuente en los probandos con SS de FPG (92,9% vs 6,4%) en el presente estudio. Amador-Patarroyo et al. (25) estudiaron una

cohorte de 410 pacientes bien caracterizados con SS y mostraron una prevalencia del 32,6% de poliautoinmunidad con la ETAI como la más frecuente (21,5%). La prevalencia de las EAIs sistémicas (p.ej., AR y LES), fue de alrededor del 8%. Lazarus et al. (127), describieron 13 EAIs asociados en una serie de 114 pacientes con SS. En total, 38 pacientes (33%) fueron diagnosticados con 1 EAI, 7 (6%) tuvieron 2, y 2 (2%) tenían 3. Una vez más, la enfermedad autoinmune más común fue ETAI (14%). Estos resultados muestran una importante asociación con un amplio espectro de las dos EAIs órgano-específicas y sistémicas en pacientes con SS. Por lo tanto, la agregación familiar y la poliautoinmunidad representan la mejor evidencia de la tautología autoinmune (15–17), que representa a los mecanismos comunes del fenómeno autoinmune.

8.3 Anticipación en familiares en primer grado de probandos con Síndrome de Sjögren

SS es una enfermedad de aparición tardía. La mediana de edad fue de 48 en los casos índice con SS (RIQ 23,8), lo cual es coherente con la literatura (9,63). Curiosamente, la edad de inicio de la enfermedad fue menor para los casos índice en comparación con FPG (29 y 38,5 años, respectivamente), lo que sugiere un efecto de anticipación y una carga genética importante en las familias extremas con la autoinmunidad. Giardino et al. (128) compararon las variaciones intergeneracionales del fenotipo clínico entre 30 pacientes afectados de síndrome autoinmune múltiple y sus familiares afectados de primer y segundo grado. La edad media de inicio de síntomas fue siempre significativamente mayor en la generación anterior que en los probandos para todas las enfermedades consideradas. Por lo tanto, es probable que una acumulación de alteraciones de estos genes de susceptibilidad, de generación en generación, podría ser responsable de la anticipación de la aparición de la enfermedad en la generación más joven. Con este sentido, las nuevas tecnologías de la secuenciación del exoma puede en el futuro cercano ayudar a desentrañar este fenómeno.

8.4 Utilidad del estudio de fenotipos extremos

La información sobre los fenotipos extremos en autoinmunidad es escasa. Xing et al. (104) investigaron el poder de genotipado selectivo (es decir, sólo se incluye a los individuos con fenotipos extremos) en los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) de caracteres cuantitativos como la AR. Estos resultados mostraron que el enfoque de determinación del genotipo selectivo es más adecuado para la detección de variantes comunes en los estudios basados en genes candidatos.

La recopilación sistemática de los fenotipos y su correlación con los datos moleculares ha sido propuesta como un método útil para avanzar en el estudio de la enfermedad. Aunque se están desarrollando algunas bases de datos de las

especies animales, el progreso en los seres humanos es lento, probablemente debido al origen multifactorial de muchas enfermedades humanas y para la complejidad de clasificar con precisión los fenotipos, entre otros factores. Un enfoque alternativo ha sido identificar y estudiar a los individuos o familias con fenotipos muy característicos, clínicamente informativos. Esta estrategia ha demostrado una mayor eficacia para identificar las características moleculares que subyacen a dichos fenotipos. Aunque esta estrategia ha permitido la identificación de los hechos biológicos relevantes con gran eficacia, a través del estudio de un número reducido de sujetos, y se ha propuesto como una metodología para el estudio de enfermedades humanas, su uso no se ha generalizado (90). En el presente estudio, la evaluación de una muestra pequeña de 14 genealogías tuvieron resultados comparables (p.ej., EAls más frecuentes entre FPG) para el análisis de la agregación anterior con un tamaño de muestra más grande (es decir, 101 núcleos familiares de probandos SS) (27).

8.5 Medicina personalizada en autoinmunidad

La medicina personalizada ha sido evaluada en ciertas EAls (principalmente AR y esclerosis múltiple) (35–61). La AR es una enfermedad que muestra una heterogeneidad considerable en todos estos aspectos, incluyendo la respuesta a la terapia. La eficacia de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se ha establecido de manera inequívoca. Por desgracia, una proporción considerable de los pacientes no logran alcanzar una respuesta adecuada y/o desarrollan toxicidad. Esta variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los individuos ha dado lugar a una extensa búsqueda de marcadores de pronóstico con el fin de personalizar y optimizar el tratamiento en los pacientes con AR (es decir, farmacogenética) (129). Recientemente, Burska et al. (130) analizó la información disponible en la actualidad con respecto a la AR respecto al diagnóstico, pronóstico y predicción de respuesta al tratamiento. Glocker et al. (131) hizo una amplia estrategia de investigación que permite la integración de múltiples esfuerzos de investigación en el estudio de la AR por los llamados enfoques de la biología de sistemas. Van den Broek et al. (132) analizaron diversos predictores (p.ej., marcadores clínicos y biomarcadores) de respuesta al tratamiento de la AR. Todos estos enfoques podrían conducir a la identificación de perfiles de riesgo que resultan en un nuevo paso hacia la medicina personalizada en la AR. Así, con la implementación del sistema de P6 toda persona deberá ser informada sobre el riesgo de enfermedad y debe participar en la toma de decisiones sobre su salud (133).

9. Conclusiones

El presente estudio muestra que las EAls se agregan entre familias, lo cual sugiere diversos mecanismos comunes para estas patologías. La utilidad de la selección y estudio de fenotipos extremos es una estrategia muy importante en

diversos campos de la Medicina. En el contexto de la autoinmunidad, rasgos como la poliautoinmunidad y la autoinmunidad familiar, son la mejor evidencia de la existencia de fenotipos extremos en enfermedades complejas. El fenómeno de anticipación evidencia el impacto del trasfondo genético en estas entidades y pone de manifiesto la complejidad de estos rasgos. La Figura 3 representa un modelo de ocho dominios, en los cuales diversos factores inmunogenéticos, exposiciones y clínicos influyen en el desarrollo de un subfenotipo único en autoinmunidad. Este modelo permite la identificación de la población en riesgo, de la predicción (genética e inmunológica), de un diagnóstico oportuno, de la estratificación del pronóstico, de la elección de una opción de tratamiento basada en objetivos, y por última la optimización de desenlaces. El muestreo de los individuos con fenotipos extremos (es decir, edad de presentación temprana, poliautoinmunidad y agregación familiar) puede enriquecer el estudio de variantes poco frecuentes y por lo tanto puede conducir a un aumento en el poder de los estudios, en comparación con un muestreo aleatorio.

10. Bibliografía

1. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Feb 27];6(8):468–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567251>
2. Sarmiento-Monroy J, Mantilla R, Rojas-Villarraga A, Anaya J. Sjögren's syndrome. In: Anaya J, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy R, Cervera R, editors. *Autoimmunity From Bench to Bedside*. Bogotá, Colombia; 2013. p. 475–517.
3. Agmon-Levin N, Lian Z, Shoenfeld Y. Explosion of autoimmune diseases and the mosaic of old and novel factors. *Cell Mol Immunol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 May [cited 2013 Apr 9];8(3):189–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358666>
4. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity--friends or foes? *Trends Immunol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2012 Oct 29];30(8):409–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643667>
5. Anaya J, Rojas-Villarraga A. *La tautología autoinmune*. Bogotá, Colombia; 2012.
6. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone M V, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Oct 16 [cited 2013 Mar 18];349(16):1526–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561795>
7. Amador-Patarroyo MJ, Rodriguez-Rodriguez A, Montoya-Ortiz G. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? *Autoimmune Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Apr 6];2012:251730. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3238350&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M-G, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Apr 6];11:93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23556533>
9. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ* [Internet]. 2012 Jan 14 [cited 2013 Mar 6];344(jun14 1):e3821. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e3821>

10. Ramos-Casals M, Tzioufas a G, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Mar [cited 2012 Aug 9];64(3):347–54. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755414&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Jun 28 [cited 2013 Mar 6];164(12):1275–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226160>
12. Ng W-F, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 May [cited 2013 Mar 6];49(5):844–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147445>
13. Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the America. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2005 Jun [cited 2013 Jun 4];4(5):276–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990074>
14. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* [Internet]. 2004 [cited 2013 Mar 6];366(9482):321–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039337>
15. Anaya J-M. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Mar 6];12(6):147. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3046506&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Anaya J-M. Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Sep 12 [cited 2013 Mar 30];11(11):781–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353402>
17. Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, García-Carrasco M. The autoimmune tautology: from polyautoimmunity and familial autoimmunity to the autoimmune genes. *Autoimmune Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Mar 25];2012:297193. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3362807&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Anaya J. Autoimmunity Reviews The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. Elsevier B.V.; 2014;13(4-5):423–6.

19. Wandstrat a, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol*. 2001 Sep;2(9):802–9.
20. 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(3):208–14.
21. Cardenas-Roldan J, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2013 Mar 18 [cited 2013 Mar 22];11(1):73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497011>
22. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Apr 6];12(3):363–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743033>
23. Bookman A a M. Overlap syndromes: exploring the genetic underpinnings. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Mar 6];36(9):1856–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738205>
24. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 Feb [cited 2012 Aug 9];36(4):246–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996579>
25. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun* [Internet]. 2012 Sep 30 [cited 2013 Apr 1];39(3):199–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749530>
26. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med*. 1984 Dec;101(6):748–56.
27. Anaya J-M, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2013 Mar 21];33(11):2227–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086607>
28. Barnett IJ, Lee S, Lin X. Detecting rare variant effects using extreme phenotype sampling in sequencing association studies. *Genet Epidemiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 May 24];37(2):142–51. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3601902&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

29. Li D, Lewinger JP, Gauderman WJ, Murcray CE, Conti D. Using extreme phenotype sampling to identify the rare causal variants of quantitative traits in association studies. *Genet Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 May 27];35(8):790–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21922541>
30. Ramayo-Caldas Y, Mach N, Esteve-Codina A, Corominas J, Castelló A, Ballester M, et al. Liver transcriptome profile in pigs with extreme phenotypes of intramuscular fatty acid composition. *BMC Genomics* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jun 2];13:547. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3478172&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Wilmot EG, Leggate M, Khan JN, Yates T, Gorely T, Bodicoat DH, et al. Type 2 diabetes mellitus and obesity in young adults: the extreme phenotype with early cardiovascular dysfunction. *Diabet Med* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Jul 7];31(7):794–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606573>
32. Gurdasani D, Iles L, Dillon DG, Young EH, Olson AD, Naranbhai V, et al. A systematic review of definitions of extreme phenotypes of HIV control and progression. *AIDS* [Internet]. 2014 Jan 14 [cited 2014 Jul 7];28(2):149–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3882304&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Gurwitz D, McLeod HL. Genome-wide studies in pharmacogenomics: harnessing the power of extreme phenotypes. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2013 Mar;14(4):337–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438876>
34. Alshekaili J, Reynolds G, Cook MC. De novo infantile primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Jul 7];19(13):1565–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20663842>
35. Julià A, Marsal S. The genetic architecture of rheumatoid arthritis: from susceptibility to clinical subphenotype associations. *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 14];13(6):720–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574521>
36. Chan AC, Behrens TW. Personalizing medicine for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Immunol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Jul

- 14];14(2):106–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334822>
37. Simsek I. Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis - do we have new tools for personalized medicine? Bull NYU Hosp Jt Dis [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 14];70(3):187–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259626>
 38. Fiehn C, Keyßer G, Lorenz H-M. [Personalized medicine in the choice of conventional immunosuppressants and disease modifying antirheumatic drugs]. Z Rheumatol [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Jul 14];72(1):27–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247868>
 39. Scherer HU, Burmester G-R, Häupl T. [Biomarkers and personalized medicine]. Z Rheumatol [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Jul 14];72(1):20–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223890>
 40. Feist E, Dörner T. [Personalized medicine for rheumatoid arthritis□: serological and clinical patient profiles to optimize B and T cell targeted therapy]. Z Rheumatol [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Jul 14];72(1):49–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223871>
 41. Bendtzen K. Anti-TNF- α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. Immunotherapy [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Jul 14];4(11):1167–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194366>
 42. Derfuss T. Personalized medicine in multiple sclerosis: hope or reality? BMC Med [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 14];10:116. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3523020&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 43. Keith MP, Edison JD, Gilliland WR. Progress toward personalized treatment of rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Jul 14];92(4):440–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910444>
 44. [Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine]. Ter Arkh [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 14];84(5):5–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22830204>
 45. Gremese E, Carletto A, Padovan M, Atzeni F, Raffeiner B, Giardina AR, et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 14];65(1):94–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22730143>

46. Lejbkowitz I, Caspi O, Miller A. Participatory medicine and patient empowerment towards personalized healthcare in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Jul 14];12(3):343–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364333>
47. Verweij CL, Vosslander S. New insight in the mechanism of action of rituximab: the interferon signature towards personalized medicine. *Discov Med* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Jul 14];12(64):229–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21955850>
48. Tak PP. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Jul 14];51(4):600–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3306168&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Correale J. Personalized treatment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Jul 14];11(6):523–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21842228>
50. Miossec P, Verweij CL, Klareskog L, Pitzalis C, Barton A, Lekkerkerker F, et al. Biomarkers and personalised medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Jul 14];70(10):1713–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784723>
51. Comabella M, Vandenbroeck K. Pharmacogenomics and multiple sclerosis: moving toward individualized medicine. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Jul 14];11(5):484–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701907>
52. Plenge RM, Bridges SL. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: miles to go before we sleep. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Jul 14];63(3):590–3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4036067&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Verweij CL. Pharmacogenetics: Anti-TNF therapy in RA--towards personalized medicine? *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Jul 14];7(3):136–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304506>
54. Isaacs JD, Ferraccioli G. The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jul 14];70(1):4–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068091>

55. Littman BH. Tocilizumab and missed personalized medicine opportunities for patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 May [cited 2014 Jul 14];60(5):1565–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404928>
56. Vosslander S, van Baarsen LGM, Verweij CL. Pharmacogenomics of IFN-beta in multiple sclerosis: towards a personalized medicine approach. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Jul 14];10(1):97–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102719>
57. Martinez-Forero I, Pelaez A, Villoslada P. Pharmacogenomics of multiple sclerosis: in search for a personalized therapy. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008 Dec [cited 2014 Jul 14];9(17):3053–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19006478>
58. Miller A, Avidan N, Tzunz-Henig N, Glass-Marmor L, Lejbkowitz I, Pinter RY, et al. Translation towards personalized medicine in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2014 Jul 14];274(1-2):68–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789804>
59. Bridges SL. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: hopes and challenges. *Bull NYU Hosp Jt Dis* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Jul 14];65(3):174–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922665>
60. Taniguchi A, Urano W, Tanaka E, Kamatani N. [Pharmacogenomics of antirheumatic drugs and personalized medicine for rheumatoid arthritis]. *Nihon Rinsho* [Internet]. 2007 Feb [cited 2014 Jul 14];65(2):371–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302286>
61. Ranganathan P, McLeod HL. Methotrexate pharmacogenetics: the first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 May [cited 2014 Jul 14];54(5):1366–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645965>
62. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2003 May [cited 2014 Jul 5];2(3):119–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848952>
63. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010 Mar [cited 2012 Aug 12];9(5):A305–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903539>
64. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ*. 2012 Jan;344(jun14 1):e3821.

65. Sarmiento-Monroy J, Amaya-Amaya J, Molano-Gonzalez N, Mantilla R, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Does age at onset of Sjogren's Syndrome influence the course and severity of the disease? *Ann Rheum Dis*. 2013;
66. Castiblanco J, Arcos-Burgos M, Anaya J-M. What is next after the genes for autoimmunity? *BMC Med* [Internet]. *BMC Medicine*; 2013 Jan [cited 2014 Jul 21];11(11):197. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3765994&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
67. Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases--2008. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2008 Jan;10(1):13–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300564>
68. SIEGEL M, REILLY EB, LEE SL, FUERST HT, SEELENFREUND M. EPIDEMIOLOGY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: TIME TREND AND RACIAL DIFFERENCES. *Am J Public Health Nations Health* [Internet]. 1964 Jan [cited 2014 Jul 21];54:33–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1254629&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton K V, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *LUpus in MInority populations: NAture vs. Nurture*. *Lupus* [Internet]. 1999 Jan [cited 2014 Jul 21];8(3):197–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10342712>
70. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1993 Mar [cited 2014 Jul 12];72(2):113–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479324>
71. Pons-Estel B a, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2004 Jan [cited 2013 Mar 8];83(1):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747764>
72. González LA, Toloza SMA, McGwin G, Alarcón GS. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes.

Lupus [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Jul 21];22(12):1214–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24097993>

73. Seldin MF, Qi L, Scherbarth HR, Tian C, Ransom M, Silva G, et al. Amerindian ancestry in Argentina is associated with increased risk for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Jul 21];9(4):389–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18401351>
74. Sanchez E, Webb RD, Rasmussen A, Kelly JA, Riba L, Kaufman KM, et al. Genetically determined Amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Jul 21];62(12):3722–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3078084&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Sánchez E, Rasmussen A, Riba L, Acevedo-Vasquez E, Kelly JA, Langefeld CD, et al. Impact of genetic ancestry and sociodemographic status on the clinical expression of systemic lupus erythematosus in American Indian-European populations. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Jul 21];64(11):3687–94. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3485439&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
76. Meijer JM, Pijpe J, Vissink A, Kallenberg CGM, Bootsma H. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2013 Apr 9];68(2):284–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139205>
77. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Apr [cited 2013 Apr 9];62(4):960–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131246>
78. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Dec [cited 2013 Jun 8];24(12):3717–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617257>
79. Dinh H V, McCormack C, Hall S, Prince HM. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 May 21];56(1):148–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097377>

80. Hughes G. Rituximab in lupus and beyond: the state of the art. *Lupus* [Internet]. 2009 Jun [cited 2013 Jun 7];18(7):639–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433465>
81. Moriuchi J, Ichikawa Y, Takaya M, Shimizu H, Uchiyama M, Sato K, et al. Familial Sjögren's syndrome in the Japanese: immunogenetic and serological studies. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2014 Jul 7];4(3):237–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3769241>
82. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya J-M. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis* [Internet]. Rojas-Villarraga, A., Center for Autoimmune Diseases Research (CREA), School of Medicine and Health Sciences, Universidad Del Rosario, Bogota, Colombia; 2012 Jan [cited 2013 Mar 6];2012(1):254319. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364535334>
83. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2013 Jun 19 [cited 2013 Jul 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791632>
84. Anaya J-M, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy R a, Gómez-Puerta J, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2012 Dec 31 [cited 2013 Apr 1];43(3):256–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648455>
85. Fox RI, Michelson P, Casiano C a, Hayashi J, Stern M. Sjögren's syndrome. *Clin Dermatol* [Internet]. 2000 Sep [cited 2013 Mar 6];18(5):589–600. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X00001358>
86. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya J-M. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 Feb [cited 2012 Aug 12];11(4):281–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001416>
87. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. [Primary Sjögren syndrome]. *Praxis (Bern 1994)* [Internet]. 2012 Nov 28;101(24):1565–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504381>
88. Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am*

[Internet]. 2008 Nov [cited 2013 Jun 4];34(4):935–47, viii–ix. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984413>

89. Andonopoulos AP, Skopouli FN, Dimou GS, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* [Internet]. 1990 Feb [cited 2013 Jun 4];17(2):201–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2319519>
90. Pérez-Gracia JL, Gúrpide A, Ruiz-Ilundain MG, Alfaro Alegría C, Colomer R, García-Foncillas J, et al. Selection of extreme phenotypes: the role of clinical observation in translational research. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jul 7];12(3):174–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2997959&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
91. Wang K, Li W-D, Zhang CK, Wang Z, Glessner JT, Grant SF a, et al. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Jul 7];6(4):e18939. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3084240&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
92. Chen C, Ai H, Ren J, Li W, Li P, Qiao R, et al. A global view of porcine transcriptome in three tissues from a full-sib pair with extreme phenotypes in growth and fat deposition by paired-end RNA sequencing. *BMC Genomics* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Jun 24];12(1):448. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3188532&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
93. Hössjer O. Combined association and linkage analysis for general pedigrees and genetic models. *Stat Appl Genet Mol Biol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 Jul 7];4(1):Article11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16646828>
94. Rotger M, Dalmau J, Rauch A, McLaren P, Bosinger SE, Martinez R, et al. Comparative transcriptomics of extreme phenotypes of human HIV-1 infection and SIV infection in sooty mangabey and rhesus macaque. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Jul 7];121(6):2391–400. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3104754&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
95. Huang BE, Lin DY. Efficient association mapping of quantitative trait loci with selective genotyping. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Jul 7];80(3):567–76. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1821103&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

96. Morton R, Howarth JM. Estimation of breeding values using selected pedigree records. *Biometrics* [Internet]. 2005 Jun [cited 2014 Jul 7];61(2):422–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16011688>
97. Emond MJ, Louie T, Emerson J, Zhao W, Mathias R a, Knowles MR, et al. Exome sequencing of extreme phenotypes identifies DCTN4 as a modifier of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Nat Genet* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Aug [cited 2014 Jun 11];44(8):886–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3702264&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
98. Fahmi S, Yang C, Esmail S, Hobbs HH, Cohen JC. Functional characterization of genetic variants in NPC1L1 supports the sequencing extremes strategy to identify complex trait genes. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2008 Jul 15 [cited 2014 Jun 4];17(14):2101–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2441721&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
99. Le Clerc S, Limou S, Coulonges C, Carpentier W, Dina C, Taing L, et al. Genomewide association study of a rapid progression cohort identifies new susceptibility alleles for AIDS (ANRS Genomewide Association Study 03). *J Infect Dis* [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2014 Jul 7];200(8):1194–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19754311>
100. Fan R, Huang C-H, Lo S-H, Zheng T, Ionita-Laza I. Identifying rare disease variants in the Genetic Analysis Workshop 17 simulated data: a comparison of several statistical approaches. *BMC Proc* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Jul 7];5(Suppl 9 Genetic Analysis Workshop 17: Unraveling Human Exome DataS Ghosh, H Bickeboller, J Bailey, JE Bailey-Wilson, R Cantor, W Daw, AL DeStefano, CD Engelman, A Hinrichs, J Houwing-Duistermaat, IR Konig, J Kent Jr., N Pankratz, A Paterson, E Pugh, Y Sun):S17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3287851&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
101. Zheng G, Jinfeng X, Yuan A, Colin OW. Impact on modes of inheritance and relative risks of using extreme sampling when designing genetic association studies. *Ann Hum Genet* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 7];77(1):80–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3535545&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

102. O'Rahilly S. Insights into obesity and insulin resistance from the study of extreme human phenotypes. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2002 Oct;147(4):435–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12370103>
103. Shi G, Rao DC. Optimum designs for next-generation sequencing to discover rare variants for common complex disease. *Genet Epidemiol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Jul 7];35(6):572–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3596871&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
104. Xing C, Xing G. Power of selective genotyping in genome-wide association studies of quantitative traits. *BMC Proc* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Jul 7];3 Suppl 7:S23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2795920&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
105. Olson AD, Guiguet M, Zangerle R, Gill J, Perez-Hoyos S, Lodi S, et al. Evaluation of Rapid Progressors in HIV Infection as an Extreme Phenotype. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014 May 27 [cited 2014 Jul 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872130>
106. Ponz-Sarvisé M, Castañón E, Panizo-Santos A, Redrado M, López I, Rosell D, et al. Differential tumor expression of inhibitor of differentiation-1 in prostate cancer patients with extreme clinical phenotypes and prognostic implications. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2014 Apr [cited 2014 Jul 7];12(2):87–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129125>
107. Stears A, O'Rahilly S, Semple RK, Savage DB. Metabolic insights from extreme human insulin resistance phenotypes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 May 23];26(2):145–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498245>
108. Rovelet-Lecrux A, Legallic S, Wallon D, Flaman J-M, Martinaud O, Bombois S, et al. A genome-wide study reveals rare CNVs exclusive to extreme phenotypes of Alzheimer disease. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Jul 7];20(6):613–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3355247&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
109. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 May 20 [cited 2014 Jul 14];63(19):1935–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632267>

110. Bragazzi NL. From P0 to P6 medicine, a model of highly participatory, narrative, interactive, and “augmented” medicine: some considerations on Salvatore Iaconesi’s clinical story. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 14];7:353–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3640773&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
111. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2014 Jul 14];8(3):184–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364692>
112. Gorini A, Pravettoni G. P5 medicine: a plus for a personalized approach to oncology. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Jul 14];8(7):444. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629214>
113. Pravettoni G, Gorini A. A P5 cancer medicine approach: why personalized medicine cannot ignore psychology. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Jul 14];17(4):594–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679280>
114. Ozdemir V, Knoppers BM. One size does not fit all: toward “upstream ethics”? *Am J Bioeth* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Jul 14];10(6):42–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526970>
115. Greenhalgh T, Hinder S, Stramer K, Bratan T, Russell J. Adoption, non-adoption, and abandonment of a personal electronic health record: case study of HealthSpace. *BMJ* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Jul 14];341:c5814. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2982892&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
116. Eysenbach G, Powell J, Englesakis M, Rizo C, Stern A. Health related virtual communities and electronic support groups: systematic review of the effects of online peer to peer interactions. *BMJ* [Internet]. 2004 May 15 [cited 2014 Jul 14];328(7449):1166. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=411092&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
117. Shoenfeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases--2008. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):13–9.
118. Tobón GJ, Pers J-O, Cañas CA, Rojas-Villarraga A, Youinou P, Anaya J-M. Are autoimmune diseases predictable? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012 Feb

[cited 2014 Jul 28];11(4):259–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001417>

119. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2013 Mar 6];61(6):554–8. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.61.6.554>
120. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. SHORT ANALYTICAL REVIEW Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. 1997;84(3):223–43.
121. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. III. The effect of marker polymorphism on analysis of affected relative pairs. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1990 Feb [cited 2014 Jul 5];46(2):242–53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1684966&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
122. BLOCH KJ, BUNIM JJ. SJOEGREN'S SYNDROME AND ITS RELATION TO CONNECTIVE TISSUE DISEASES. *J Chronic Dis* [Internet]. 1963 Aug [cited 2014 Jul 7];16:915–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14058398>
123. Boling EP, Wen J, Reveille JD, Bias WB, Chused TM, Arnett FC. Primary Sjogren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters. A family study. *Am J Med* [Internet]. 1983 Jun [cited 2014 Jul 7];74(6):1066–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6859056>
124. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med* [Internet]. 1984 Dec [cited 2014 Jul 7];101(6):748–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6437309>
125. Foster H, Fay A, Kelly C, Charles P, Walker D, Griffiths I. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1993 Jan [cited 2014 Jul 7];32(1):36–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8422556>
126. Priori R, Medda E, Conti F, Cassarà EAM, Sabbadini MG, Antonioli CM, et al. Risk factors for Sjögren's syndrome: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2014 Jul 7];25(3):378–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631733>

127. Lazarus MN, Isenberg D a. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Jul [cited 2013 Apr 3];64(7):1062–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1755577&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
128. Giardino G, Aloj G, Cirillo E, Capalbo D, Maio F, Salerno M, et al. Intergenerational anticipation of disease onset in people with multiple autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Jul 7];94(2):e37–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852013>
129. Umićević Mirkov M, Coenen MJH. Pharmacogenetics of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: towards personalized medicine. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Jul 14];14(4):425–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438889>
130. Burska AN, Roget K, Blits M, Soto Gomez L, van de Loo F, Hazelwood LD, et al. Gene expression analysis in RA: towards personalized medicine. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2014 Apr [cited 2014 Jul 14];14(2):93–106. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3992869&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
131. Glocker MO, Guthke R, Kekow J, Thiesen H-J. Rheumatoid arthritis, a complex multifactorial disease: on the way toward individualized medicine. *Med Res Rev* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Jul 14];26(1):63–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283676>
132. Van den Broek M, Visser K, Allaart CF, Huizinga TWJ. Personalized medicine: predicting responses to therapy in patients with RA. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Jul 14];13(3):463–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578763>
133. Anaya J. Acceso a la atención en salud. En busca de la medicina personalizada y el sistema PS. *Medicina (B Aires)*. 2014;36(1):9–12.
134. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1996 Jan [cited 2014 Jul 5];39(1):87–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8546743>
135. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J*

Hematol [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Jul 5];87(9):848–52. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3429719&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

136. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2001 Jun [cited 2014 Jun 21];26(4):314–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422182>
137. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. J Rheumatol [Internet]. 2004 Mar [cited 2014 Jul 5];31(3):594–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14994410>
138. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. Scand J Rheumatol [Internet]. 2004 Jan [cited 2014 Jul 5];33(1):39–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124941>
139. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res [Internet]. 2003 Jun [cited 2014 Jul 5];16(3):208–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12753387>
140. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. Brain [Internet]. 2000 Jun [cited 2014 Jul 7];123 (Pt 6):1102–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10825350>
141. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost [Internet]. 2006 Feb;4(2):295–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420554>
142. Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis. Ann Hepatol [Internet]. [cited 2014 Jul 1];4(1):6–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798657>
143. Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. Lancet [Internet]. 1997 Feb 8 [cited 2014 Jul 1];349(9049):413–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9033482>
144. DeGroot L. Thyroid gland (Part III). In: Endocrinology, 4th ed. DeGroot LJ, Jamenson JL, editors. Philadelphia: Saunders. 2000.

145. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1975 Feb 13 [cited 2014 Jun 6];292(7):344–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1090839>
146. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 Jul [cited 2014 May 26];20(7):1183–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203460>
147. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1990 Aug [cited 2014 Jul 1];33(8):1101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202308>
148. Yao T, Matsui T, Hiwatashi N. Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2000 Oct [cited 2014 Jul 1];43(10 Suppl):S85–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052483>
149. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Mar [cited 2014 May 31];120(4):574–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588344>
150. Babior B. The megaloblastic anemias. In: Williams' Hematology 6th ed. E Beutler, et al, editors. New York: McGraw-Hill; 6th ed. 2000.
151. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2014 May 31];50(1):121–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456302>
152. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Nov 21 [cited 2014 Jul 1];335(21):1570–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8900092>
153. Freedburg I. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: McGraw-Hill. 1999.
154. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24.

155. Masi A, Rodnan G, Medsger T. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1980 May [cited 2014 Jul 1];23(5):581–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7378088>
156. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1982 Nov [cited 2014 Jun 6];25(11):1271–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7138600>
157. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, Betterle C, Vianale L, Marra ME, et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2014 Jul 1];31(5):746–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803462>

11. Anexos

11.1 Manual de codificación de variables

Nombre de Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Codificación	Nivel de medición
Socio-demográficas				
Género		Nominal categórica	1 = Femenino 2 = Masculino	
Edad	Edad en el momento de inclusión	Razón cuantitativa continua		Años cumplidos
No. de FPG	Total de individuos en primer grado de consanguinidad	Razón cuantitativa continua		
Tamaño del pedegree	Número de individuos en la misma familia nuclear	Razón cuantitativa continua		
No. de parejas	Total de parejas posibles según grado de relación (padres/hijos, hermanos/ hermanas)	Razón cuantitativa continua		
Clínicas				
EAI	Fenotipo bien definido para enfermedad autoinmune	Nominal categórica	1 = Afectado 2 = No afectado	
Poliautoinmunidad	2 o más fenotipos bien definidos de enfermedades autoinmunes en el mismo individuo	Nominal categórica	1 = Si 2 = No	
Síndrome autoinmune múltiple	3 o más fenotipos bien definidos de enfermedades autoinmunes en el mismo individuo	Nominal categórica	1 = Si 2 = No	
Edad de inicio de la enfermedad	Edad en años donde aparece el primero síntoma o signo de la enfermedad autoinmune	Razón cuantitativa continua		

Duración de la enfermedad	Tiempo en años desde el inicio de la enfermedad hasta la inclusión en el estudio	Razón cuantitativa continua		
Estado del FPG	Sano o afectado por enfermedad autoinmune	Nominal categórica	1 = Afectado 2 = No afectado	
Paraclínicas				
AAN	Anticuerpos anti-nucleares	Nominal categórica	1 = Positivo si es igual o mayor de 1/320 por IFI 2 = Negativo	
Anti-Ro/SSA	Anticuerpos contra antígeno nuclear extractable	Nominal categórica	1 = Positivo si es igual o mayor a 20 por ELISA 2 = Negativo	
Anti-La/SSB	Anticuerpos contra antígeno nuclear extractable	Nominal categórica	1 = Positivo si es igual o mayor a 20 por ELISA 2 = Negativo	
FR	Factor reumatoide isotipo IgM	Nominal categórica	1 = Positivo si es igual o mayor a 14 por ELISA 2 = Negativo	
Anti-TPO	Anticuerpos anti-Tiroperoxidasa	Nominal categórica	1 = Positivo si es igual o mayor a 20 por ELISA 2 = Negativo	
Anti-Tg	Anticuerpos anti-Tioglobulina	Nominal categórica	1 = Positivo si es igual o mayor a 10 por ELISA 2 = Negativo	
Anti-CCP	Anticuerpos anti-Péptido cíclico citrulinado isotipo IgG	Nominal categórica	1 = Positivo si es igual o mayor a 20 por ELISA 2 = Negativo	
Anti-dsDNA	Anticuerpos anti-DNA de doble cadena	Nominal categórica	1 = Positivo si es igual o mayor de 1/10 por IFI 2 = Negativo	
Anti-Sm	Anticuerpos contra	Nominal	1 = Positivo si es	

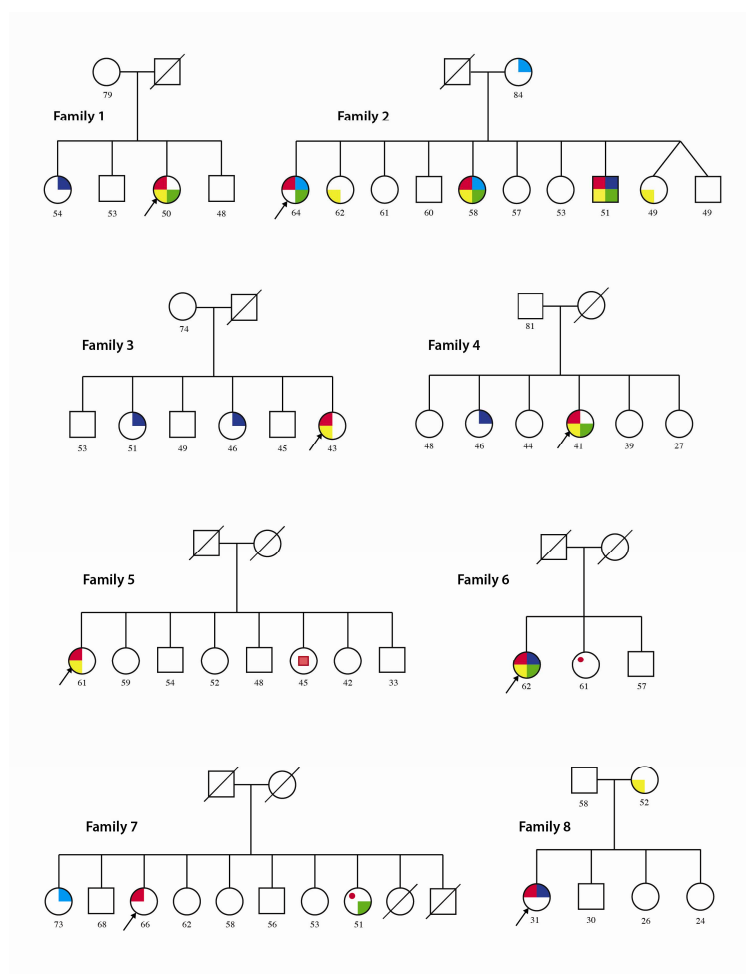
	antígeno nuclear extractable	categorica	igual o mayor a 20 por ELISA 2 = Negativo	
AL	Anticoagulante lúpico (AL)	Nominal categorica	1 = Prueba presuntiva + confirmatoria positivas 2 = Negativo	
aCL	Anticuerpos anti- Cardiolipinas isotipos IgG e IgM	Nominal categorica	1 = Positivo si es igual o mayor a 20 por ELISA 2 = Negativo	
Anti- β 2GPI	Anticuerpos anti- β 2 Glicoproteína I isotipos IgG e IgM	Nominal categorica	1 = Positivo si es igual o mayor a 20 por ELISA 2 = Negativo	
BGSM	Biopsia de glándula salivar menor	Nominal categorica	1 = Positivo si se evidencia al menos un infiltrado linfoplasmocitario conformado por más de 50 células en 4mm ² según las clasificación de Chisholm y Mason. 2 = Negativo	

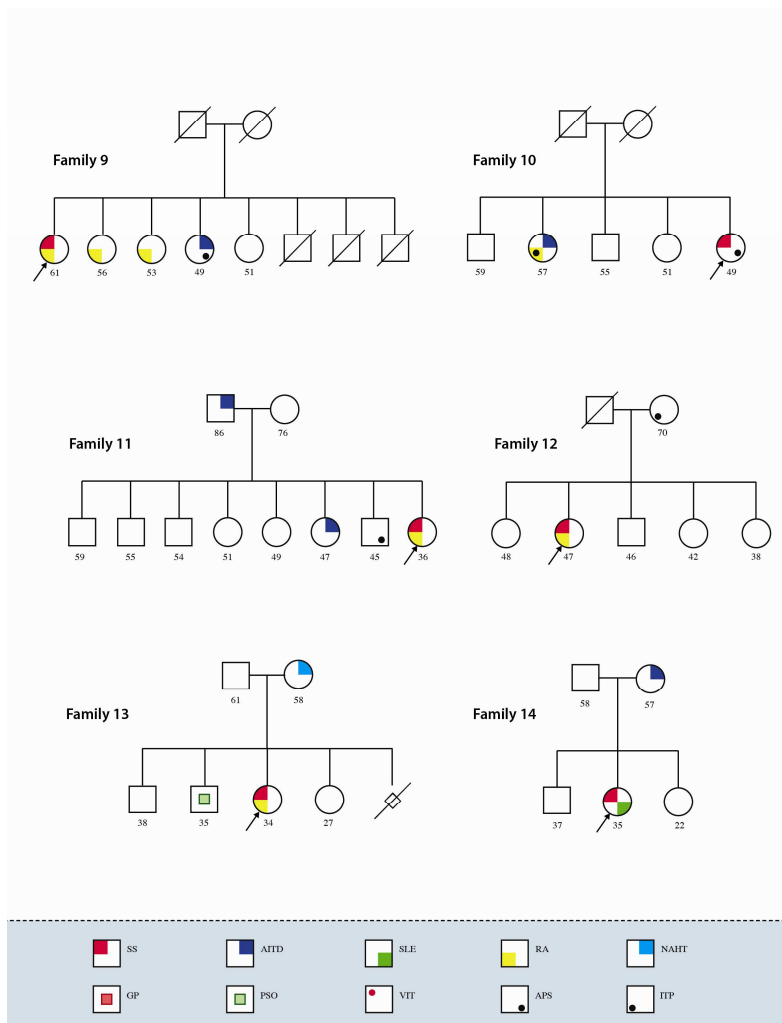
11.6 Apéndice 1. Enfermedades autoinmunes investigadas en probandos y familiares de primer grado.

Enfermedad Autoinmune	(Ref.)
Síndrome antifosfolipídico	(141)
Hepatitis autoinmune	(142)
Enfermedad tiroidea autoinmune	
Tiroiditis de Hashimoto	(143)
Enfermedad de Graves	(144)
Dermatopolimiositis	(145)
Diabetes mellitus tipe 1	(146)
Granulomatosis con poliangiitis	(147)
Enfermedad intestinal inflamatoria	(148)
Púrpura trombocitopénica idiopática	(149)
Anemia megalobástica	(150)
Esclerosis múltiple	(151)
Cirrosis biliar primaria	(152)
Psoriasis	(153)
Artritis Reumatoide	(154)
Esclerodermia	(155)
Síndrome de Sjögren	(119)
Lupus eritematoso sistémico	(156)
Vitiligo	(157)

Lista de enfermedades autoinmunes específicas investigadas en probandos con syndrome de Sjögren y familiares en primer grado.

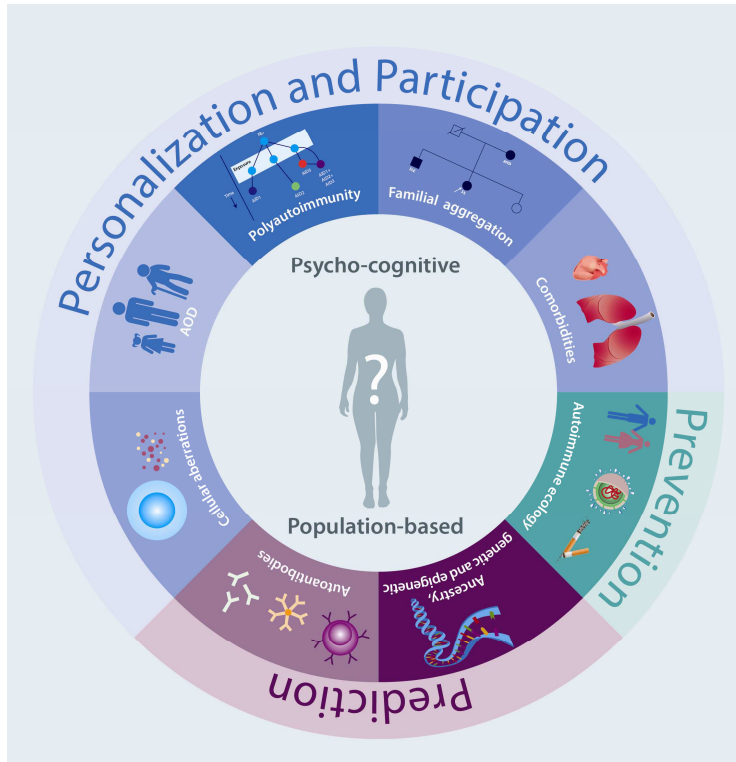
11.7 Figura 2 Pedigrees de familias extremas con Síndrome de Sjögren.





AR: artritis reumatoide, ETAI: enfermedad tiroidea autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto), GP: granulomatosis con poliangiitis, LES: lupus eritematoso sistémico, NA: no aplicable, NAHT: hipotiroidismo no autoinmune (evidencia de hipotiroidismo con perfil de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg negativos), PSO: psoriasis, SAF: síndrome antifosfolípido, SS: síndrome de Sjögren, VIT: vitiligo. Se definió como familia extrema a una familia nuclear (primer grado de parentesco) con al menos tres enfermedades autoinmunes bien definidas, es decir, la coexistencia de poliautoinmunidad y autoinmunidad familiar.

11.8 Figura 3 Subfenotipos en autoinmunidad y medicina P6.



Modelo de ocho dominios para definir subfenotipos en autoinmunidad. El mosaico de la autoinmunidad representa una etiología multifactorial, en la que la interacción entre factores genéticos y medioambientales (de riesgo o protección) interaccionan para producir como resultado una pérdida en la tolerancia inmunológica. Este fenómeno se traduce en una respuesta humoral (producción de auto anticuerpos) y celular (liberación de citoquinas proinflamatorias) anormal, con el consecuente daño tisular. La edad de inicio de una enfermedad autoinmune (AOD) pone en evidencia esa compleja interacción entre factores predisponentes. La poliautoinmunidad y la agregación familiar son entonces dos expresiones clínicas del fenómeno autoinmune subyacente, el cual es común para muchas de estas entidades. Todo este modelo está enmarcado en el sistema P6, donde la prevención, predicción, personalización, participación, así como los factores psico-cognitivos, y las características de cada población van a permitir la identificación de individuos en riesgo, un diagnóstico oportuno, la evaluación del pronóstico, la elección de un tratamiento dirigido por objetivos y la optimización de desenlaces.