

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

Manuel José Amador Patarroyo, MD

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)
Especialización en Epidemiología
Universidad del Rosario - CES



FICHA TÉCNICA



Grupo de Investigación	CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Descriptores/ Palabras clave	Síndrome de Sjögren, enfermedad autoinmune, poliautoinmunidad, síndrome autoinmune múltiple.
AUTOR	MANUEL JOSÉ AMADOR PATARROYO. Médico cirujano, Universidad Javeriana. Residente de Oftalmología-Clínica Barraquer de América. Asistente de investigación- Coordinador de la línea de Síndrome de Sjögren. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
DIRECTOR	JUAN MANUEL ANAYA CABRERA Médico Reumatólogo, PhD. Profesor titular de carrera. Director del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA). Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
CO-DIRECTOR	ADRIANA ROJAS VILLARRAGA Médica Reumatóloga y Epidemióloga. Profesora Asociada de carrera. Coordinadora del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Universidad del Rosario. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.



INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- Centro de Estudio de enfermedades autoinmunes CREA
- Universidad del Rosario
- Universidad CES
- Riesgo de Fractura CAYRE IPS
- ART- Médica IPS

INTRODUCCIÓN



GENERALIDADES

Enfermedades autoinmunes

- Aproximadamente 5% de la población mundial desarrolla una EAI.
- Estas son descritas como procesos que comienzan con la pérdida de la tolerancia inmunológica a antígenos propios .

EAI mas comunes:

- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Esclerosis sistémica
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Esclerosis múltiple
- Síndrome de Sjögren

GENERALIDADES

Síndrome de Sjögren (SS)

- EAI crónica caracterizada por la resequedad de mucosas, principalmente oral y lacrimal, producto de un infiltrado linfocitario progresivo.
- Prevalencia en la población general se encuentra entre 0.5 y 2.7%.
- Discapacidad, con altos costos económicos, sociales y ambientales comparables a los de la AR.
- Aunque los pacientes tienen buen pronóstico la calidad de vida se ve severamente afectada.
 - Úlceras corneanas
 - Caries y halitosis.



PROBLEMA

- La asociación del SS con otras EAI es considerada como una de las más prevalentes entre estas.
- La presencia de SS simultáneamente con otra EAI se ha relacionado con cambios en el curso de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

- En el contexto de las EAI, el SS es subvalorado al no tener una repercusión importante sobre mortalidad y la idea que genera menor discapacidad y menores complicaciones a largo plazo.
- Sin embargo, su efecto sobre la calidad de vida ha sido estudiado y asociado con un impacto negativo importante.
 - Menor calidad de vida comparado a controles sanos
 - Mayor desempleo
 - Mayor necesidad de subsidios de compensación por discapacidad por parte del estado

- El impacto económico del SS es significativo, a pesar que este aspecto es muchísimo menos estudiado para SS que para otras EAI de gran atención en economía de la salud como la AR y la EM.
- Costos directos (Inglaterra-2004): El costo total por paciente año fue de £2188. Lo mas costoso fue las valoraciones por especialistas.
- En este mismo estudio el costo de la AR fue de £2693 por paciente año.

- Los costos indirectos totales, los cuales se relacionan con el impacto de la enfermedad sobre la sociedad como unidad productiva, fueron estimados en Inglaterra entre el 2003 y el 2005. Por paciente se estimaron entre £10.444 y £17.070.
- El costo de las hospitalizaciones, los exámenes diagnósticos y la terapia farmacológica fue mayor para AR que para SS, mientras el costo de las valoraciones de especialistas fue mayor para SS (£1182) que para AR (£894).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN





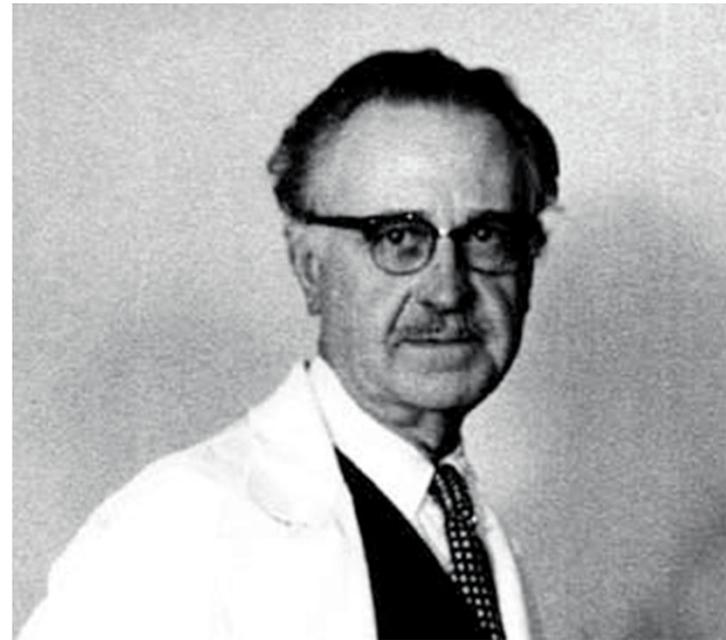
¿Cuáles son los factores clínicos y sociodemográficos asociados para que pacientes Colombianos con Síndrome de Sjögren desarrollen poliautoinmunidad?

MARCO TEÓRICO



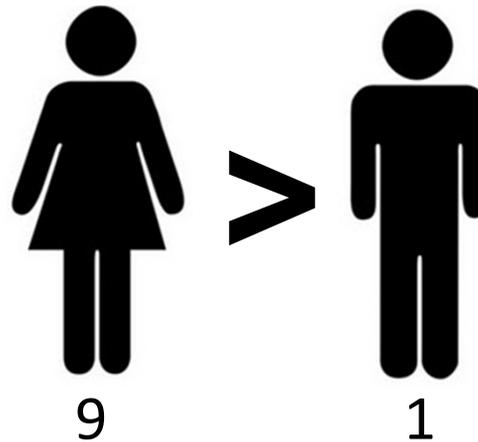
HISTORIA

- 1933
- Médico instituto Karolinska especializado en oftalmología
- Describe aspectos clínicos de 19 mujeres postmenopausicas con “Queratoconjuntivitis sicca”.
- 13 Tenían Artritis Reumatoide





- El SS es una EAI crónica caracterizada por la resequedad de mucosas, principalmente oral y lacrimal, producto de un infiltrado linfocitario progresivo.
- Pico: 40-50 años

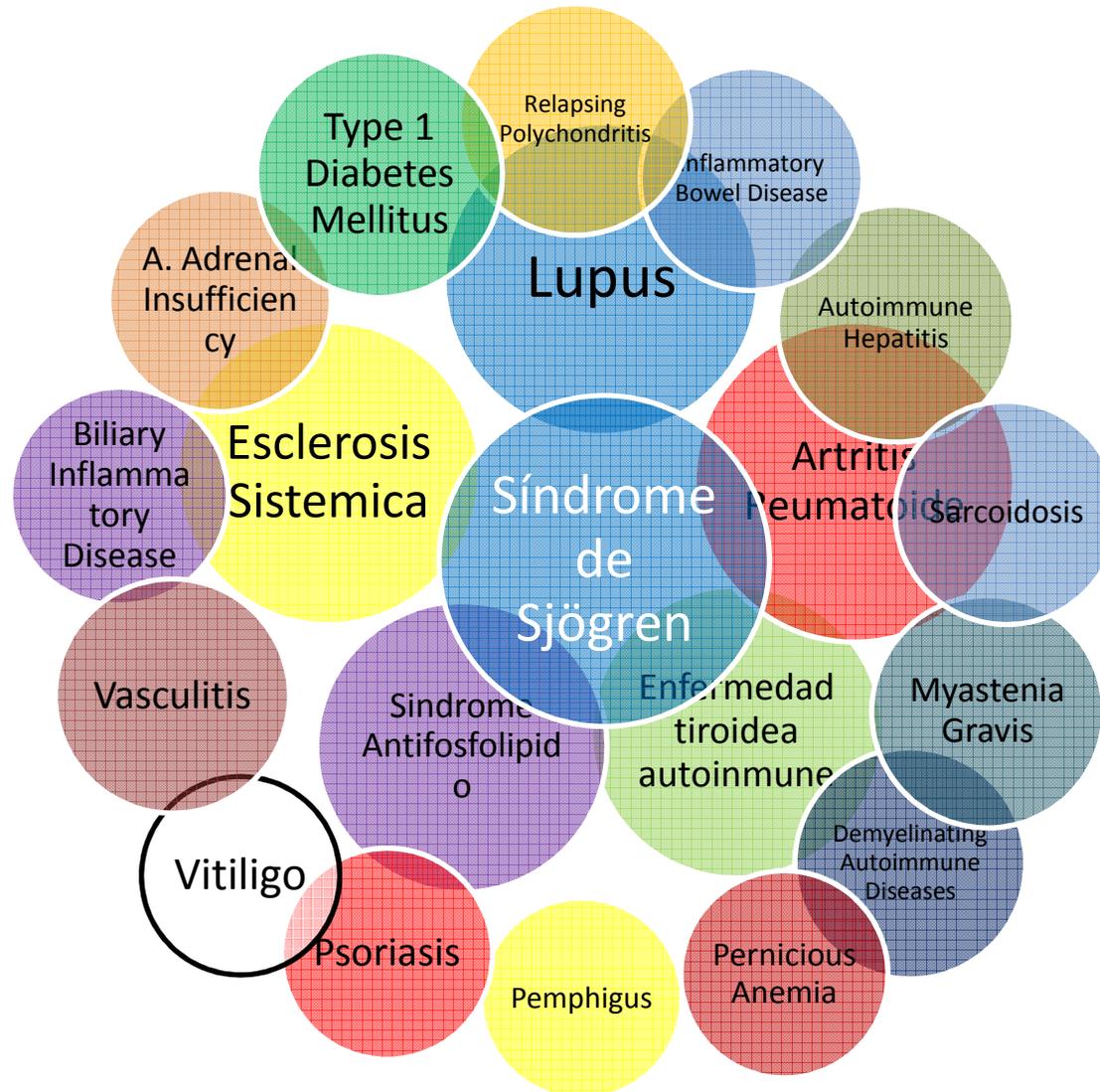




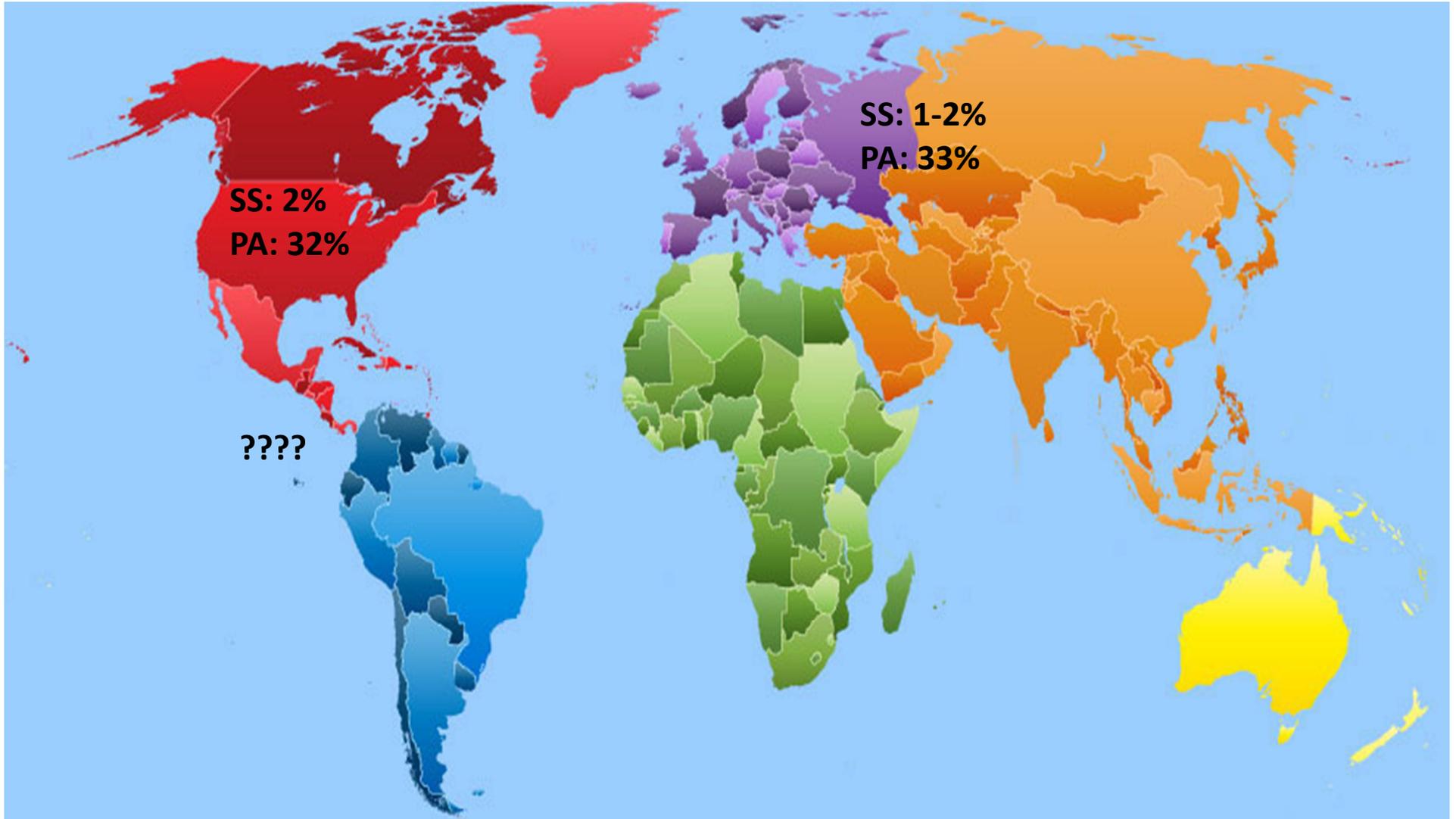
DEFINICIONES

- ✓ **Síndrome autoinmune multiple:** cuando un paciente desarrolla 3 o más EAI.
- ✓ **Poliautoinmunidad:** Coexistencia de dos EAI simultáneamente.

“Caleidoscopio de la Autoinmunidad”



PREVALENCIA



Síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico

- Algunos estudios han mostrado que el SS se puede asociar con el LES entre un 19%-33%.
- El diagnóstico del LES precedía más frecuentemente al del SS.
- Esta asociación podía relacionarse a un curso insidioso de la enfermedad pero con un pronóstico más benigno y hasta sugieren un efecto protector en el subfenotipo.
- Menor compromiso sistémico del LES pero con predominio de sintomatología seca.

- En cuanto a paraclínicos, hay asociación con valores superiores de factor reumatoideo, anti-Ro y anti-La.
- Hallazgos serológicos de los anticuerpos anti-Ro y anti-La en pacientes con LES solo, pueden considerarse como marcadores para un inicio tardío de la enfermedad, mayor sintomatología seca y compromiso renal.



Síndrome de Sjögren y Artritis Reumatoide

- Esta asociación ha sido reportada de un 4% hasta un 30% en diferentes estudios
- Se ha correlacionado con una mayor severidad de xeroftalmia ,mayor actividad de la enfermedad y una mayor incidencia de neoplasias hematológicas (especialmente linfoma no-Hodgkin)



- El anticuerpo Anti-CCP es más frecuentemente encontrado en paciente con AR con compromiso erosivo pero también puede ser encontrado en pacientes con SS, especialmente los que tienen compromiso articular.
- El Anti-CCP puede estar presente años antes de los primeros signos de la AR por lo cual su positividad en los pacientes con SS podría ser un factor predictor del desarrollo de AR en el futuro.



Síndrome de Sjögren y Esclerosis Sistémica

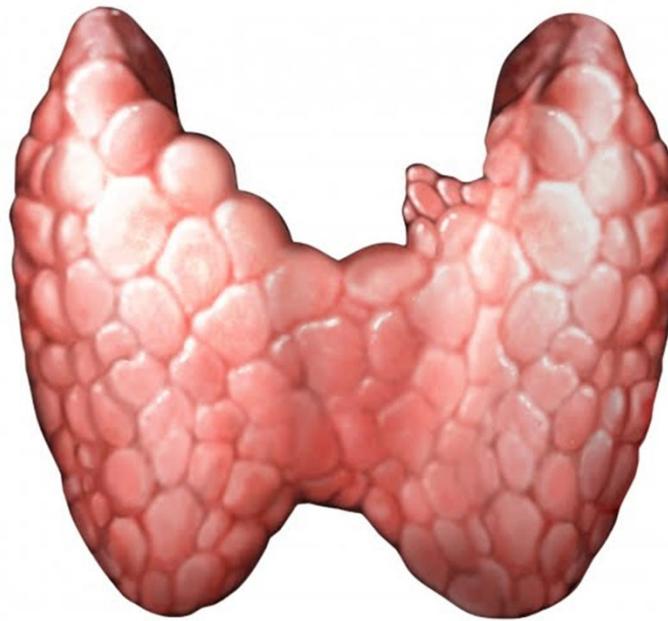
- La mayoría de estudios de SS siempre incluyen pacientes con ES asociada.
- Salliot y colaboradores reportaron mayor incidencia de neuropatía periférica y artritis en pacientes con SS-ES y en general con un curso más leve de la enfermedad.
- Así mismo Avouac y colaboradores relacionaron al SS-ES con un curso más benigno y menor compromiso pulmonar.



Síndrome de Sjögren y Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETA)

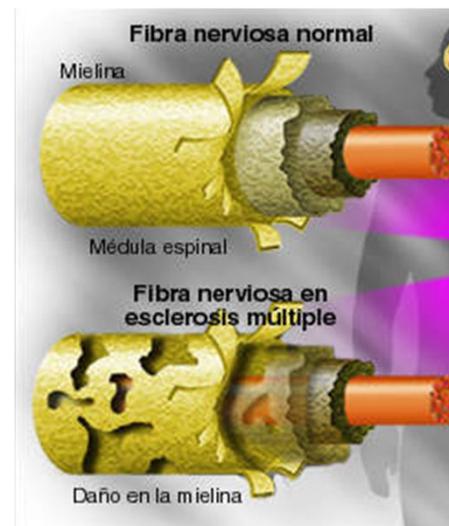
- La asociación entre estas dos enfermedades es considerada la más prevalente.
- El riesgo de desarrollar SS puede ser hasta 10 veces mayor en una persona con ETA que sin ella.
- La relación entre SS-ETA ha sido reportada en la literatura hasta en un 15% a 32%. Las diferencias clínicas entre pacientes con ETA asociada se han descrito extensamente.
- Pacientes con SS-ETA se caracterizan por tener un mayor compromiso en las glándulas salivares y aumento en el riesgo para desarrollar linfoma (MALT).

- Además otras asociaciones inmunológicas han sido descritas como una mayor prevalencia de anticuerpos contra células antiparietales, anticuerpos anti-tiroglobulina, y antiperoxidasa.
- El haplotipo HLA-DR3 fue asociado con SS e hipotiroidismo sugiriendo una posible predisposición genética entre ellas.



Síndrome de Sjögren y Esclerosis Múltiple

- Algunas de las manifestaciones del SS pueden ser compromiso de sistema nervioso periférico (SNP) o en menor medida compromiso del sistema nervioso central (SNC).
- Aunque no es una asociación muy frecuente algunos estudios han reportado una prevalencia del 1% al 3%.
- Seze y colaboradores mostraron una prevalencia del 16.6% en un grupo de pacientes con EM proponiendo de esta forma que los pacientes con EM deberían ser tamizados para SS.



Genética del Síndrome de Sjögren

- Estudios genéticos en SS han mostrado principalmente genes candidatos con relevancia clínica involucrando su etiología y poliautoinmunidad.
- Muchos genes candidatos importantes se han encontrado en las EAI incluyendo en SS
- La relación de estos genes en la diferentes EAI podría introducir nuevas ideas de mecanismos inmunogenéticos compartidos y la explicación del síndrome autoinmune múltiple (SAM) y la PA.



PROPÓSITO



- Caracterizar a una población colombiana con SS, en términos de parámetros:

- Socio-demográficos
- Clínicos
- Paraclínicos
- Epidemiológicos

Teniendo esta información el plan es identificar cuáles de estas variables actúan como factores de riesgo para el desarrollo de PA.

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

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



OBJETIVOS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



OBJETIVO GENERAL

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

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la prevalencia de poliautoinmunidad y síndrome autoinmune múltiple en pacientes con SS de nuestra cohorte.
- Evaluar el comportamiento clínico del SS cuando se acompaña de otras enfermedades autoinmunes.
- Caracterizar de manera serológica a los pacientes, clasificándolos de acuerdo a la seropositividad o seronegatividad y su asociación con la ausencia del desarrollo de PA.

- 
- Caracterizar demográficamente a los pacientes a nivel de edad, estrato, nivel educativo y su asociación con el desarrollo de PA.
 - Evaluar factores ambientales que puedan predisponer al desarrollo de PA.
 - Discriminar los diferentes subfenotipos de pacientes con SS y otras EAI mediante métodos de agrupamiento que se presentaron en pacientes colombianos con SS.

METODOLOGÍA





DISEÑO

- Estudio descriptivo de tipo corte transversal

POBLACIÓN Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION

- Un total de 410 pacientes colombianos consecutivos con SS valorados desde Junio del 2006 a Junio del 2012.
- Los sujetos fueron atendidos en el Centro de Investigación de Enfermedades Autoinmunes (CREA) en Bogotá y Medellín, Colombia.

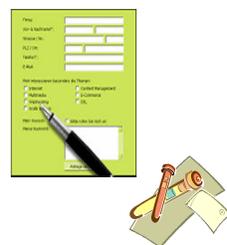
TAMAÑO MUESTRA

- Muestreo no probabilístico por conveniencia y se calculó el tamaño de la muestra mediante el programa Epi Info[®] versión 7, con los siguientes parámetros:
 - Nivel de confianza a dos colas: 95%.
 - Poder: 80%.
 - Prevalencia estimada de PA en pacientes con SS: 33%.
 - Odds Ratio estimado de los factores de riesgo no tradicionales: 4.
- Se obtuvo como tamaño muestral un mínimo de 80 pacientes.

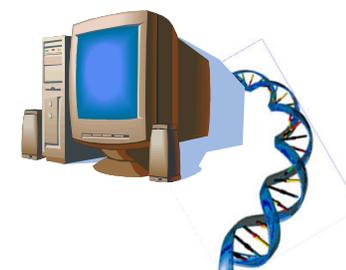
Pacientes y Métodos



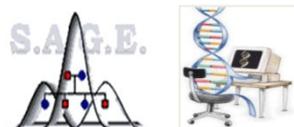
410 Pacientes
SS: Criterios AECG 2002
Otras EAI: ACR



- Datos clínicos
- Muestras de sangre



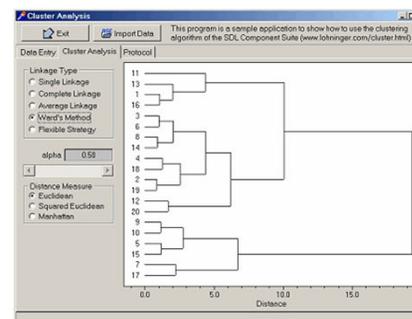
- Base de datos
- Suero



Unphased
3.0.9



Análisis estadístico



Análisis de conglomerados (cluster)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

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

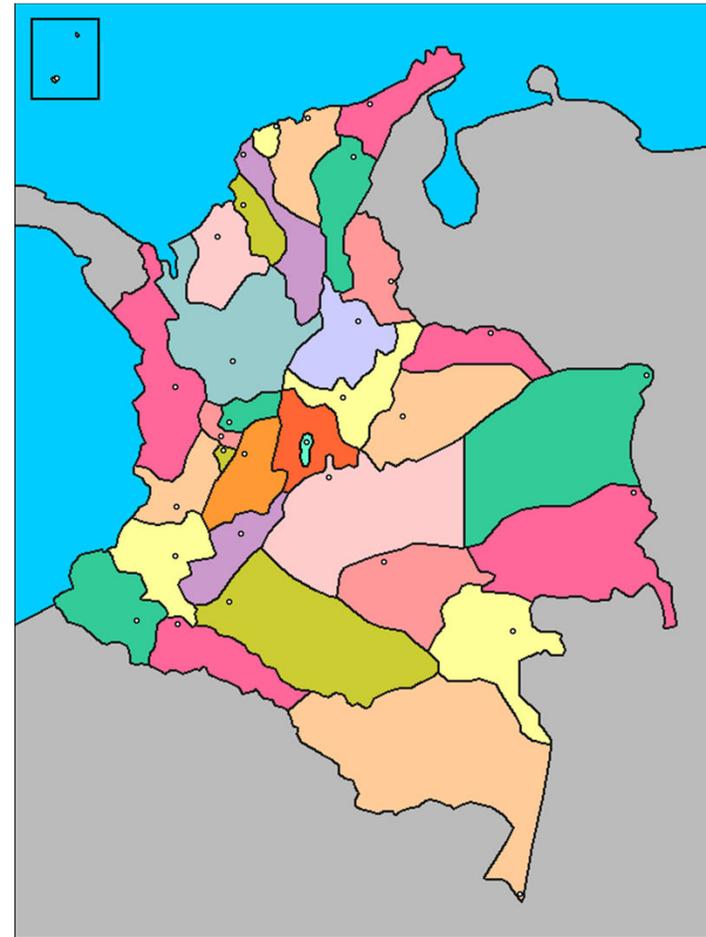


CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con datos faltantes
- Menores de 18 años.

VARIABLES

- **Sociodemográficas:**
 - Género.
 - Nivel educativo
 - Estrato socioeconómico



- **Clínicas**

- Edad de inicio del SS
- Forma de inicio
- Duración de la enfermedad
- Poliautoinmunidad
- Presencia de artritis, artralgas,
- linfadenopatias, parotidomegalia, urticaria, Raynaud, vasculitis, disfagia , gastritis
- Numero de focos en BGSM
- Habito de fumar
- Habito de tomar café
- Antecedente de abortos espontáneos

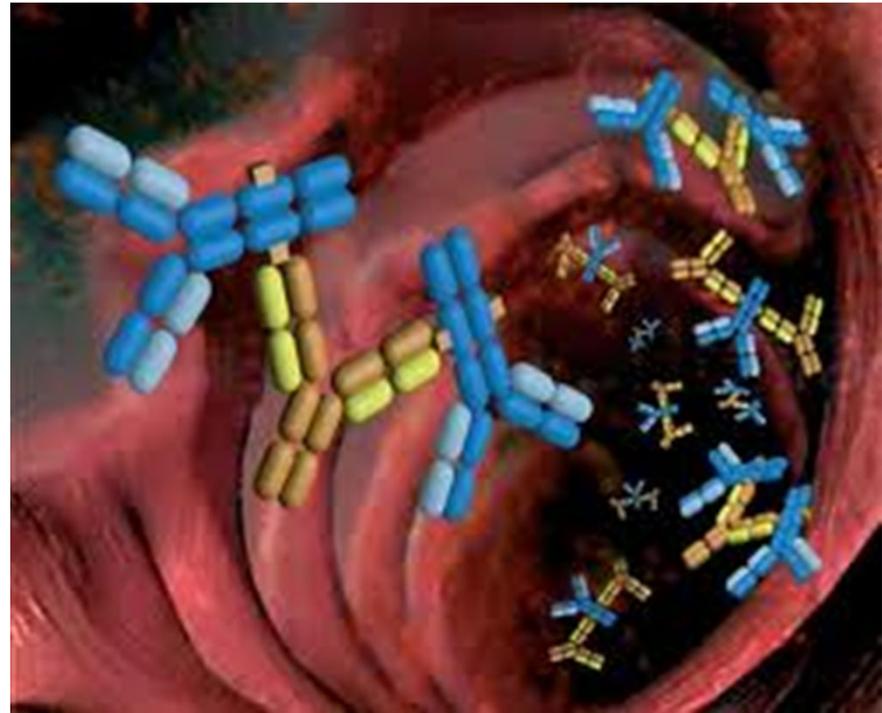


- **Tratamiento farmacológico,**

- FARME, terapia biológica, corticoesteroides, antimaláricos

- **Paraclínicos**

- Cuadro hemático
- Auto-anticuerpos
 - AntiRo y Anti La
 - FR y anti-CCP
 - ANAS
 - anti-dsADN
 - IgG e IgM aCL
 - TPOAb y TgAb.



CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS Y ERRORES

- **Sesgos**

- Sesgos de selección:

- Gran mayoría de los pacientes proviene del régimen contributivo.
 - Solo 3 centros de remisión de pacientes
 - Control: Difusión por varios medios para lograr informar a otros centros de reumatología. Jornadas para inclusión de estos pacientes.

- Sesgos de Confusión:

- Confusión por indicación (por ejemplo uso de esteroides)
 - Control: Análisis multivariado.

- Sesgos de Memoria:

- Se interrogó a los pacientes para la obtención de algunos datos
 - Control: Revisión exhaustiva de historias clínicas y posterior digitalización.



- **Control de errores**

- Error de muestreo: Este se intento disminuir al máximo aumentando hasta 5 veces la muestra calculada.
- Errores de Medición:
 - Las medidas y toma de paraclínicos se realizaron bajo el lineamiento de las guías internacionales, y fueron realizadas por profesionales de la salud especializados para tal fin, siguiendo el mismo protocolo.
 - Calibración de los instrumentos previa inclusión de pacientes.
 - Personal entrenado para la inclusión de pacientes.
 - Verificación de historia clínica y cuando fuera necesario la nueva toma del paraclínico.

PLAN DE ANÁLISIS

1. Bivariado.

- Se realizaron análisis bivariados en búsqueda de asociaciones entre PA y las variables clínicas.
- Estas variables fueron analizadas usando tests de X^2 o prueba exacta de Fisher cuando los factores eran dicotómicos.
- La prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para variables continuas.
- Valores paramétricos se analizaron mediante la prueba t Student.
- Valores no paramétricos se analizaron con la prueba U-Mann-Whitney.
- Valores de $P < 0.05$ fueron considerados significativos

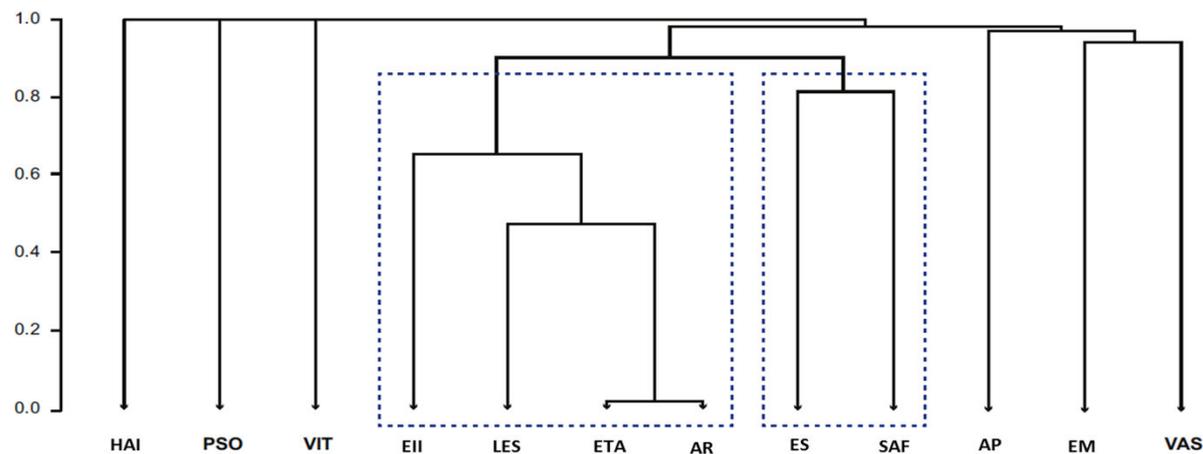
2. Multivariado

- Para las variables que mostraron asociación significativa con poliautoinmunidad en el bivariado, se creó un modelo multivariado de regresión logística que incluía poliautoinmunidad como variable dependiente.
- La adecuación de los modelos logísticos se evaluó mediante la prueba de bondad-de-ajuste Hosmer-Lemeshow.
- Los odds ratio ajustados (ORA) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC).
- Todos los modelos reportados ajustaron bien.

3. Análisis de conglomerados

- La idea principal fue identificar las enfermedades autoinmunes más asociadas al SS.
- Doce variables del tipo binario que representan las diferentes EAI encontradas en el estudio.
- Se implementó el método de coeficientes de asociación de Rodgers y Tanimoto
 - Este es un método de asociación simétrico en el cual se le da importancia a la ausencia y a la presencia de la enfermedad.
 - Implementado regularmente en la ecología
 - Muestra una distribución de los datos aceptable, con un rango amplio y una varianza pequeña.
- Para realizar dicho análisis se utilizó el software estadístico R-project versión 2.14.2 de distribución gratuita

- Este método inició generando agrupaciones de individuos con características similares, hasta conseguir una agrupación total de todos los individuos involucrados ya sea por agrupación de individuos o *cluster* ya generados por el proceso.



ASPECTOS ÉTICOS



- Este proyecto está estructurado dentro de un macro-proyecto de identificación de un perfil genético común para susceptibilidad de las enfermedades autoinmunes. Está avalado por un comité de ética interno el cual se encuentra actualmente vigente.
- Este estudio se realizó dentro de las normas éticas que tienen su principio en la última versión oficial de la declaración de Helsinki.

- Se desarrolló de acuerdo a los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud planteados en la resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993 prevaleciendo el criterio de respeto a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio.
- Todo paciente incluido, firmó voluntariamente el consentimiento informado.
- Clasificado como: "Investigación con riesgo mínimo", de acuerdo a los preceptos de la resolución 8430 del Ministerio de Salud de 1993.
 - Registro de datos a través de procedimientos comunes como: examen físico o psicológico rutinario y extracción de sangre por punción venosa con volumen mínimo menor a 450 ml en dos meses.

- Toda la información está a disposición para ser valorada por las autoridades competentes aprobadas.
 - Base de datos.
 - A dicha base únicamente tienen acceso los miembros del equipo.
- En todo momento se ha mantenido la confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de los investigadores, y se ha asegurado que los datos sólo se usarán con fines investigativos y sin revelar o vulnerar la identificación de los participantes.
- No se publicarán ni se darán a conocer datos de casos particulares.

RESULTADOS





Resultados

- **A continuación se mostraran la prevalencia de PA en pacientes con SS y los análisis realizados que consisten en:**
 - Bivariado
 - Multivariado
 - Dendrograma

PA en pacientes con SS

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

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

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

ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL

1. Bivariado

Características	SS solo N=276	SS – Poliautoinmunidad N=134	p		
Duración de la enfermedad	4 (6)	7.86 (7)			0.003
Edad al diagnóstico	46.7 ± 14.8	47.9 ± 14.2			0.95
Edad de inicio	45.4 ± 13.8 ^b	43.3 ± 13.3			0.197
Características	SS solo (%)	SS - Poliautoinmunidad (%)	OR	95%IC	p
Artritis	91/190 (47,9)	70/109 (64,2)	1.95	1.2-3,16	0.006
Urticaria	21/209 (10)	25/117 (21,4)	2.43	1.29-4.57	0.005
Tto. con FARME*	19/100 (19)	24/70 (34,3)	2.22	1.10-4.49	0,024
Tto. con antimalárico	58/100 (58)	26/70 (37,1)	0.43	0.23-0.80	0,007
ANAS positivos	112/135 (83)	87/93 (93,5)	2.98	1.16-7.63	0.018
Hábito de fumar	27/98 (27,6)	35/68 (51,5)	2.79	1.46-5.34	0.002
Uso de tintes de pelo	2/94 (2,1)	8/66 (12,1)	6.34	1.30-30.93	0.017
Dislipidemia	7/98 (7,1)	11/62 (17,7)	2.80	1.02-7.68	0.039
Gastritis	5/94 (5,3)	9/62 (14,5)	3.02	0.96-9.49	0.049
Depresión	10/94 (10,6)	19/64 (29,7)	3.55	1.52-8.27	0.002
Anemia	2/93 (2,2)	9/62 (14,5)	7.73	1.61-37.11	0.007
Osteoporosis	2/93 (2,2)	10/63 (15,9)	8.58	1.81-40.67	0.004
Abortos espontáneos	2/94 (2,1)	11/63 (17,5) ^d	9.73	2.08-45.59	0.001

2. Multivariado

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

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

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



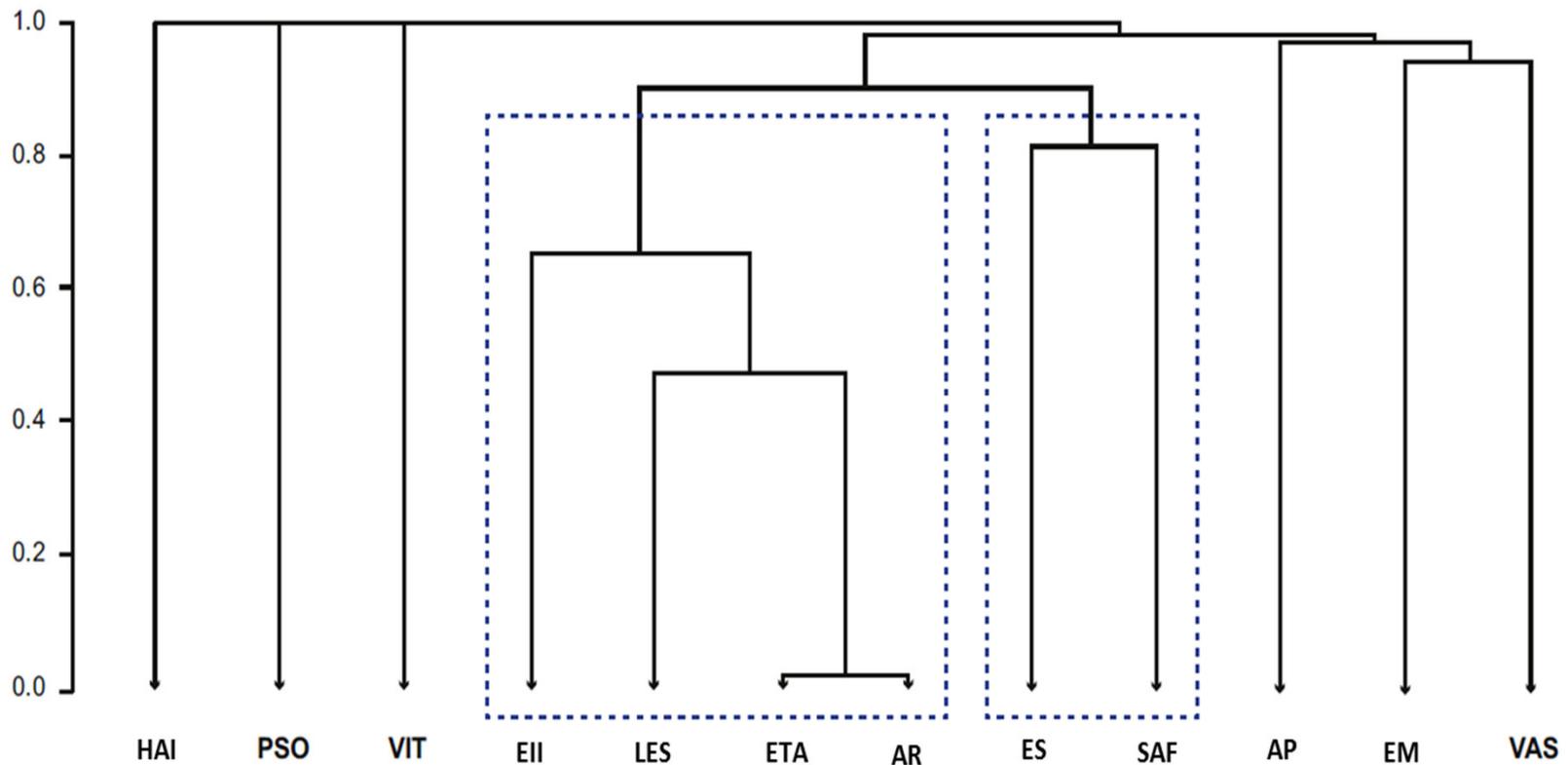
- **Los casos de SAM más prevalentes fueron:**

- SS-ETA-LES (n=8)
- SS-ETA-AR (n=6)
- SS-LES-APS (n=6)
- SS-RA-LES (n=6)

Representando cada uno diferentes subfenotipos de la enfermedad.

Dendrograma de poliautoinmunidad en el Síndrome de Sjögren.

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



DISCUSIÓN



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

Las EAI y el habito de fumar

AR:

- Desarrollo de anticuerpos anticitrulínicos (Anti-CCP)
- enfermedad más severa
 - Erosiones en las articulaciones
 - Manifestaciones extra-articulares

LES:

- positividad del anticuerpo de ADN de doble cadena (anti-DNA)
- Desarrollo de nefritis y mayor actividad del LES .

ETA

- Mayor riesgo para desarrollo de enfermedad de Graves
- Tiroiditis de Hashimoto

Síndrome de Sjögren y el hábito de fumar

- Efecto controversial entre el hábito de fumar y el SS fue reportado por Manthorpe y colaboradores.
- Ellos mostraron que los pacientes que habían fumado tenían menor positividad de los anticuerpos anti-Ro y anti-La y un puntaje de focos menor en la biopsia de glándula salivar que los que no fumaban.
- Explicaron que fumar podía disminuir el puntaje de focos, al reducir la infiltración linfocitaria lo que llevaba además a la disminución de los anticuerpos.



EAI y los Abortos Espontaneos



- 
- El desenlace de los embarazos en pacientes con SS se ha relacionado a un peor pronóstico cuando hay otra EAI como el LES.
 - Otro estudio concluyó que el riesgo de aborto es el mismo en pacientes solo con SS que en pacientes solo con LES.

SS y SAF:

- Los anticuerpos para antifosfolípidos pueden encontrarse en pacientes con SS.
- Ramos-Casals y colaboradores reportaron que estos anticuerpos estaban presentes en 13% de los pacientes de su estudio (n=281).
- La mayoría de los pacientes con estos anticuerpos tenían compromiso extraglandular (69%) y después del seguimiento 4% cumplieron los criterios internacionales para SAF.

Síndrome de Sjögren y el Síndrome Autoinmune Múltiple

- La presencia de 3 o más EAI en el mismo paciente
- Prevalencia del 4% al 8%
- Rojas-Villarraga y colaboradores reportaron en una revisión sistemática de la literatura 142 casos de SAM en donde 79 incluían al SS (55.6% del total de casos reportados).
- Se han reportado casos de hasta 5 o más EAI simultaneas.
- La probabilidad de que esto ocurra va más allá de la probabilidad estadística y de las inferencias epidemiológicas sugiriendo un mecanismo fisiopatológico común dando origen a todas las EAI presentes.



LIMITACIONES

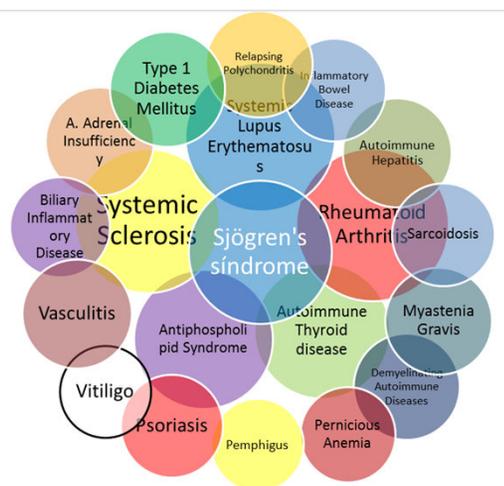
- Corte transversal.
- No seguimiento longitudinal.

CONCLUSIONES



- 
- Este estudio confirma la alta prevalencia de PA en el SS en una muestra de nuestra población Colombiana y da a conocer sus factores de riesgo asociados así como un patrón de agrupamiento de dicha complicación.
 - Según nuestros resultados la PA no parece tener una influencia significativa en el desenlace del SS.
 - La PA explica en parte las características comunes encontradas entre las EAI incluyendo factores genéticos y ambientales.

La mayoría de los estudios en SS pueden estar confundidos por variables como cohortes pequeñas, variación en la frecuencia alélica dado por la ancestría y también por la PA. Esto podría llevar a resultados difícilmente reproducibles.



La apreciación y el agrupamiento de la PA en el SS y otras EAI ayudaran a definir acercamientos plausibles para el estudio de mecanismos comunes de estas enfermedades.

ANEXOS





Anexo 1. Manual de codificación de variables

Anexo 2. Consentimiento informado

Anexo 3. Aprobación comité de ética

Formatos de recolección de la información

ANTECEDENTES

REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)			AID: (diagnóstico al ingreso)																																														
Apellidos y nombres:		Fecha de registro:																																															
Documento de Identidad:	Documento del Probando:	Tipo de Sujeto (relacion con probando)*:																																															
Sexo: F:___ M:___	Vivo: Si:___ No:___	Procedencia:																																															
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:	Edad Actual:																																															
Escolaridad en años:	Teléfonos:																																																
Email:		Dirección:																																															
Estrato:	Medico Tratante:	Aseguradora:																																															
Tipo de Vinculación: Contributivo: ___ Subsidiado: ___ Vinculado: ___ Cual?:			Otro:																																														
1. Estado Civil <input type="checkbox"/> Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Pareja Estable <input type="checkbox"/> Niño, no aplica	2. Ocupación <input type="checkbox"/> Manual Exclusivo <input type="checkbox"/> Intelectual Exclusivo <input type="checkbox"/> Mixto <input type="checkbox"/> Ama de Casa <input type="checkbox"/> Desempleado <input type="checkbox"/> Pensionado <input type="checkbox"/> Estudiante	6. Antecedentes Comorbilidad <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 20%;">Año de inicio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Diabetes</td><td></td></tr> <tr><td>Dislipidemia</td><td></td></tr> <tr><td>HTA</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Art. Oclusiva</td><td></td></tr> <tr><td>Fibromialgia</td><td></td></tr> <tr><td>Depresion</td><td></td></tr> <tr><td>ECV</td><td></td></tr> <tr><td>Trombosis</td><td></td></tr> <tr><td>Epilepsia</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Periodontal</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Carotidea</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Coronaria</td><td></td></tr> <tr><td>Enf. Acido Péptica</td><td></td></tr> <tr><td>Enfermedad Renal</td><td></td></tr> <tr><td>Ulceras Cutáneas</td><td></td></tr> <tr><td>Anemia</td><td></td></tr> <tr><td>Osteoporosis</td><td></td></tr> <tr><td>Tuberculosis</td><td></td></tr> <tr><td>Hepatitis A</td><td></td></tr> <tr><td>Hepatitis B</td><td></td></tr> <tr><td>Hepatitis C</td><td></td></tr> <tr><td>Malaria</td><td></td></tr> </tbody> </table>			Año de inicio	Diabetes		Dislipidemia		HTA		Enf. Art. Oclusiva		Fibromialgia		Depresion		ECV		Trombosis		Epilepsia		Enf. Periodontal		Enf. Carotidea		Enf. Coronaria		Enf. Acido Péptica		Enfermedad Renal		Ulceras Cutáneas		Anemia		Osteoporosis		Tuberculosis		Hepatitis A		Hepatitis B		Hepatitis C		Malaria	
	Año de inicio																																																
Diabetes																																																	
Dislipidemia																																																	
HTA																																																	
Enf. Art. Oclusiva																																																	
Fibromialgia																																																	
Depresion																																																	
ECV																																																	
Trombosis																																																	
Epilepsia																																																	
Enf. Periodontal																																																	
Enf. Carotidea																																																	
Enf. Coronaria																																																	
Enf. Acido Péptica																																																	
Enfermedad Renal																																																	
Ulceras Cutáneas																																																	
Anemia																																																	
Osteoporosis																																																	
Tuberculosis																																																	
Hepatitis A																																																	
Hepatitis B																																																	
Hepatitis C																																																	
Malaria																																																	
3. Tabaco <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Exfumador <input type="checkbox"/> 1-5 paq/año <input type="checkbox"/> 6-15 paq/año <input type="checkbox"/> + de 15 paq/año Año comienzo: _____	5. Agentes Tóxicos y Drogas <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 20%;">Año</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Cocaína</td><td></td></tr> <tr><td>Marihuana</td><td></td></tr> <tr><td>Implantes de silicona</td><td></td></tr> <tr><td>Disolventes orgánicos</td><td></td></tr> <tr><td>Tintes de cabello</td><td></td></tr> <tr><td>Pesticidas</td><td></td></tr> <tr><td>Fenitoina</td><td></td></tr> <tr><td>Otros anticonvulsivantes</td><td></td></tr> <tr><td>Anticoagulantes orales</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Año	Cocaína		Marihuana		Implantes de silicona		Disolventes orgánicos		Tintes de cabello		Pesticidas		Fenitoina		Otros anticonvulsivantes		Anticoagulantes orales		8. Otros Antecedentes: _____ _____ _____																											
	Año																																																
Cocaína																																																	
Marihuana																																																	
Implantes de silicona																																																	
Disolventes orgánicos																																																	
Tintes de cabello																																																	
Pesticidas																																																	
Fenitoina																																																	
Otros anticonvulsivantes																																																	
Anticoagulantes orales																																																	
4. Café <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> 1 taza/día <input type="checkbox"/> 2-4 tazas/d <input type="checkbox"/> + de 4 tazas/d Año comienzo: _____	7. Obstetricos # Perdidas < 10 Sem: _____ # Perdidas > 10 Sem: _____ # Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Preclampsia severa: _____ # Partos prematuros antes de la semana 34 debido a Insuficiencia placentaria severa? _____	9. Antecedentes farmacológicos: _____ _____ _____																																															
Auditoria administrativa:																																																	
Incluido SI / NO	Sitio de inclusion:																																																
Consentimiento SI / NO	Muestra SI / NO	Pendientes:																																															
Observaciones:																																																	

*Registre si se trata del probando, control no relacionado o familiar por ejemplo: hermano 1, hermano 2, padre, madre, etc.

SINDROME DE SJOGREN

Cumple criterios SI ___ No. ___ Cuantos ___			Fecha de Registro: _____			Pag. 1																																
Formulario para Pacientes con Síndrome de Sjogren Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)																																						
Nombres y Apellidos						Doc. Identidad:																																
Edad de Inicio de Síntomas:				Forma de Inicio:																																		
Año en que realizaron diagnóstico:				Edad al diagnóstico:																																		
1. Síntomas Secos <input type="checkbox"/> Xerofthalmia <input type="checkbox"/> Xerostomia <input type="checkbox"/> Xeromictaria			2. Manifestaciones Músculoesqueléticas - Constitucionales <input type="checkbox"/> Artralgias <input type="checkbox"/> Artritis <input type="checkbox"/> Mialgias <input type="checkbox"/> Linfadenopatía			3. Manifestaciones en piel <input type="checkbox"/> Urticaria <input type="checkbox"/> Fotosensibilidad <input type="checkbox"/> Raynaud																																
4. Pulmón/ Corazón <input type="checkbox"/> Xerotraquea			6. Compromiso Renal <input type="checkbox"/> Acidosis Tubular			5. Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> Gastritis																																
7. SNC y SNP <input type="checkbox"/> Glomerulonefritis <input type="checkbox"/> Neuropatía			8. Biopsia GSM Confirmatoria para SS <input type="checkbox"/> SI			Chisholm-Mason: <input type="checkbox"/> Greenspan: <input type="checkbox"/>																																
11. Test de Schirmer <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo			Descripción Biopsia GSM _____ _____ _____																																			
12. Otras Pruebas: _____			9. Sialografía: _____ 10. Flujo Salivar sin Estimulo < 1.5ml/15 minutos: SI ___ NO ___																																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">13. MEDICAMENTOS</th> <th style="width: 10%;">Dosis Actual (mg)</th> <th style="width: 10%;">Dosis Media (mg)</th> <th style="width: 10%;">Año inicio</th> <th style="width: 10%;">Año Final</th> <th style="width: 10%;">Tiempo total (en meses)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>									13. MEDICAMENTOS	Dosis Actual (mg)	Dosis Media (mg)	Año inicio	Año Final	Tiempo total (en meses)																								
13. MEDICAMENTOS	Dosis Actual (mg)	Dosis Media (mg)	Año inicio	Año Final	Tiempo total (en meses)																																	
Observaciones: _____ _____ _____																																						

LABORATORIOS

10. LABORATORIOS INGRESO				11. TEST ESPECIALES		
FECHA:				FECHA:		±/-
<input type="checkbox"/>	Leucocitos			<input type="checkbox"/>	ANA	
<input type="checkbox"/>	Leucocitos			<input type="checkbox"/>	AntiCardiolipinas IgG	
<input type="checkbox"/>	Neutrofilos	#	%	<input type="checkbox"/>	AntiCardiolipinas IgG	
<input type="checkbox"/>	Linfocitos	#	%	<input type="checkbox"/>	AntiCardiolipinas IgM	
<input type="checkbox"/>	Linfocitos	#	%	<input type="checkbox"/>	Anticardiolipinas IgM	
<input type="checkbox"/>	Plaquetas			<input type="checkbox"/>	AntiB2- Glicopro IgG	
<input type="checkbox"/>	VCM			<input type="checkbox"/>	AntiB2- Glicopro IgG	
<input type="checkbox"/>	PCR (mg/dl) (gr/L)		POS NEG	<input type="checkbox"/>	AntiB2- Glicopro IgM	
<input type="checkbox"/>	VSG			<input type="checkbox"/>	Ro	
<input type="checkbox"/>	VDRL		POS NEG	<input type="checkbox"/>	La	
<input type="checkbox"/>	FTA-ABS			<input type="checkbox"/>	Sm	
<input type="checkbox"/>	CPK			<input type="checkbox"/>	RNP	
<input type="checkbox"/>	COOMBS			<input type="checkbox"/>	RA test	
<input type="checkbox"/>	Triglicidos			<input type="checkbox"/>	ANTI CCP	
<input type="checkbox"/>	Colesterol Total			<input type="checkbox"/>	Anticoagulante Lúpico	
<input type="checkbox"/>	HDL			<input type="checkbox"/>	Anticoagulante Lúpico	
<input type="checkbox"/>	LDL			<input type="checkbox"/>	C3	
<input type="checkbox"/>	Glicemia			<input type="checkbox"/>	C4	
<input type="checkbox"/>	Creatinina			<input type="checkbox"/>	Anti DNA	
<input type="checkbox"/>	Dep. Creatinina			<input type="checkbox"/>	Anti Scl70	
<input type="checkbox"/>	Proteinuria 24/hs			<input type="checkbox"/>	Anticentromero	
<input type="checkbox"/>	Proteinuria 24/hs			<input type="checkbox"/>	p ANCA	
<input type="checkbox"/>	Hematuria			<input type="checkbox"/>	c ANCA	
<input type="checkbox"/>	Hematuria			<input type="checkbox"/>	ACS Antimusculo Liso	
<input type="checkbox"/>	Cilindruria			<input type="checkbox"/>	ACS Antimitocondriales	
<input type="checkbox"/>	Cilindruria			<input type="checkbox"/>	Gamaglobulina IgA	
<input type="checkbox"/>	Leucocituria			<input type="checkbox"/>	Gamaglobulina IgM	
<input type="checkbox"/>	Leucocituria			<input type="checkbox"/>	Gamaglobulina IgM	
<input type="checkbox"/>	Aldolasa			<input type="checkbox"/>	Ig Monoclonal	
<input type="checkbox"/>	AntiKu			<input type="checkbox"/>	Crioglobulinemia	
<input type="checkbox"/>	AntiJo			<input type="checkbox"/>	Anti TPO	
<input type="checkbox"/>	SRP			<input type="checkbox"/>	Anti Tiroglobulina	
<input type="checkbox"/>	M2			<input type="checkbox"/>	Antirecepto TSH	
<input type="checkbox"/>	ACS Hepatitis C			<input type="checkbox"/>	T3	
<input type="checkbox"/>	Ag Sup Hep B			<input type="checkbox"/>	T4	
<input type="checkbox"/>	HIV			<input type="checkbox"/>	TSH	

12. Rx de Tórax	13. TAC	14. Espirometría	15. Pruebas Pulmonares
<input type="checkbox"/> Intersticial	<input type="checkbox"/> Intersticial	<input type="checkbox"/> Patrón Obstructivo	VEF 1: <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Alveolar	<input type="checkbox"/> Panal de Abejas	<input type="checkbox"/> Patrón Restrictivo	CVF: <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Derrame Pleural	<input type="checkbox"/> Vidrio Esmerilado	<input type="checkbox"/> P. Obstructivo/Restrictivo	DLCO: <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Hemorragia Pulmonar	<input type="checkbox"/> Normal	ND <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> No Tiene / ND	<input type="checkbox"/> Engrosamiento Pleural	<input type="checkbox"/> No Tiene / ND	
	<input type="checkbox"/> Normal		
	<input type="checkbox"/> No Tiene / ND		

Otros Laboratorios:	Observaciones:

CRONOGRAMA

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

OTROS



AGRADECIMIENTOS

- Dr. Juan Manuel Anaya
- Dra. Adriana Rojas Villarraga
- Dr. Rubén Darío Mantilla
- Dra. Jenny C. Amaya
- Dr. Carlos E. Trillos
- A los pacientes
- A mi familia
- A mis amigos del CREA

Crear es CREAr

Miguel de Unamuno



GRACIAS

