



**ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES
COLOMBIANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

***Autoimmune thyroid disease in Colombian patients with systemic
lupus erythematosus***

(Clin Endocrinol (Oxf) 2014; DOI: 10.1111/cen.12662 [Epub ahead of print])

Juan Sebastian Franco Aristizabal, MD.

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

TUTORES

Juan-Manuel Anaya, MD, PhD.

Adriana Rojas-Villarraga, MD.

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario – Universidad CES
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología
Mayo de 2015**

AUTORES

- **Jenny Carolina Amaya-Amaya, MD, Esp.** Médico y cirujano, Universidad del Rosario. Especialista en Epidemiología, Universidad del Rosario-Universidad-CES. Estudiante de Doctorado Ciencias Básicas, Universidad del Rosario. *E-mail:* jecamaya@gmail.com
- **Nicolás Molano-González, BsC** Pregrado en Ciencias Naturales Biología, Universidad Nacional de Colombia. Profesional en Estadística, Universidad Nacional de Colombia. Estudiante de Maestría en Estadística, Universidad Nacional de Colombia. *E-mail:* nmolanog@gmail.com
- **Yeny Acosta-Ampudia, BsC, PhD.** Doctora en inmunología. Profesora Auxiliar de Carrera. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá. *E-mail:* Jenny_acosta64@hotmail.com

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- **Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.** Calle 12C # 6-25. Bogotá, D.C, Colombia.
- **Universidad CES.** Calle 10A # 22-04. Medellín, Colombia.
- **Centro de Estudio de Enfermedad Autoinmunes – CREA.** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Cra. 24 #63C-69, Piso 3. Bogotá, D.C, Colombia.
- **Hospital Universitario Mayor – MEDERI.** Calle 24 #29-45. Bogotá, D.C, Colombia.
- **Fundación para la Investigación en Dermatología y Reumatología – FUNINDERMA.** Av. Cra. 20 #82-31. Bogotá, D.C, Colombia.
- **Riesgo de Fractura CAYRE.** Cra. 12 #98-38. Bogotá, D.C, Colombia.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a las personas más importantes en mi vida: mis padres, Carlos Alberto y Patricia, y mi hermano, Carlos Felipe, dado que con su amor y apoyo incondicional me enseñan la perseverancia y la importancia del trabajo constante para alcanzar mis metas y cumplir mis sueños. A ustedes les dedico este trabajo.

Al Dr. Juan Manuel Anaya y a la Dra. Adriana Rojas les quiero hacer un reconocimiento especial, por haberme dado la oportunidad de ser su alumno en el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes - CREA, por permitirme aprender de ustedes sus cualidades académicas y humanas, y por enseñarme la importancia del manejo integral de los pacientes para mirar más allá de su enfermedad. Gracias por contribuir a mi crecimiento personal y profesional.

Igualmente le quiero agradecer al Dr. Benjamín Reyes, Jenny Amaya, Omar Calixto, y al resto de miembros del CREA por su amistad, por las discusiones constructivas y sus contribuciones que ayudaron a la ejecución de este proyecto.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción	7
2. Problema	8
3. Justificación	10
4. Pregunta de Investigación	10
5. Marco Teórico	11
5.1 Lupus eritematoso sistémico	11
5.2 LES y poliautoinmunidad	13
5.3 Enfermedad tiroidea autoinmune	18
5.4 Poliautoinmunidad LES y ETA	26
6. Objetivos	28
6.1 Objetivo General	28
6.2 Objetivos Específicos	28
7. Metodología	29
7.1 Diseño	29
7.2 Estudio de prevalencia analítica	29
7.2.1 Población	29
7.2.2 Muestra	29
7.2.3 Criterios de selección	30
7.2.4 Recolección de la información	30
7.2.5 Variables	32
7.2.6 Calidad del dato	35
7.2.7 Plan de análisis	36
7.3 Revisión sistemática de la literatura	37
7.3.1 Criterios de selección	37
7.3.2 Proceso de realización de la RSL	38
7.3.3 Variables	39
7.3.4 Calidad del dato	39
7.4 Aspectos éticos	40
8. Resultados	42
8.1 Estudio de prevalencia analítica	42
8.2 Revisión sistemática de la literatura	45
9. Discusión	49
10. Conclusiones	51
11. Bibliografía	52
12. Anexos	60
12.1 Anexo 1.	60
Formatos de recolección de la información	
Antecedentes generales	
Medicamentos y laboratorios	

Lupus eritematoso sistémico	
Enfermedad tiroidea autoinmune	
Familiograma	
12.2 Anexo 2. Resultados revisión sistemática de la literatura.	68
12.3 Anexo 3. Administración del proyecto	80
Cronograma	
Presupuesto	

RESUMEN

Objetivos: Determinar la prevalencia y los factores asociados con el desarrollo de hipotiroidismo autoinmune (HA) en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y analizar la información actual en cuanto a la prevalencia e impacto de la enfermedad tiroidea autoinmune y la autoinmunidad tiroidea en pacientes con LES.

Métodos: Este fue un estudio realizado en dos pasos. Primero, un total de 376 pacientes con LES fueron evaluados sistemáticamente por la presencia de: 1) HA confirmado, 2) positividad para anticuerpos tiroperoxidasa/tiroglobulina (TPOAb/TgAb) sin hipotiroidismo, 3) hipotiroidismo no autoinmune, y 4) pacientes con LES sin hipotiroidismo ni positividad para TPOAb/TgAb. Se construyeron modelos multivariados y árboles de regresión y clasificación para analizar los datos. Segundo, la información actual fue evaluada a través de una revisión sistemática de la literatura (RSL). Se siguieron las guías PRISMA para la búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus, SciELO y Librería Virtual en Salud.

Resultados: En nuestra cohorte, la prevalencia de HA confirmado fue de 12% (Grupo 1). Sin embargo, la frecuencia de positividad para TPOAb y TgAb fue de 21% y 10%, respectivamente (Grupo 2). Los pacientes con LES sin HA, hipotiroidismo no autoinmune ni positividad para TPOAb/TgAb constituyeron el 40% de la cohorte. Los pacientes con HA confirmada fueron estadísticamente significativo de mayor edad y tuvieron un inicio tardío de la enfermedad. El tabaquismo (ORA 6.93, IC 95% 1.98-28.54, $p= 0.004$), la presencia de Síndrome de Sjögren (SS) (ORA 23.2, IC 95% 1.89-359.53, $p= 0.015$) y la positividad para anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) (ORA 10.35, IC 95% 1.04-121.26, $p= 0.047$) se asociaron con la coexistencia de LES-HA, ajustado por género y duración de la enfermedad. El tabaquismo y el SS fueron confirmados como factores predictivos para LES-HA (AUC del modelo CART = 0.72). En la RSL, la prevalencia de ETA en LES varió entre 1% al 60%. Los factores asociados con esta poliautoinmunidad fueron el género femenino, edad avanzada, tabaquismo, positividad para algunos anticuerpos, SS y el compromiso articular y cutáneo.

Conclusiones: La ETA es frecuente en pacientes con LES, y no afecta la severidad del LES. Los factores de riesgo identificados ayudarán a los clínicos en la búsqueda de ETA. Nuestros resultados deben estimular políticas para la suspensión del tabaquismo en pacientes con LES.

Palabras clave: poliautoinmunidad, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea autoinmune, anticuerpos tiroideos.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence and the associated factors of autoimmune hypothyroidism (AH) within a systemic lupus erythematosus (SLE) cohort, and to analyze the current information concerning the prevalence and impact of autoimmune thyroid disease (AITD) and thyroid autoimmunity in patients with SLE.

Methods: This was a two/step study. First, a total of 376 patients with SLE were assessed for the presence of the following: 1) confirmed AH, 2) positive thyroperoxidase antibodies/thyroglobulin antibodies [TPOAb/TgAb] without hypothyroidism, 3) non-autoimmune hypothyroidism and 4) SLE patients with neither. Multivariate analysis and a classification and regression tree model were used to analyze data. Second, the current information was evaluated through a systematic literature review (SLR). The PRISMA guidelines were followed to search in PubMed, Scopus, SciELO and Virtual Health Library databases.

Results: In our cohort, the prevalence of confirmed AH was 12% (Group 1). However, the TPOAb and TgAb-positive frequencies were 21% and 10%, respectively (Group 2). SLE patients with neither comprised 40% of the cohort. Patients with confirmed AH were significantly older and had later age at onset of the disease. Smoking (AOR 6.93, 95% CI 1.98-28.54, $p= 0.004$), Sjögren's Syndrome (SS) (AOR 23.2, 95% CI 1.89-359.53, $p= 0.015$) and positivity for anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) (AOR 10.35, 95% CI 1.04-121.26, $p= 0.047$) were associated with AH-SLE, regardless of gender and duration of the disease. Smoking and SS were confirmed as predictors of AH-SLE. In the SLR, the prevalence of AITD ranged from 1% to 60%. The factors associated with this polyautoimmunity were female gender, older age, smoking, certain autoantibodies, SS, and, cutaneous and articular involvement.

Conclusions: AITD is frequent in SLE, and it does not affect the severity of SLE. Identified risk factors will assist clinicians in the search for AITD. Our results encourage smoke-free policies in patients with SLE.

Keywords: polyautoimmunity, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroid disease, thyroid autoantibodies

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes (EAI) son condiciones crónicas que se inician por la pérdida de la tolerancia inmunológica a los auto-antígenos, y representan un grupo heterogéneo de desórdenes que afectan un órgano o múltiples sistemas. Dada la condición crónica de estas enfermedades, constituyen una carga significativa en los sistemas de salud, con costos directos e indirectos y alteración en la calidad de vida de los pacientes[1].

El mosaico de la autoinmunidad describe el origen multifactorial y la diversidad en la expresión de las EAI[2]. Esto implica que diferentes combinaciones de muchos factores involucrados en la autoinmunidad producen distintas presentaciones clínicas que representan el amplio espectro de las EAI. El término “caleidoscopio de la autoinmunidad” manifiesta el posible cambio de una enfermedad a otra o el hecho que más de una enfermedad pueda coexistir en el mismo individuo o familia[3].

El hecho que las EAI comparten distintos subfenotipos (por ejemplo, compromiso cutáneo, fenómeno de Raynaud, artralgia y artritis, enfermedad cardiovascular, entre otros), mecanismos fisiopatológicos, factores medioambientales y genéticos se ha denominado la “tautología autoinmune”, e indica que las EAI comparten mecanismos fisiopatológicos y por lo tanto, tienen un origen común; es decir, la tautología autoinmune implica que una EAI es similar a otra. Las EAI no pueden ser iguales porque las células y órganos blanco, así como los factores desencadenantes y la edad de inicio varía entre las EAI[1,4].

La evidencia clínica de la tautología autoinmune resalta la coexistencia de diferentes EAI en el mismo individuo, lo que corresponde a poliautoinmunidad, definido como la presencia de más de una EAI en el mismo paciente[5]. Cuando tres o más EAI coexisten, se denomina síndrome autoinmune múltiple (SAM)[6]. Factores significativamente asociados con poliautoinmunidad incluyen el género femenino y la autoinmunidad familiar (es decir, la presencia de diferentes EAI en múltiples miembros de una familia nuclear)[5]. La poliautoinmunidad representa el efecto de un genotipo en diversos fenotipos, y ha sido descrita en la mayoría de enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren (SS) y lupus eritematoso sistémico[5].

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LES es una EAI sistémica caracterizada por una heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, en donde, durante la historia natural de la enfermedad, los pacientes pueden presentar compromiso de distintos órganos tales como piel, articulaciones, serosas, sistema nervioso central, renal y cardiovascular[7]. Adicionalmente, el LES presenta un curso clínico variable, en donde los pacientes cursan con períodos de actividad de la enfermedad alternando con períodos de quiescencia clínica y serológica de la enfermedad[7].

Las prevalencia e incidencia de LES a nivel mundial varían de 20 a 70 por 100,000 personas-año y de 1 a 10 por 100,000 personas-año, respectivamente[8]. De forma similar a otras EAI, afecta más frecuentemente a mujeres en comparación con los hombres[9]. Existe una variación geográfica y/o étnica entre poblaciones en cuanto a la epidemiología, manifestaciones clínicas, actividad de la enfermedad y acumulo de daño crónico[9]. La exposición a factores medioambientales, conocido como la ecología autoinmune (e.g., tabaquismo, infecciones, luz ultravioleta, hormonas, entre otros), actúan como desencadenantes de la enfermedad en pacientes con factores hereditarios[10].

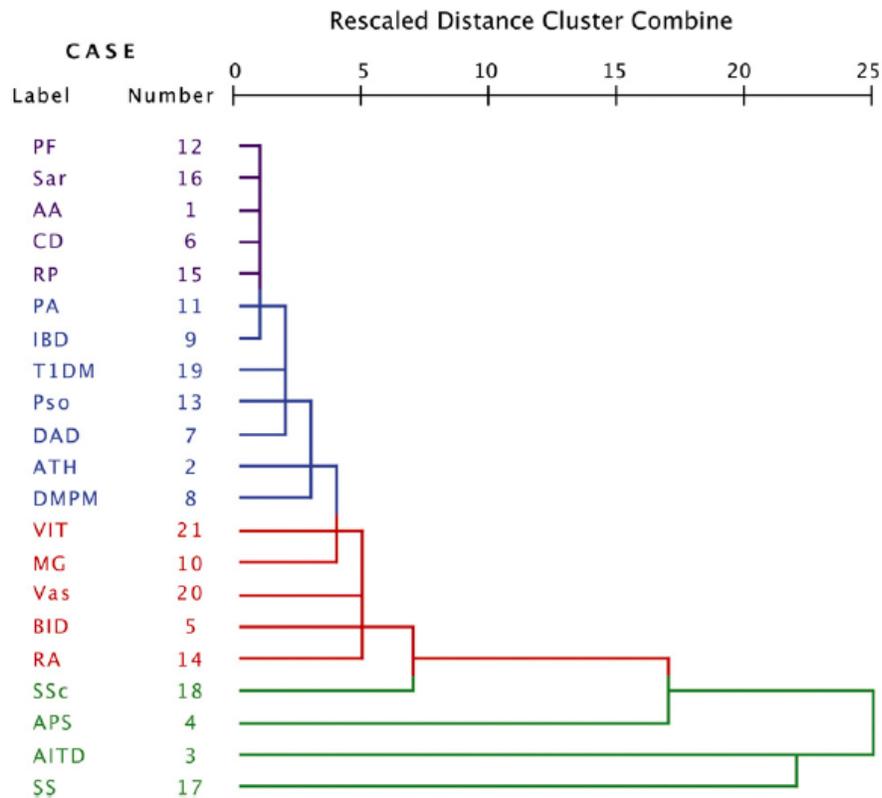


Figura 1. Dendrograma de análisis de grupos de poliautoinmunidad en LES. Como se puede evidenciar en color verde, las principales EAI que se asocian con LES son el SS, la ETA y el SAF. Copyright© Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

La poliautoinmunidad en LES es frecuente, reportada hasta en el 40% de los pacientes[11]. Los principales factores asociados con el desarrollo de poliautoinmunidad en LES son la autoinmunidad familiar, dado que como se trata de enfermedades complejas, éstas tienden a agruparse en las familias; compromiso articular; y la positividad para anticuerpos anti-Ro, que se asocia con el desarrollo de SS en estos pacientes[11]. Como se evidencia en la Figura 1, las principales EAI que acompañan al LES son la ETA, el SS y el SAF; este hallazgo es importante debido a que la ETA ha sido denominada una de las “chaperonas de la autoinmunidad”, es decir, constituye una de las principales EAI que se manifiesta como poliautoinmunidad en la mayoría de pacientes con EAI[5,11]. Sin embargo, aún se conoce poco sobre el efecto que tiene la poliautoinmunidad en los pacientes con EAI, dado que no es claro si se asocia con un subfenotipo más agresivo o más benigno de la enfermedad; se desconoce el impacto que tiene esta poliautoinmunidad en los pacientes con LES.

3. JUSTIFICACIÓN

La ETA constituye la EAI más común, afectando entre el 2-5% de la población general, con variación étnica y geográfica[12]. En Colombia, se ha reportado una prevalencia de hasta el 18% de hipotiroidismo (autoinmune y no autoinmune) y de hasta el 2% para hipertiroidismo (autoinmune y no autoinmune)[13]. Diferentes estudios a nivel mundial han evaluado la coexistencia de ETA en pacientes con LES, encontrando que la ETA y la positividad para anticuerpos tiroideos es mucho más frecuente en los pacientes con LES comparado con la población general[14–16]. La alteración tiroidea más frecuente en pacientes con LES es el hipotiroidismo autoinmune, con una prevalencia reportada entre el 4-14%, en comparación con la prevalencia mundial del 1%[14–17].

Desde la perspectiva de la tautología autoinmune, la coexistencia de LES y ETA comparten factores genéticos tanto en el HLA (e.g., *HLA-DRB1*0301*) y no-HLA (e.g., *CTLA4*, *PTPN22*), subfenotipos clínicos como el compromiso articular y los síntomas constitucionales, e inclusive factores medioambientales, como el tabaquismo. El LES y la ETA comparten mecanismos en común que obliga el estudio de esta poliautoinmunidad más allá del reporte de su prevalencia, para evaluar los factores asociados en cuanto a modificación de la historia natural de la enfermedad, manifestaciones clínicas, actividad de la enfermedad y mortalidad por enfermedad cardiovascular o nefritis lúpica.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia y los factores asociados con el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con lupus eritematoso sistémico pertenecientes a una cohorte Colombiana?

¿Cuál es la prevalencia y los factores asociados con el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con lupus eritematoso sistémico descritos con la literatura?

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES, lupus) es el prototipo de EAI sistémica (Figura 2)[18], en la cual se puede afectar virtualmente cualquier órgano en el cuerpo, que puede ir desde manifestaciones relativamente leves (por ejemplo, eritema cutáneo o artritis no erosiva) hasta complicaciones severas que pueden comprometer la vida de las pacientes, como lo son la nefritis lúpica, alteraciones neuropsiquiátricas y otros órganos mayores[7].

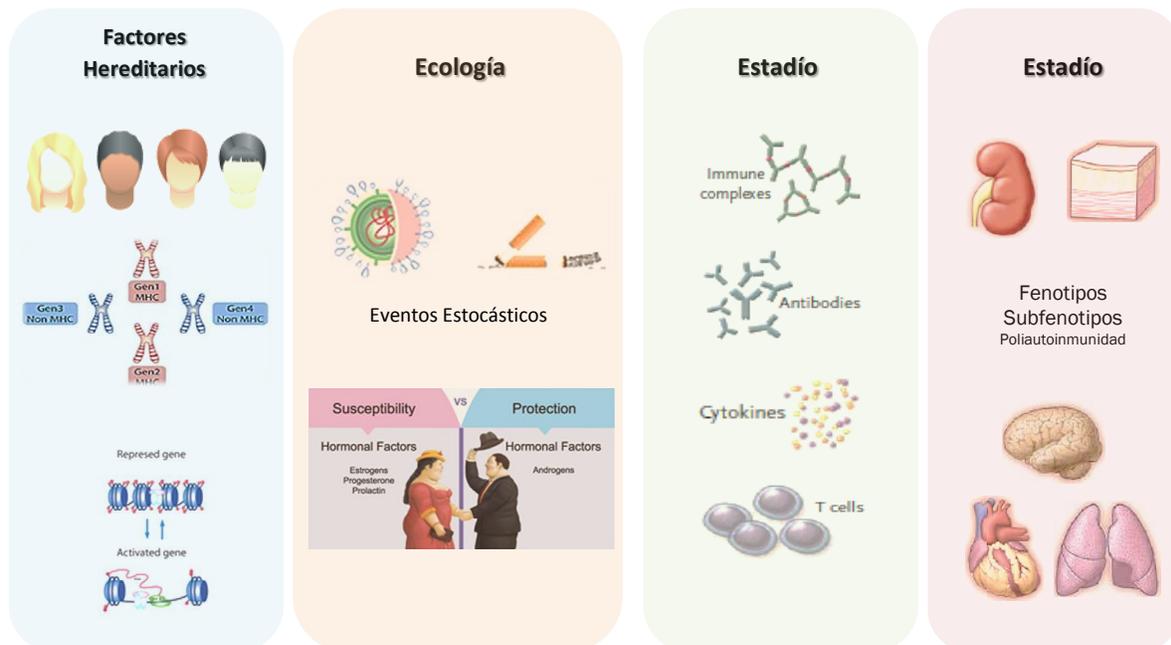


Figura 2. Etiología multifactorial del LES. Se describe el LES como enfermedad compleja, en donde un individuo con factores hereditarios (por ejemplo, etnia, alteraciones genéticas y epigenéticas) se expone a factores medioambientales que actúan como desencadenantes de la enfermedad (es decir, eventos estocásticos) llevando al desarrollo de autoanticuerpos y posteriormente al daño orgánico. Copyright© Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

El LES es prevalente a nivel mundial, aunque presenta variaciones en la incidencia y prevalencia entre los países[8]. La incidencia varía entre 1 por cada 100,000 habitantes en Dinamarca a 8.7 por cada 100,000 habitantes en Brasil; asimismo, la prevalencia es de 28.3 por 100,000 habitantes en Dinamarca a un estimado de 149.5 por 100,000 habitantes en algunas regiones de Estados Unidos[8]. A partir de estudios poblacionales en Estados Unidos, se ha determinado que la incidencia ha aumentado entre 3 a 7 veces en el período 1950 a 1992[19]; se desconoce la prevalencia e incidencia del LES en poblaciones Latinoamericanas. Asimismo, la mortalidad por LES ha disminuido en las últimas décadas, con una tasa de supervivencia a 5 años menor al 50% en 1950 al 95% en estudios más recientes; sin embargo, la mortalidad en pacientes con LES sigue

siendo 2.4 veces mayor comparada con la población general[20]. Clásicamente, se ha descrito un patrón bimodal de mortalidad por LES, donde en etapas tempranas de la enfermedad las principales causas de mortalidad son la actividad de la enfermedad (por ejemplo, por nefritis lúpica) y las infecciones (como consecuencia del tratamiento inmunosupresor), mientras que en estadios tardíos las principales causas son el daño orgánico principal la enfermedad cardiovascular secundaria a un proceso de aterosclerosis acelerada en estos pacientes[21].

De forma similar, existe una variación étnica en la severidad de la enfermedad. El LES usualmente se presenta a una edad más temprana en pacientes no caucásicos (es decir, Hispanos, Asiáticos y Africanos) con acumulación más rápida de daño orgánico y tasas de mortalidad más altas[22]. Asimismo, los patrones de expresión de la enfermedad cambian según la etnia, encontrando en las poblaciones Caucásicas mayor frecuencia de manifestaciones cutáneas (en particular, fotosensibilidad y eritema malar), mientras que las poblaciones Hispanas, Asiáticas y Africanas presentan una expresión más severa de la enfermedad con compromiso renal, hematológico, serosas, neuropsiquiátricas e inmunológicas comparado con otras etnias[22].

Como ocurre en otras EAI, los factores genéticos se pueden clasificar en aquellas mutaciones que ocurren en el gen del HLA y aquellas que ocurren en genes diferentes al HLA (no-HLA)[23]. El LES es una enfermedad multigénica, con más de 40 asociaciones genéticas identificadas por estudios de asociación del genoma completo (GWAS)[24]. En un estudio realizado en población Latinoamericana, se encontró que el alelo *HLA-DRB1*0301* (o según nomenclatura previa *HLA-DR3*) presenta la mayor asociación como alelo de riesgo para desarrollo de LES, mientras que el alelo *HLA-DRB1*1101* corresponde a un factor protector debido a su asociación negativa con LES[25]. Dentro de los genes no-HLA, se han descrito genes involucrados en la señalización del interferón (IRF5), en el procesamiento de los complejos inmunes y la inmunidad innata (ITGAM) y genes involucrados en la señalización y funcionamiento de las células T (PTPN22 y STAT4)[23]. En cuanto a la epigenética (definida como los cambios en la expresión génica que no involucran cambios en la secuencia del ADN), los principales descritos en LES son la metilación del ADN y modificaciones en las histonas, que lleva a una mayor expresión de genes involucrados en el sistema inmunológico[26].

Los factores medioambientales actúan como desencadenantes de la enfermedad en pacientes genéticamente susceptibles[10]. Las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos, es una de las principales teorías que explican la variación en la frecuencia entre género del LES[27]. Dentro de las teorías del efecto de los estrógenos sobre el sistema inmunológico se encuentra la resistencia a la apoptosis y la expansión de linfocitos B de la zona marginal, el aumento en la expresión de linfocitos T por medio de la calcineurina y el CD40L, y la activación de células dendríticas; esto trae como resultado un la activación del sistema inmunológico con el aumento en la producción de autoanticuerpos[27]. Las infecciones virales por citomegalovirus y Epstein-Barr pueden desencadenar una respuesta inmune contra el huésped por medio del mimetismo molecular[28]. Los rayos UV inducen la apoptosis y, por lo tanto, la presencia de autoantígenos; adicionalmente, pueden actuar como opsoninas desencadenando una reacción inflamatoria[28].

Finalmente, el cigarrillo produce la activación de mediadores proinflamatorios, daño sobre el ADN, estimula la necrosis tisular mediada por toxinas, aclaramiento inadecuado de debris celular y aumento en la población de linfocitos B autorreactivos[28].

En el LES, la activación del sistema inmune se caracteriza por una respuesta exagerada de células B y T, acompañada de una pérdida en la tolerancia inmune[23]. La producción y eliminación deficiente de anticuerpos, circulación y depósito tisular de complejos inmunes, y activación del complemento y de citoquinas proinflamatorias contribuyen a las manifestaciones clínicas variadas de la enfermedad[23].

El curso clínico del LES es variable y se caracteriza por períodos de remisión y activación de la enfermedad[7]. Dada la heterogeneidad de la sintomatología, los pacientes con LES puede presentar diferentes manifestaciones clínicas durante el curso de la historia natural de la enfermedad, involucrando virtualmente cualquier órgano[29]. Esto lleva al desarrollo de subfenotipos de la enfermedad, donde algunos pacientes pueden presentar un curso clínico menos severo dado por compromiso articular, mucocutáneo, hematológico y serológico; sin embargo, otros pacientes cursan con una enfermedad más severa dado por compromiso renal y neurológico[29]. Se ha descrito que el patrón que predomina durante los primeros años de la enfermedad suele perdurar subsecuentemente.

5.2 LES y poliautoinmunidad

5.2.1 Poliautoinmunidad LES y Síndrome Antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una EAI caracterizada por la ocurrencia de trombosis venosa y arterial, acompañado de pérdidas fetales recurrentes, en la presencia de anticuerpos antifosfolípidos tales como el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas, y anticuerpos anti beta-2 glicoproteína-I[30]. El SAF fue descrito por primera vez en 1983 por el Dr. Graham R.V. Hughes en pacientes con LES[31].

Inicialmente, el SAF no se consideraba una EAI sistémica y se pensaba que únicamente ocurría en pacientes con LES[30]. En años recientes, se han descrito características clínicas (por ejemplo, enfermedad renal no trombótica, migraña, hipertensión pulmonar) y de laboratorio (anticuerpos antinucleares positivos, hipocomplementemia) que resaltan la condición multisistémica de esta enfermedad[30].

En Colombia, la poliautoinmunidad con SAF fue estudiada recientemente en una cohorte de pacientes con LES[32]. Se observó una prevalencia de 9.3% de la poliautoinmunidad entre LES y SAF. Los pacientes que presentaron la coexistencia de LES y SAF presentaron mayor enfermedad cardiovascular, compromiso pulmonar y positividad para factor reumatoide (FR)[32]. El compromiso pulmonar, principalmente la hipertensión pulmonar, es frecuente en pacientes con SAF, y se cree que las aCL se encuentran involucradas en la fisiopatología de la misma[32]. En cuanto al FR, Spadaro *et al.*[33] previamente reportó la relación de la positividad del FR con el SAF, específicamente, su correlación con los niveles de aCL.

En la Tabla 1 se encuentran los factores asociados con esta poliautoinmunidad[32,34–37]. Como se mencionó anteriormente, la enfermedad cardiovascular constituye una de las principales causas de mortalidad en pacientes con LES en estadios tardíos, siguiendo el patrón de mortalidad bimodal descrito. Por lo tanto, esta poliautoinmunidad se asocia con un subfenotipo más severo dado que se asocia con mayor daño crónico por la enfermedad e, indirectamente, mayor mortalidad.

Tabla 1. Poliautoinmunidad LES y SAF

Autor (año)	Prevalencia poliautoinmunidad (n/N)	Factores asociados a la poliautoinmunidad	Comentarios
Vianna <i>et al.</i> (1992)	8.4% (8/95)	La presencia de aCL se asoció significativamente con eventos tromboembólicos y abortos.	La trombocitopenia fue más frecuente entre los pacientes con aCL positivos, sin embargo, esta relación no fue estadísticamente significativa.
Aguirre <i>et al.</i> (2001)	12.4% (16/129)	Trombosis (p=0.007) Pérdidas fetales (p=0.009)	Cohorte de pacientes con LES mestizos.
McClain <i>et al.</i> (2004)	9.2% (12/130)	Compromiso renal, compromiso neurológico, trombocitopenia y eventos trombóticos.	La positividad para aCL se encontraban previa al diagnóstico de LES.
Mok <i>et al.</i> (2013)	6.5% (44/679)	Mayor enfermedad cardiovascular Mortalidad aumentada (HR 2.29, IC95% 1.13-4.64, p=0.02)	Los pacientes con poliautoinmunidad con SAF presentaban mayor daño crónico por la enfermedad medida por la escala SDI.
Franco <i>et al.</i> (2014)	9.3% (35/376)	Enfermedad cardiovascular (ORA 3.38, IC95% 1.11-10.96, p=0.035) Compromiso pulmonar (ORA 5.06, IC95% 1.96-16.74, p=0.007) Positividad factor reumatoide (ORA 4.68, IC95% 1.63-14.98, p=0.006)	La poliautoinmunidad con SAF se asocia con mayor enfermedad cardiovascular, la cual corresponde a la principal causa de mortalidad en pacientes con LES.

aCL: anticuerpos anticardiolipinas; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido; SDI: índice de daño por lupus del SLICC/ACR; ORA: *odds ratio* ajustado; IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio.

5.2.2 Poliautoinmunidad LES y Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una epitelitis autoinmune que se caracteriza por un infiltrado linfocítico que afecta las glándulas exocrinas en su mayoría la glándulas lacrimales y salivares, con el subsiguiente compromiso clínico evidenciado con xerostomía y xeroftalmia[38].

El primer reporte sobre la coexistencia de SS en pacientes con LES fue en una serie de casos publicados en 1959[39]. Entre 1998 y 2011, se han reportado distintos estudios de cohorte comparando las características clínicas y de laboratorios entre pacientes con LES y aquellos con la poliautoinmunidad LES y SS, sugiriendo que esta poliautoinmunidad se asocia con un subfenotipo distintivo de la enfermedad. La prevalencia de la coexistencia de SS en pacientes con LES vara entre 8.3% al 19%[38,40–45].

En un meta-análisis publicado recientemente[38], se incluyeron 6 estudios que analizaron esta poliautoinmunidad en los cuales se pudo realizar la extracción de variables demográficas, clínicas y de laboratorio. La prevalencia de la poliautoinmunidad fue de 17.8% (444 de 2489 pacientes en total). Los pacientes que presentaron LES y SS presentaron un subfenotipo clínico caracterizado por presencia de úlceras orales y artritis, con menor compromiso renal (es decir, proteinuria y hematuria) y neurológico. En cuanto al perfil de autoanticuerpos, los pacientes con la poliautoinmunidad de LES y SS presentaron mayor positividad para anti-Ro y anti-La, y menor frecuencia de anti-Sm y aCL. No se encontró asociación estadísticamente significativa con otras manifestaciones cutáneas, ni compromiso de serosas, pulmonar ni hematológico.

Como se puede evidenciar en la Tabla 2[40–45], los pacientes con LES que presentan la poliautoinmunidad con SS se caracterizan por ser significativamente mayores y por presentar un subfenotipo de la enfermedad menos agresivo dado por el menor compromiso de órganos (en especial, compromiso renal) en comparación con los pacientes con LES sin esta poliautoinmunidad.

Tabla 2. Poliautoinmunidad LES y SS

Autor (año)	Prevalencia poliautoinmunidad (n/N)	Factores asociados a la poliautoinmunidad	Comentarios
Nossent <i>et al</i> (1998)	19.5% (27/138)	Edad mayor (promedio 41 vs. 35 años, p=0.03) Mayor trombocitopenia (26% vs. 9%, p=0.05) Menor compromiso renal (19% vs. 38%, p=0.04)	Evaluaron pacientes con LES que desarrollan SS. Mejor pronóstico con menor mortalidad comparado con los pacientes sin diagnóstico de SS.

Autor (año)	Prevalencia poliautoinmunidad (n/N)	Factores asociados a la poliautoinmunidad	Comentarios
Manossakis <i>et al.</i> (2004)	9.2% (26/283)	Edad mayor (promedio 40.7 años, p=0.015) Mayor Fenómeno de Raynaud (80.8% vs. 43.4%, p=0.001) Menor compromiso renal (11.5% vs. 55.3%, p=0.005) Menor trombocitopenia (7.7% vs. 26.3%, p=0.03)	Evaluaron pacientes con LES sin SS, pacientes con SS sin LES y pacientes con poliautoinmunidad de LES y SS. El SS precedió el desarrollo de LES en 69.2% de los pacientes; las características de síntomas sicca fueron similar entre los 3 grupos.
Szanto <i>et al.</i> (2006)	35.9% (56/156)	Edad mayor(promedio 50.8 vs. 43.6 años, p=0.01) Mayor frecuencia tiroiditis (21.4% vs. 6%, p=0.02) Mayor positividad anti- Ro y anti-La	Evaluaron pacientes con LES sin SS, pacientes con SS sin LES y pacientes con poliautoinmunidad de LES y SS. El LES precedió la diagnóstico de SS en 41.5% de los pacientes.
Pan <i>et al.</i> (2008)	6.5% (35/542)	Edad mayor (promedio 41.3 vs. 35.8 años, p=0.003) Edad de inicio LES (promedio 37.6 vs. 30.4 años, p=0.001) Menor compromiso renal (48.6% vs. 66.7%, p=0.029) Mayor positividad anti- Ro y anti-La	Evaluaron pacientes con LES que desarrollan SS. La presencia de compromiso articular fue mayor en pacientes con la poliautoinmunidad, con valor p límite.
Xu <i>et al.</i> (2010)	1.75% (41/2331)	Edad mayor (promedio 42.8 vs. 31.8 años, p=0.001) Menor eritema facial (9.8% vs. 46.3%, p=0.021) Menor compromiso renal (7.3% vs. 31.3%, p=0.002) Mayor positividad anti- Ro y anti-La	Síntomas sicca fueron más frecuentes en los pacientes con la poliautoinmunidad.

Autor (año)	Prevalencia poliautoinmunidad (n/N)	Factores asociados a la poliautoinmunidad	Comentarios
Baer <i>et al.</i> (2010)	13.9% (259/1859)	Edad mayor (promedio 38.6 vs. 31.6 años, p=0.001) Fotosensibilidad (ORA 1.55, IC95% 1.15 - 2.09, p=0.0004) Úlceras orales (ORA 2.19, IC95% 1.63 - 2.96, p=0.001) Proteinuria (ORA 0.72, IC95% 0.53-0.99, p=0.04)	Poliautoinmndad LES y SS fue más común en raza blanca, y se asocia con mayor daño acumulado medido por SDI.

LES: lupus eritematoso sistémico; SS: Síndrome de Sjögren; SDI: índice de daño por lupus del SLICC/ACR; ORA: *odds ratio* ajustado; IC: intervalo de confianza.

5.2.2 Poliautoinmunidad LES y Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía inflamatoria más común a nivel mundial. Es una patología multifactorial, autoinmune, sistémica y crónica, que se caracteriza por compromiso inflamatorio del tejido sinovial en las articulaciones diartrodiales resultando en poliartritis simétrica e hipertrofia de la membrana sinovial con el consecuente daño articular progresivo, destrucción ósea y cartilaginosa, así como deformidades articulares, lo que impacta sobre la calidad de vida de los pacientes[46].

La coexistencia de LES y AR, también definida como “rhupus”, fue descrita por primera vez en 1971 por Schur[47–49]. No obstante, la definición de rhupus continúa siendo controversial, debido a que existe polémica sobre si constituye una entidad aparte, una poliautoinmunidad o un compromiso articular severo en pacientes con LES[49]. Hasta el momento, se han reportado menos de 100 casos de rhupus en la literatura mundial. La prevalencia de rhupus varía de 0.01% hasta el 2%; esta variación se debe a diferentes criterios de clasificación y de selección de pacientes usados en los diferentes estudios[49].

En un estudio publicado recientemente realizado en pacientes colombianos con LES, se observó una frecuencia de 6.4% de rhupus[50]. Adicionalmente, se reportó que aquellos pacientes con rhupus presentaban mayor edad y una duración de la enfermedad mayor. Los anticuerpos anti-CCP se asociaron con el desarrollo de rhupus en pacientes con LES; se calculó un valor predictivo positivo y negativo de 0.62 y 0.91, respectivamente.

Los pacientes con rhusus (Tabla 3) tienen una edad mayor de presentación en comparación con los pacientes con LES[48,50–52]. En cuanto al compromiso de órganos, se ha evidenciado menor compromiso sistémico (por ejemplo, renal o neurológico) en los pacientes con rhusus; sin embargo, este hallazgo no ha sido consistente en todos los estudios y dada la baja prevalencia de esta poliautoinmunidad se requieren más estudios para definir el subfenotipo presente en el rhusus.

Tabla 3. Poliautoinmunidad LES y AR

Autor (año)	Prevalencia poliautoinmunidad (n/N)	Factores asociados a la poliautoinmunidad	Comentarios
Panush <i>et al.</i> (1988)	7.6% (6/79)	Los pacientes con rhusus presentaron eritema malar, lupus discoide y nefritis más frecuentemente (p<0.05) que los pacientes con AR.	Rhusus se presenta como un síndrome en el cual los pacientes presentan características similares a la de pacientes con AR y LES, pero no presenta rasgos inmunológicos diferentes.
Tani <i>et al.</i> (2013)	9.7% (10/103)	Edad mayor (promedio 49.7 vs. 41.6 años, p=0.03) Menor compromiso renal (p=0.01)	Los pacientes con rhusus presentaron los marcadores inflamatorios elevados y alteraciones en la ecografía articular con mayor frecuencia comparado con los pacientes con LES.
Liu <i>et al.</i> (2014)	1.4% (51/3733)	Menor compromiso neurológico (2.0% vs. 17.5%, p=0.001) Menor compromiso hematológico (84.3% vs. 96.7%, p=0.018)	AR precedió al diagnóstico de LES en el 84% de los pacientes.
Amaya-Amaya <i>et al.</i> (2015)	6.4% (24/377)	Edad mayor (promedio 46.4 vs. 36.37 años, p=0.001) Edad de inicio de LES mayor (promedio 35.9 vs. 36.37 años, p=0.017) Mayor positividad para anti-CCP	El 54.2% de los pacientes presentaron enfermedad erosiva. La AR precedió al diagnóstico de LES en el 62.5% de los pacientes.

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

5.3 Enfermedad tiroidea autoinmune

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) es la enfermedad autoinmune (EAI) órgano-específica más común, afectando el 2-5% de la población con una variabilidad entre género (i.e., mujeres 5-15% y hombres 1-5%)[12,53]. Dado que la ETA representa un grupo de EAI agrupadas, la heterogeneidad clínica es diversa y varía entre estas enfermedades, y se pueden clasificar dependiendo si un estado de hipotiroidismo (e.g., tiroiditis de Hashimoto) o hipertiroidismo (e.g., enfermedad de Graves) predomina en el paciente[12].

El infiltrado linfocítico genera daño tisular y altera la función de la glándula tiroidea[54]. La lesión es causada cuando los autoanticuerpos y/o células T sensibilizadas reaccionan contra las células tiroideas generando una respuesta inflamatoria y, en algunos casos, lisis celular[54]. Generalmente, mientras que los linfocitos T son el principal tipo celular que infiltra la glándula en

la tiroiditis de Hashimoto (TH), una respuesta celular B predomina y determina la presencia de enfermedad de Graves (EG)[54].

5.3.1 Factores asociados con el desarrollo de ETA

Genéticos:

Los factores genéticos tienen un papel clave en la patogénesis de la ETA (Figura 3). De hecho, un número importante de genes relacionados con la inmunidad han sido implicados en la susceptibilidad genética a la ETA. Entre estos se incluyen genes relacionados con la sinapsis inmunológica [e.g., *HLA-DR*, *CTLA-4*, *CD40*, y proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 22 (*PTPN22*)] y aquellos involucrados con los linfocitos T reguladores (e.g., *FOXP3*, *CD25*)[55].

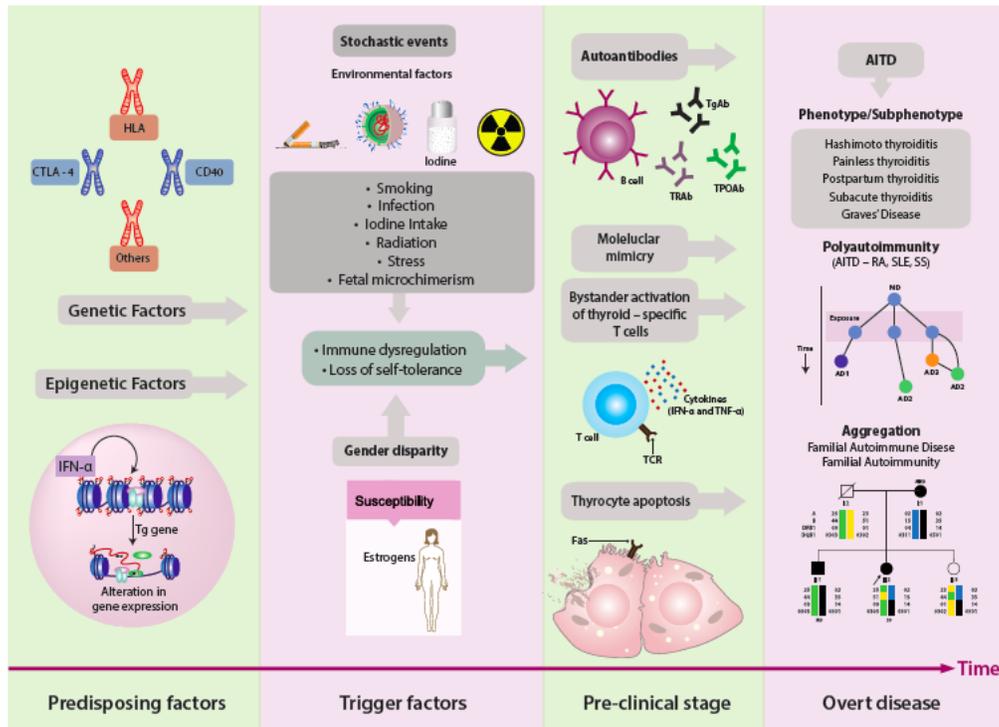
La asociación entre los alelos del *HLA* y la ETA es bien conocida, pero la variante etiológica primaria en esta región es aún desconocida[55]. El locus del *HLA-DR* juega un papel importante dado que el *HLA-DR3* está presente en hasta el 55% de los pacientes con EG, comparado con el 30% de la población general. Adicionalmente, se ha encontrado que el *HLA-DR3* y el *HLA-DR5* están vinculados con la TH y se asocian con un mayor riesgo para desarrollar esta enfermedad. Ban *et al.*[56], identificó la arginina en la posición 74 del *HLA-DRβ1* (DRβ-Arg74) como el aminoácido crítico que confiere susceptibilidad a la EG y la glutamina en la misma posición como el aminoácido protector. Similarmente, Menconi *et al.*[57], identificó que las células presentadoras de antígeno con arginina en la posición 74 en los bolsillos del *HLA-DR* tenían la capacidad de presentar péptidos de tiroglobulina a los linfocitos T e iniciar un proceso autoinmune. Por otro lado, existen estudios que han demostrado que alelos pertenecientes al *HLA-DQ* confieren resistencia al desarrollo de ETA.

Existen otros genes relacionados con la inmunidad que no se encuentran dentro del *HLA*, y que contribuyen a la susceptibilidad genética para el desarrollo de autoinmunidad. Polimorfismos en ciertos alelos del *CTLA-4* predisponen a EG y TH[55]. Por ejemplo, en un estudio con 379 pacientes con EG en el Reino Unido, 42% de los sujetos presentaban una alelo particular (alelo G) del *CTLA-4* comparado con el 32% de los controles. Esta anomalía genética se acompañó de altos niveles de autoanticuerpos tiroideos y disfunción tiroidea clínica. Actualmente, el *HLA-DR3* y el *CTLA-4* se consideran los principales genes asociados con el desarrollo de ETA. El *CD40* se expresa en las células foliculares tiroideas y en los linfocitos B[58]. Polimorfismos en este gen se asocian con un aumento del 20-30% de la traducción de los transcritos del *mRNA* de *CD40* en pacientes con ETA[59]. Asimismo, polimorfismos en el gen del *PTPN22*, involucrado en la activación de linfocitos T, se asocia con una ganancia en la función de esta población celular[60]. Finalmente, el *FOXP3* se ha asociado con la EG, aunque su papel en esta enfermedad aún se encuentra en estudio[61].

Epigenética:

Aunque la asociación entre los factores genéticos y medioambientales es clara, los mecanismos por el cual las variantes genéticas interactúan con los factores medioambientales para causar autoinmunidad son desconocidos. Estudios recientes sugieren la epigenética como el mecanismo complementario a la genética. La modulación epigenética de la expresión génica puede ocurrir a

través de alteraciones en la metilación del DNA, patrones de modificación de histonas (e.g., acetilación, desacetilación y metilación), e interferencia del RNA a través de microRNA. Recientemente, se demostró que el interferón- α (IFN- α) puede inducir alteraciones en la expresión del gen de la tiroglobulina (Tg) a través de cambios epigenéticos en la modificación de histonas[62]. Dado que el IFN- α es secretado localmente durante las infecciones virales, constituye un mecanismo atractivo de cómo las infecciones pueden desencadenar el desarrollo de ETA. Otro fenómeno epigenético descrito en la patogénesis de la ETA es la inactivación del cromosoma X; este mecanismo podría explicar, en parte, el riesgo elevado de ETA en las mujeres,



como fue demostrado por Yin *et al*[63].

Figura 3. Factores de riesgo para ETA. La ETA es una EAI multifactorial, en donde un mosaico de factores predisponentes y estocásticos tienen un papel principal en la pérdida de la tolerancia inmune y generación de daño orgánico subsecuentemente. AITD: enfermedad tiroidea autoinmune; CTLA-4: antígeno-4 citotóxico linfocitos T; HLA: antígeno leucocitario humano; IFN: interferón; RA: artritis reumatoide; SLE: lupus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren; TNF: factor de necrosis tumoral. Copyright© Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Factores medioambientales:

Tabaquismo. Tanto el hábito de fumar, como la suspensión del mismo, se consideran factores de riesgo para el desarrollo de ETA, principalmente relacionado con la EG. El cigarrillo contiene cianida, la cual es metabolizada en tiocianato que puede interferir con las concentraciones de yodo en la glándula tiroides[64].

Infecciones. Existe evidencia que sugiere el compromiso de las infecciones en el desarrollo de esta patología. El principal mecanismo descrito es el mimetismo molecular, donde se desencadena una respuesta autoinmune debido a semejanzas entre los péptidos de los microorganismos con autoantígenos. Dentro de los agentes infecciosos descritos se encuentra el *H. Pylori*, *Coxsackie virus*, *Echovirus*, *Hepatitis C* y retrovirus[64].

Yodo. Aunque es esencial para la función tiroidea normal, el yodo es uno de los precipitantes más importantes para la disfunción tiroidea. Por lo tanto, aunque la deficiencia leve de yodo se asocia con baja prevalencia de TH, la ingesta excesiva del mismo se asocia con una mayor prevalencia. Dentro de los mecanismos potenciales por el cual el yodo puede inducir autoinmunidad se encuentra una estimulación directa de respuesta inmunológica tiroidea, aumento en la inmunogenicidad de la Tg altamente yodada, y efectos tóxicos directos sobre los tirocitos por medio de la generación de especies reactivas de oxígeno[65]. Sin embargo, este fenómeno podría ser transitorio como fue demostrado en el estudio por Kahaly *et al.*[66], donde sujetos expuestos a altas concentraciones de yodo presentaban niveles de autoanticuerpos tiroideos, los cuales desaparecieron posterior a la suspensión del yodo en un seguimiento durante 4 años.

Exposición a la radiación. La radiación constituye la exposición medioambiental mejor caracterizada que se asocia con efectos sobre la glándula tiroidea. La manifestación tiroidea más común de la radiación es la hipofunción debido a destrucción directa de la glándula, pero la estimulación de la producción de autoanticuerpos constituye otro posible mecanismo del desarrollo de hipo e hipertiroidismo[67].

Toxinas. Muchos contaminantes medioambientales se han asociado con toxicidad de las células tiroideas y promueven el inicio de la ETA. Por ejemplo, una alta prevalencia de hipotiroidismo fue observada en individuos expuestos a bifenilos polibromados asociada con una alta producción de anticuerpos tiroideos. El bisfenol A, usado en la manufactura de productos plásticos, tiene la capacidad de unirse al receptor de la TSH y actuar como antagonista de la triyodotironina (T3), inhibiendo su capacidad de transcripción generando un estado de hipotiroidismo[68].

Medicamentos. Distintos medicamentos pueden jugar un papel en el desarrollo de ETA. Entre los medicamentos asociados con disfunción tiroidea se encuentra el IFN- α , IL-2, litio, amiodarona y la terapia anti-retroviral. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con positividad previa para anticuerpos tiroideos. Algunos medicamentos, como el litio, no desencadenan un proceso autoinmune *per se*, pero aceleran este proceso al interferir con la síntesis de hormonas tiroideas[69].

Hormonas. La ETA es más frecuente en las mujeres, principalmente la TH, sugiriendo la participación de los estrógenos. Sin embargo, la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea, por lo que la asociación exacta con las hormonas sexuales es aún desconocida. Los estados de estrés se asocian con la aparición de ETA, tal vez debido a efectos del cortisol o de la hormona liberadora de corticotropina sobre las células inmunes llevando a un estado de hiperactividad inmunológica[64].

5.3.2 Autoanticuerpos tiroideos

Los anticuerpos anti-peroxidasa (TPOAb) y anti-tiroglobulina (TgAb) son los autoanticuerpos tiroideos más comunes presentes en pacientes con ETA y se asocian con una citotoxicidad mediada por complemento contra los tirocitos (Figura 4)[70]. Adicionalmente, los anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (TRAb) se presentan en pacientes con EG. Aunque la ausencia de estos anticuerpos tienen un alto valor predictivo negativo, su positividad ha sido descrita en la población sana como fue observado por Hollowell *et al.*[71], quien detectó positividad para TPOAb y TgAb en el 13% y 11.5% de los sujetos sanos, respectivamente, con mayor prevalencia en mujeres y edad avanzada.

Aunque la presencia de estos anticuerpos en sujetos sin disfunción tiroidea no generan una intervención médica inmediata, se consideran predictores clínicos de desarrollo de ETA a largo plazo, por lo que se debe realizar un seguimiento estricto en este grupo de pacientes[72]. Se sabe que la ablación completa de la glándula tiroidea resulta en la desaparición completa de estos anticuerpos, en concordancia con la teoría que la producción de estos anticuerpos es desencadenado por la presencia de autoantígenos presentes en el tejido glandular[73].

Anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb)

La Tg es el principal componente del coloide del folículo tiroideo (Figura 4); es una glicoproteína dimérica de gran tamaño, sintetizada por las células foliculares y secretada al lumen (i.e., coloide)[70]. La Tg juega un papel esencial en el almacenamiento de yodo y en la síntesis de hormonas tiroideas. La extensión de la yodación de la Tg es el determinante más importante de la inmunogenicidad de la Tg; la Tg altamente yodada es más antigénica[74].

Los TgAb son de tipo IgG, siendo positivos entre un 50-90% de los pacientes con TH y entre un 20-40% de los pacientes con EG; junto con los TPOAb, los TgAb se utilizan para el diagnóstico de la TH. Adicionalmente, los TgAb se utilizan en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides posterior al tratamiento quirúrgico y/o ablación con yodo radioactivo[74].

Anticuerpos anti-peroxidasa (TPOAb)

La TPO es una oxidoreductasa y glicoproteína transmembrana localizada en la superficie apical de los tirocitos. Su función consiste en la catálisis de la yodación de los residuos de tirosina de la Tg para formar monoyodotirosina y diyodotirosina (Figura 4). Existe evidencia que sugiere que los TPOAb son responsables de la disfunción tiroidea por medio de la inhibición de la TPO o al causar citotoxicidad directa sobre los tirocitos por su capacidad de activación de las células Natural Killer[70].

Los TPOAb se consideran diagnósticos de la ETA, principalmente de la TH, donde >90% de los pacientes tienen positividad para este anticuerpo. En el caso de la EG, hasta el 40% de los pacientes pueden presentar positividad para este anticuerpo. Adicionalmente, la positividad para TPOAb constituye un predictor de TH a largo plazo, donde el desarrollo de hipotiroidismo clínico depende de los títulos de este anticuerpo, siendo 23% para títulos bajos, 33% moderados y 53% altos[75].

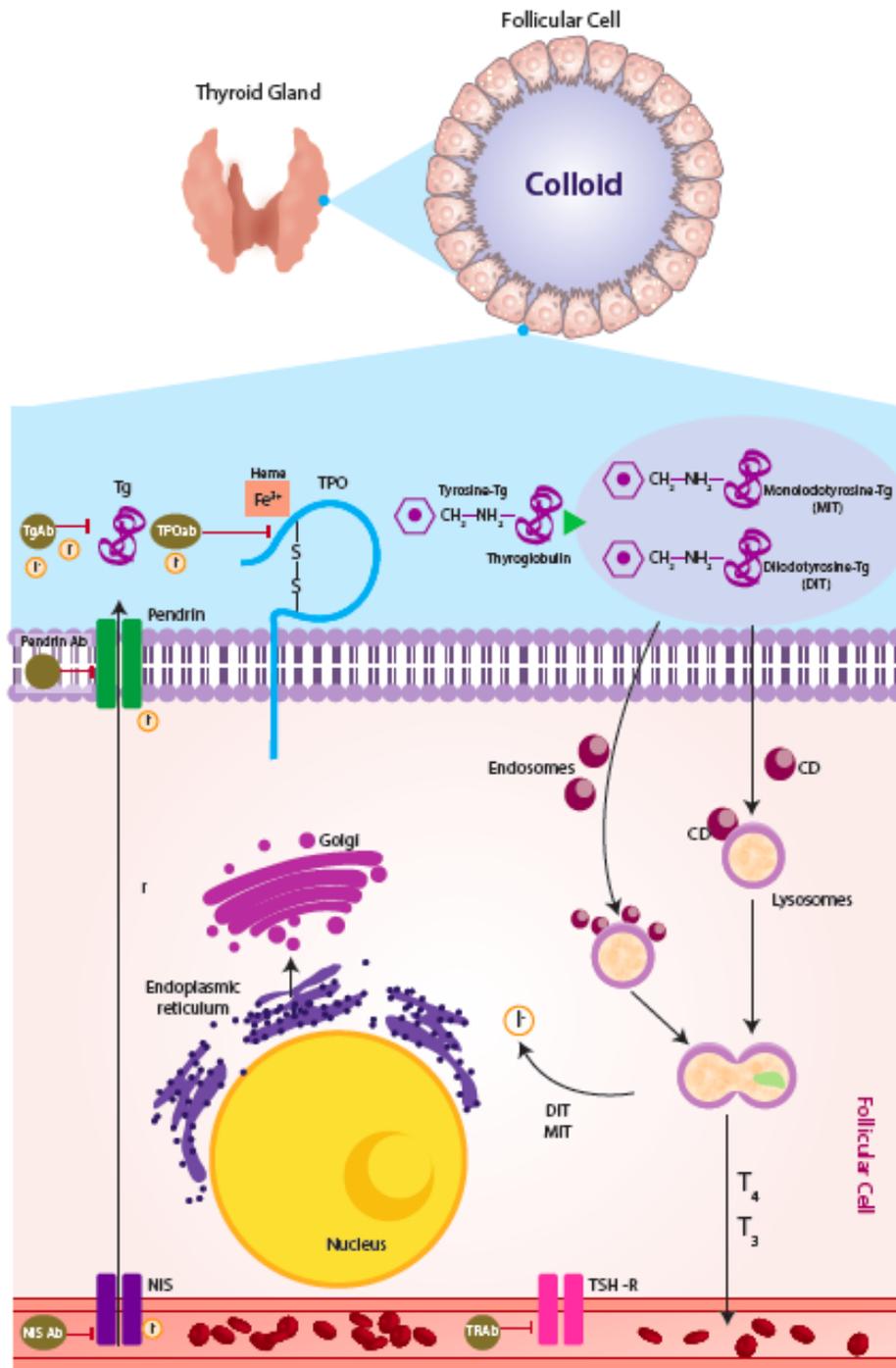


Figura 4. Blancos moleculares de los anticuerpos tiroideos. Se evidencian los principales pasos involucrados en la síntesis normal de hormonas tiroideas, que inicia con la traslocación del yodo desde los vasos sanguíneos hacia el tirocito y finaliza con la exocitosis de las hormonas tiroideas hacia la circulación. En cada paso de la síntesis de hormonas tiroideas se diagraman los autoantígenos asociados con la inducción de producción de anticuerpos tiroideos. CD: coloide; DIT: diiodotirosina; MIT: monoyodotirosina; NIS: simportador sodio-yodo; T3: triiodotirosina; T4: tiroxina; Tg: tiroglobulina; TPO: tiroperoxidasa; TSH: hormona estimulante de la tiroides. Copyright© Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb)

El receptor de TSH (TSHR) es un receptor acoplado a proteína G y constituye el principal mecanismo de regulación de la glándula tiroides. La señalización a través del TSHR por medio de segundos mensajes citosólicos promueve la síntesis de hormonas tiroideas y el crecimiento de las células foliculares tiroideas. El ligando natural del receptor es la TSH, la cual se une a los dominios extracelulares del receptor; sin embargo, otras hormonas tienen la capacidad de unión a este receptor como la hormona luteinizante y la gonadotropina coriónica humana. Asimismo, este receptor se expresa en otras células diferentes a los tirocitos, tales como los adipocitos, cardiomiocitos, osteocitos y fibroblastos, donde pueden potenciar el metabolismo intracelular en estos grupos celulares[70].

Los TRAb se han clasificado funcionalmente en tres grupos (i.e., estimulantes, bloqueantes y neutros) dependiente de su efecto resultante sobre el receptor; en los pacientes con EG, los principales anticuerpos descritos son de tipo estimulante, los cuales compiten con la TSH por la unión al receptor que estimula cambios conformacionales en el receptor con la activación de segundos mensajeros citosólicos estimulando la producción de hormonas tiroideas y el subsecuente crecimiento glandular[70].

Otros anticuerpos tiroideos

Dentro de los anticuerpos menos frecuentes que se pueden encontrar en los pacientes con ETA se encuentran aquellos dirigidos contra el simportador sodio/yodo (NIS, por sus siglas en inglés) y contra la pendrina; sin embargo, su utilidad clínica es limitada. Adicional a los anticuerpos descritos, los pacientes con ETA pueden presentar positividad por anticuerpos antinucleares (ANA), generalmente a títulos elevados[76].

5.3.3 Principales ETA: TH y EG

Como se mencionó anteriormente, las ETA constituyen un grupo de enfermedades agrupadas y se pueden clasificar dependiendo de si un estado de hipotiroidismo (TH), hipertiroidismo (EG) o ambos (tiroiditis asintomática [TA], tiroiditis postparto [TP] o tiroiditis subaguda [TSA]) predomina en el paciente[77]. Se realizará énfasis en las ETA más comunes: TH y EG.

Tiroiditis de Hashimoto (TH)

La tiroiditis de Hashimoto, o también denominada hipotiroidismo autoinmune (HA), es el prototipo de EAI órgano - específica y la causa más común de hipotiroidismo en áreas donde no

hay déficit de yodo[12]. Fue definida en 1912 por el cirujano Hakaru Hashimoto[78], quien describió una serie de 4 casos de mujeres con una condición que inicialmente denominó *struma linfoomatosa*.

La prevalencia estimada es de 1 por cada 1,000 personas, afectando principalmente al género femenino con una razón mujer a hombre de 18:1. El pico de prevalencia ocurre hacia la cuarta década, con una edad media de presentación de 35 años[12].

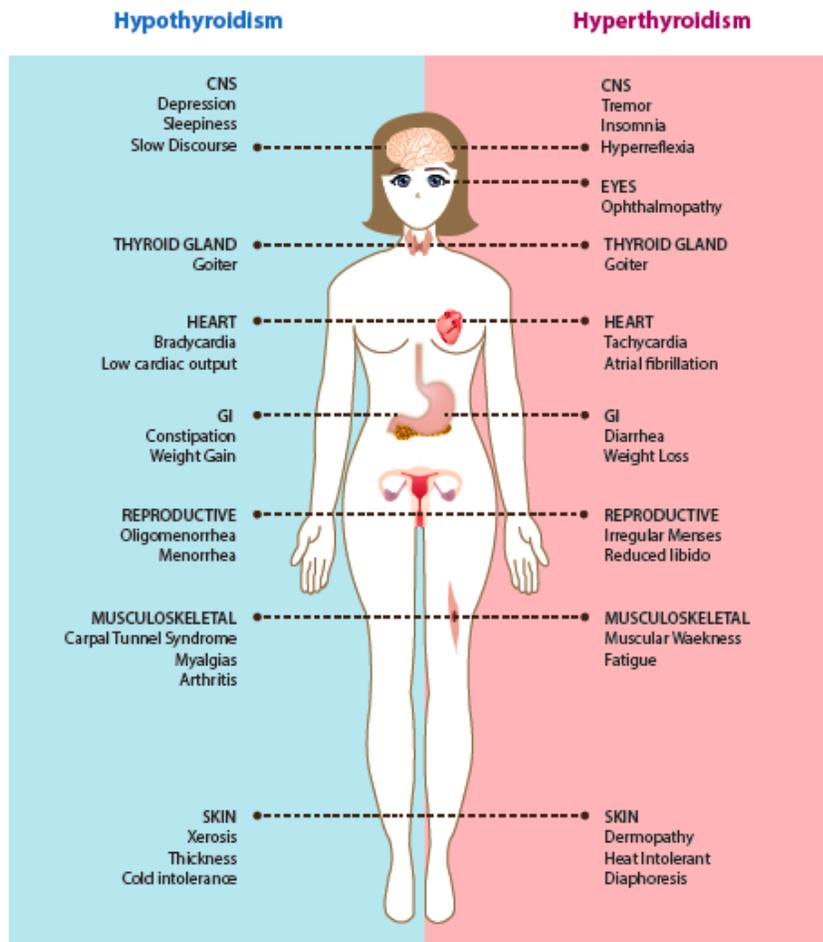


Figura 5. Manifestaciones clínicas disfunción tiroidea. Principales signos y síntomas del hipotiroidismo e hipertiroidismo. GI: tracto gastrointestinal; CNS: sistema nervioso central. Copyright© Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

El descenso en las hormonas tiroideas circulante generan un efecto negativo sobre el metabolismo afectando múltiples órganos. El depósito de glicosaminoglicanos secundario a un aumento en la síntesis de ácido hialurónico y la disminución de la tasa metabólica explican la mayoría de las manifestaciones clínicas en los pacientes con hipotiroidismo (Figura 5). Los síntomas y signos generalmente son insidiosos y poco reconocidos por el paciente por un tiempo prolongado. Los principales sistemas afectados en el hipotiroidismo son la piel, sistema musculo-esquelético, la cognición y el sistema endocrinológico[79].

La terapia de reemplazo hormonal constituye la principal estrategia de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo. El tratamiento de elección es el suplemento oral con tiroxina sintética (levotiroxina, L-T4). Los objetivos del tratamiento son la mejoría de los síntomas y la normalización en los niveles de TSH; se recomienda realizar mediciones de TSH cada 6 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento. Otras estrategias terapéuticas como los medicamentos inmunosupresores (por ejemplo, los esteroides) no son necesarios dado que la administración prolongada de L-T4 es suficiente para estos pacientes[79].

Enfermedad de Graves (EG)

La enfermedad de Graves, nombrada por el médico Robert Graves que describió inicialmente en 1835 la asociación clínica de hipertiroidismo, bocio, oftalmopatía y dermatopatía. La EG es la principal causa de hipertiroidismo, representando hasta el 80% de los casos[80]. La incidencia anual es de 20-25/100,000 en Caucásicos. Afecta 10 veces más a las mujeres comparado con los hombres. El pico de edad de presentación es entre los 40 y 60 años. Un antecedente familiar de EG se asocia con mayor riesgo de EG de inicio temprano[80].

Las manifestaciones clínicas pueden ser clasificadas en aquellas secundaria al exceso circulante de hormonas tiroideas y las específicas a la EG. Los síntomas y signos típicos de hipertiroidismo se encuentra en la Figura 5. La principal manifestación clínica específicas de la EG es la oftalmopatía, la cual afecta entre el 20-25% de los pacientes. Los signos característicos son la proptosis y el edema periorbitario, en casos extremos pueden generar sensación de molestia, visión borrosa y diplopía. La patogénesis de la oftalmopatía implica una reacción cruzada entre los autoanticuerpos con los fibroblastos de la órbita, estimulando la producción de glicosaminoglicanos[80].

Las principales estrategias terapéuticas son el manejo médico, el yodo radioactivo y la resección quirúrgica. El manejo médico se realiza con medicamentos anti-tiroideos, como el propiltiouracilo y el metimazol, los cuales actúan interfiriendo con la yodización de los residuos de yodo de la TPO; están indicados como tratamiento inicial en pacientes con contraindicación al procedimiento quirúrgico y en aquellos que han recibido previamente irradiación al cuello. La terapia con yodo radioactivo produce destrucción de la tiroides inducida por radiación y está indicada en pacientes en edad fértil con intención de embarazo y en pacientes alérgicos a los medicamentos anti-tiroideos. Finalmente, el procedimiento quirúrgico, el cual puede ser una tiroidectomía total o parcial está indicada en pacientes con bocio sintomático o de gran tamaño (>80gr), o sospecha de malignidad. Sin embargo, cada paciente debe ser consultado con el especialista en endocrinología y cirugía de cabeza y cuello para individualizar cada caso y determinar el tratamiento que mejor se ajuste a cada paciente[80].

5.4 Poliautoinmunidad LES y ETA

White *et al.*[81] y Hijmans *et al.*[82] fueron los primeros en describir la asociación entre LES y ETA al observar un aumento en la disfunción tiroidea en pacientes con LES comparado con la población general. Existen diferentes estudios que han sugerido un aumento en la prevalencia de ETA en

LES[14–16]. Sin embargo, para algunos autores, aún existe controversia sobre esta poliautoinmunidad, especialmente relacionado con el hipertiroidismo[16].

La disfunción tiroidea más común observada en pacientes con LES es el hipotiroidismo, con una prevalencia entre 4-14%[14–17]. Adicionalmente, el hipotiroidismo subclínico se ha reportado hasta en el 12% de los pacientes[14]. En cuanto al hipertiroidismo, éste ha sido reportado hasta en el 1.7%, siendo su prevalencia similar a la reportada en la población general[15]. Al evaluar la función tiroidea en pacientes con LES, se deben considerar factores como la edad avanzada, el uso de medicamentos inmunosupresores y la actividad de la enfermedad como posibles variables que pueden influenciar en la aparición de esta enfermedad. Kumar *et al.*[14] encontró una prevalencia significativamente mayor de enfermedad tiroidea en pacientes con LES comparado con controles sanos (36% vs. 8%, respectivamente).

En cuanto a los autoanticuerpos tiroideos, tanto TgAb como TPOAb se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes con LES comparado con la población general[17]. En un estudio publicado recientemente, el 30% de los pacientes con LES tenían positividad para anticuerpos tiroideos y el 12% de éstos no presentaban disfunción tiroidea[14]. Existe una tendencia hacia la positividad de los TPOAb en comparación con los TgAb en pacientes con LES. Antonelli *et al.*[15] reportó una prevalencia del 27.6% de TPOAb comparado con 15.4% de TgAb en pacientes con LES. Aunque los TPOAb se han asociado como factor predictivo de disfunción tiroidea a largo plazo, el significado clínico de esta diferencia en la frecuencia de los anticuerpos tiroideos en pacientes con LES aún requiere más estudios.

Dado que el compromiso de la función tiroidea en pacientes con LES no trae consecuencias que amenacen la vida (como el compromiso renal o neurológico), estos pacientes pueden permanecer sin diagnóstico durante un tiempo lo cual puede contribuir a la morbilidad de la enfermedad. Algunos síntomas de la enfermedad tiroidea se pueden confundir con los propios del LES, en especial, el compromiso articular y cutáneo.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

- Analizar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune, presentes en pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico, provenientes de un centro de investigación de enfermedades autoinmunes en Colombia.
- Describir los factores de riesgo que han sido reportados en la literatura mundial y que se han asociado con el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

6.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a una población colombiana con LES, en términos socio-demográficos, clínicos, paraclínicos, y de actividad de la enfermedad.
- Evaluar cuales son las características del LES asociado con enfermedad tiroidea autoinmune.
- Determinar la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune y anticuerpos tiroideos en el LES.
- Comparar la severidad del LES en pacientes con y sin enfermedad tiroidea autoinmune.
- Establecer factores asociados al desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con LES.

7. METODOLOGÍA

7.1 Diseño del estudio

Estudio observacional analítico de prevalencia analítica, respaldado por una revisión sistemática de la literatura, para evaluar los factores asociados al desarrollo de ETA en LES.

7.2 Estudio de prevalencia analítica

7.2.1 Población

Pacientes colombianos pertenecientes al régimen contributivo con y sin afiliación a medicina prepagada que asisten a los servicios consulta externa de reumatología del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Riesgo de Fractura (CAYRE) o Fundación para la Investigación Dermatológica y Reumatológica (FUNINDERMA), o aquellos que son valorados intrahospitalariamente en el Hospital Universitario Mayor – Mederi.

7.2.2 Muestra

Diseño muestral

Muestreo no probabilístico por conveniencia. Todos los pacientes que fueron evaluados en las diferentes instituciones participantes que tuvieran diagnóstico confirmado de LES fueron incluidos en el estudio, previa lectura del formato de consentimiento informado. Aquellos pacientes que decidieron participar voluntariamente en el estudio se les realizaron toma de muestra de sangre para realizar medición de anticuerpos en sangre. Asimismo, se les preguntó a los pacientes por síntomas actuales o previos de enfermedad tiroidea autoinmune (tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo) y mediciones anteriores de niveles séricos de TSH.

Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra mediante el programa Epi Info[®] versión 7 en español, con los siguientes parámetros:

- *Nivel de confianza a dos colas: 95%.*
- *Poder: 80%.*
- *Prevalencia estimada de ETA en pacientes con LES: 15%.*

Obteniendo como tamaño de muestra mínimo de 197 pacientes.

7.2.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Cumplimiento de 4/11 criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1997.
- Naturales y residentes de Colombia.
- Quienes aceptaron ingresar al estudio de forma voluntaria, firmaron consentimiento informado, y se encuentren contenidos en la base de datos del CREA.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con datos faltantes en las historias clínicas.
- Menores de 18 años.
- Lupus inducido por medicamentos.
- Lupus-like.
- Lupus eritematoso juvenil.

7.2.4 Recolección de la información

Instrumentos

Los pacientes que cumplieran los criterios de selección se realizaba el diligenciamiento de los siguientes formularios (todos los formularios se encuentran en los Anexos):

- Antecedentes
- Laboratorios
- Medicamentos
- Lupus eritematoso sistémico
- Índice de actividad de LES (SLEDAI, por sus siglas en inglés)
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Familiograma

Proceso de recolección de la información

Todos los pacientes fueron evaluados por un reumatólogo. La información sociodemográfica sobre cada paciente, así como los datos clínicos y de laboratorio fueron obtenidos por medio de entrevista, examen físico, y revisión de las historias clínicas de las distintas instituciones participantes. Todos los datos fueron almacenados en una base de datos electrónica, segura y bajo estándares de confidencialidad.

Las variables sociodemográficas incluyeron la edad de inicio del LES, la duración de la enfermedad, el nivel educativo, el estatus socioeconómico, la ocupación actual, el hábito de fumar, el consumo de café y factores exposicionales. La edad de inicio de la enfermedad fue definida como el primer

síntoma y/o signo experimentado subjetivamente por el paciente. La duración de la enfermedad fue considerada como la diferencia entre la edad de inicio y la fecha de inclusión en el estudio. El nivel educativo fue diligenciado como el número de años de educación y se dividió en dos grupos (igual o mayor que 9 años y menor que 9 años de educación) basado en la “Ley de Educación” de Colombia. El estatus socioeconómico fue categorizado basado en la legislación nacional y se clasificó en bajo (1 y 2), medio (3) y alto (4-6). El hábito de fumar fue evaluado como nunca, haber fumado alguna vez, fumador actual y exfumador. El consumo de café se evaluó como sí o no y se midió en tazas por día (i.e., 1-2, 2-4, >4). Adicionalmente, se realizaron algunas preguntas sobre el uso de implantes de silicona, tinción del pelo, pesticidas y solventes orgánicos).

En cuanto a las variables clínicas y de laboratorio, éstas fueron registradas como presentes o ausentes en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad. Dentro de las variables evaluadas, se incluyó el compromiso renal (i.e., sedimento urinario activo, proteinuria >0.5g en 24hrs o biopsia renal positiva [ISN/RNP]), pulmonar (i.e., hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar, o hemorragia alveolar difusa), neurológico (i.e., psicosis, convulsiones, cefalea, o compromiso de pares craneales/nervios periféricos), y hematológico (i.e., anemia hemolítica, linfopenia, leucopenia y/o trombocitopenia); asimismo, se evaluó la presencia de poliautoinmunidad, SAM, y autoinmunidad familiar. Adicionalmente, se preguntó sobre el uso actual o previo de medicamentos como esteroides (i.e., prednisolona, metilprednisolona, deflazacort), antimaláricos (i.e., cloroquina, hidroxiclороquina), inmunosupresores (i.e., azatioprina, micofenolato mofetil, y ciclosporina), terapia biológica (i.e., rituxumab) y otros (i.e., aspirina, suplencia hormonal tiroidea, anticonceptivos, anticoagulantes).

Respecto a las variables de laboratorio, aquellos paraclínicos relevantes para LES fueron registrados. A todos los pacientes se les realizó la medición sérica de los siguientes anticuerpos mediante la técnica de ELISA usando kits comerciales (QUANTA® Lite, INOVA Diagnostics, San Diego, CA, USA): anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA), anticuerpos precipitantes dirigidos contra antígenos nucleares extractables (ENAs: Sm, U1-RNP, Ro/SS-A, La/SS-B), anti-cardiolipinas (aCL) IgG e IgM, anti-beta2 glicoproteína-I (B2GPI) IgG e IgM, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) IgG, factor reumatoide (FR) IgM, TPOAb y TgAb. Los puntos de corte para positividad de estos anticuerpos fueron >300UI para anti-dsDNA; >20UI aCL (IgG e IgM), B2GPI (IgG e IgM), y ENAs; >60 para anti-CCP; >6UI para FR; >100UI para TPOAb; y >0.6 para TgAb. Adicionalmente, los anticuerpos antinucleares (ANAs) fueron medidos por inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 (NOVA Lite™ Hep-2 ANA kit, INOVA Diagnostics, San Diego, CA, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Otros anticuerpos, incluyendo el anticoagulante lúpico fueron registrados de las historias clínicas, así como datos del hemograma (i.e., conteo de leucocitos y plaquetas, niveles de hemoglobina, y volumen corpuscular medio), complemento (i.e., niveles de C3 y C4), resultados del VDRL, valores de creatinina, de perfil lipídico (i.e., colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos), y de TSH.

7.2.5 Variables

Tabla 4. Cuadro de variables

Variable	Tipo de variable	Categorización	Definición	
<i>Variables sociodemográficas</i>				
Edad	Cuantitativa	Númerica	Número	Promedio/mediana de edad.
Género	Cualitativa	Nominal	1: mujer; 2: hombre	Proporción por género
Nivel educativo	Cualitativa	Nominal	1: menor a 9 años; 2: 9 o más años	Nivel educativo al ingreso del estudio
Estrato socioeconómico	Cualitativa	Ordinal	1: estrato 1 y 2; 2: estrato 3; 3: estrato 4, 5 y 6	Estrato socioeconómico definido por clasificación de servicios públicos
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Exposición previa o actual a tabaquismo.
Cafeína	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Consumo previo o actual a la cafeína
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Diagnóstico de dislipidemia según el ATP III
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Diagnóstico según los criterios de la Comisión Conjunta para el Diagnóstico y Manejo de Hipertensión (JNC VII).
Enfermedad arterial oclusiva periférica	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Diagnóstico de enfermedad arterial oclusiva periférica por historia clínica
Accidente cerebrovascular	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Diagnóstico de enfermedad arterial oclusiva periférica por historia clínica
Evento trombotico	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Diagnóstico de enfermedad arterial oclusiva periférica por historia clínica
Enfermedad carotídea	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Diagnóstico de enfermedad arterial oclusiva periférica por historia clínica
Enfermedad coronaria	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Diagnóstico de enfermedad arterial oclusiva periférica por historia clínica
Enfermedad cardiovascular	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Presencia de al menos uno de los siguientes: enfermedad arterial oclusiva periférica, accidente cerebrovascular, evento trombotico, enfermedad carotídea, enfermedad coronaria
<i>Variables clínicas</i>				
Número de criterios de LES	Cuantitativa	Razón	Número	Número de criterios de la clasificación del Colegio Americano de Reumatología 1997
Edad de inicio	Cuantitativa	Razón	Número	Edad en la que el paciente experimento el primer signo/síntoma de LES.
Duración de la enfermedad	Cuantitativa	Razón	Número	Resta de la edad al diagnóstico de LES menos la edad al ingreso al estudio.
Eritema malar	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Presencia de eritema sobre la región malar, respetando el surco nasolabial

Variable	Tipo de variable	Categorización		Definición
Lupus discoide	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Parches eritematosos elevados con descamación queratósica adherente y cicatriz atrófica
Fotosensibilidad	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Eritema cutáneo como resultado de una reacción anormal a la luz solar
Úlceras orales	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Úlceras orales o nasofaríngeas, no dolorosas
Criterio cutáneo	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Presencia de al menos uno de los siguientes: rash malar, lupus discoide, fotosensibilidad o úlceras orales
Artritis no erosiva	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Edema, dolor o derrame articular en 2 o más articulaciones periféricas
Serositis	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Presencia de pleuritis o pericarditis
Compromiso renal	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Presencia de al menos uno de los siguientes: sedimento urinario activo (leucocituria, hematuria, cilindruria), proteinuria mayor a 0.5gr en 24hrs, o biopsia renal positiva (según clasificación de la ISN/RNP)
Convulsiones	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	En ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas (uremia, cetoacidosis, o alteración electrolítica)
Psicosis	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	En ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas (uremia, cetoacidosis, o alteración electrolítica)
Compromiso neurológico	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Presencia de al menos uno de los siguientes: convulsiones o psicosis
Anemia hemolítica	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Anemia con índice de reticulocitos elevados
Leucopenia	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Conteo de leucocitos menor a 4,000/mm ³ en 2 o mas ocasiones
Linfopenia	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Conteo absoluto de linfocitos menor a 1,500/mm ³ en 2 o mas ocasiones
Trombocitopenia	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Conteo de plaquetas menor a 100,000/mm ³ en ausencia de medicamentos
Criterio hematológico	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Presencia de al menos uno de los siguientes: anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia
Criterio inmunológico	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Presencia de al menos uno de los siguientes: anticuerpos anti-DNA positivo, anticuerpos anti-Sm positivo, o anticuerpos antifosfolipidicos positivos.
ANAs positivos	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Títulos >1/40 por IFI

Variable	Tipo de variable	Categorización		Definición
SLEDAI grupos	Cualitativa	Ordinal	1: menor de 3 puntos; 2: 3-12 puntos; 3: >12 puntos	Reclasificación de SLEDAI por severidad en leve, moderado y severo
<i>Poliautoinmunidad</i>				
Síndrome antifosfolipídicos	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Diagnóstico según criterios de Consenso internacional de Sidney
Síndrome de Sjögren	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Diagnóstico según Criterios EULAR/ACR 2002
Artritis Reumatoide	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Diagnóstico según criterios de clasificación ACR 1987
Poliautoinmunidad	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Presencia de otra enfermedad autoinmune diagnosticada acorde con criterios de clasificación establecidos
Síndrome autoinmune múltiple	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Presencia de 3 o más enfermedades autoinmunes diagnosticadas acorde con criterios de clasificación establecidos
Autoinmunidad familiar	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Presencia de otra enfermedad autoinmune diagnosticada en algún miembro del núcleo familiar
<i>Enfermedad Tiroidea Autoinmune</i>				
ETA	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Diagnóstico de ETA por la presencia de alteración tiroidea, TSH >4.1 mIU/l o suplencia con levotiroxina, y anticuerpos tiroideos positivos
Anticuerpos tiroideos	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-peroxidasa (TPOAb) o anti-tiroglobulina (TgAb)
Hipotiroidismo no autoinmune	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Presencia de disfunción tiroidea o suplencia con levotiroxina, con negatividad de anticuerpos tiroideos
<i>Medicamentos</i>				
Corticoides	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Tratamiento actual o previo con corticoides (prednisolona, deflazacort y/o metilprednisolona)
Antimaláricos	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Tratamiento actual o previo con antimaláricos (cloroquina y/o hidroxiclороquina)
Ciclofosfamida	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Tratamiento actual o previo con ciclofosfamida
Azatioprina	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Tratamiento actual o previo con azatioprina
Micofenolato mofetil	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Tratamiento actual o previo con micofenolato mofetil
Levotiroxina	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 2: No	Tratamiento actual o previo con levotiroxina
<i>Laboratorios</i>				

Variable	Tipo de variable	Categorización		Definición
Anti-DNA	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-DNA por ELISA
Anti-Sm	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-Sm por ELISA
Anti-Ro	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-Ro por ELISA
Anti-La	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-La por ELISA
Anti-RNP	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-RNP por ELISA
Cardiolipina IgM	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-cardiolipina IgM por ELISA
Cardiolipina IgG	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-cardiolipina IgG por ELISA
Anticoagulante lúpico	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad por historia clínica
B2GPI IgM	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína I IgM por ELISA
B2GPI IgG	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína I IgG por ELISA
Factor Reumatoide	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para Factor Reumatoide por ELISA
Anti-CCP	Cualitativa	Nominal	1: Si; 2: No	Positividad para anticuerpos anti-Péptido cíclico citrulinado por ELISA

ATP: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; LES: lupus eritematoso sistémico; IFI: inmunofluorescencia indirecta; ANA: anticuerpos antinucleares; SLEDAI: índice de actividad del lupus eritematoso sistémico; EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo; ACR: Colegio Americano de Reumatología; ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; anti-CCP: anticuerpos ant-péptido citrulinado cíclico.

7.2.6 Calidad del dato

Control del error

- Error de muestreo:

- Medición de anticuerpos a todos los pacientes incluidos, independiente de resultado previo.

-Errores de Medición:

- Medición por personal entrenado.
- Técnica estandarizada (ELISA).
- Control de calidad por parte de fabricante (INOVA Diagnostics).

Control de sesgos

- Sesgos de selección:

- La mayoría de los pacientes proviene del régimen contributivo.
- Solo 3 centros de remisión de pacientes

*Control: Difusión por otros medios, invitación telefónica.

- Sesgos de Memoria:

- Interrogatorio de los pacientes fue guiado.

*Control: Revisión de historias clínicas

- Sesgos de Confusión:

- Confusión por edad (ETA es más frecuente a mayor edad en la población general), género (ETA es más frecuente en mujeres), e indicación (por ejemplo esteroides, antimaláricos)

*Control: Construcción de modelo de análisis multivariado ajustado por género y duración de la enfermedad (incluye la edad de inicio y la edad al momento de la inclusión al estudio).

7.2.7 Plan de análisis

Todos los pacientes de la cohorte van a ser sistemáticamente clasificados en 4 grupos:

**Grupo 1:* Pacientes con ETA confirmada (i.e., disfunción tiroidea, TSH >4.1mUI/L, y positividad para TPOAb/TgAb).

**Grupo 2:* Pacientes con positividad para TPOAb /TgAb sin disfunción tiroidea ni TSH >4.1mUI/L.

**Grupo 3:* Pacientes con hipotiroidismo no autoinmune (TPOAb/TgAb negativos).

**Grupo 4:* Pacientes sin disfunción tiroidea, TSH <4.1mUI/L y negatividad para TPOAb/TgAb.

- **Análisis univariado:**

- Las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias.
- La prueba para Kolmogorov-Smirnov se realizó para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas continuas.
- Los datos paramétricos se expresan con la media y la desviación estándar (DS), y los datos no paramétricos, se describen como mediana y rango intercuartil (RIC).

- **Análisis bivariado:**

- Se realizó para buscar una asociación entre los pacientes con LES y ETA en comparación con los pacientes con LES sin poliautoinmunidad.
- La presencia de factores para ETA se evaluó mediante pruebas de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando la variable fue dicotómica.
- Valores no paramétricos se analizaron con la prueba U-Mann-Whitney.
- Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo.

- **Análisis multivariado:**

- Regresión logística binomial teniendo poliautoinmunidad LES-ETA como variable dependiente.

- Como factores independientes: asociaciones que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado y las variables que eran biológicamente plausibles.
- La adecuación de los modelos logísticos se evaluó mediante la prueba de bondad-de-ajuste Hosmer-Lemeshow.
- El R^2 Nagelkerke se utilizó para estimar el porcentaje de varianza explicada por el modelo.
- Los odds ratio ajustados (ORA) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC).
- La prueba estadística de Wald se utilizó para evaluar la significación de los distintos coeficientes de regresión logística para cada variable independiente.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico R[83].

Adicionalmente, se decidió validar los resultados preliminares obtenidos con el modelo de regresión múltiple por medio del modelo CART, que es un enfoque no paramétrico flexible y robusto para muchas familias de distribuciones continuas. El modelo CART se utiliza ampliamente en los análisis predictivos, dado que representa para los efectos no lineales, ofrece soluciones rápidas para subestructura compleja escondida y proporciona análisis verdaderamente no sesgados, estadísticamente significativos de datos de alta dimensión, aparentemente no relacionados. El CART es un método no paramétrico capaz de abordar las mezclas de datos categóricos (nominales y ordinales) y continuas en los resultados, así como en los predictores y es capaz de controlar mejor el efecto de las interacciones ocultas que los métodos alternativos [Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. Monterey: Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software; 1984]. Además, los resultados suministrados por análisis basados en los árboles son más fáciles de interpretar visualmente y lógicamente.

7.3 Revisión sistemática de la literatura

7.3.1 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Resumen disponible.
- Datos originales.
- Criterios aceptados de clasificación para LES.
- Reporte de prevalencia de ETA, anticuerpos tiroideos y enfermedad tiroidea no-autoinmune.
- Factores asociados con la poliautoinmunidad.

Criterios de exclusión:

- LES juvenil.
- Modelos animales.
- Revisiones, reportes o series de casos y si se discutían temas no relacionados con la poliautoinmunidad.

7.3.2 Proceso de realización de RSL

Se siguieron las guías de Ítems de Reporte Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA) para buscar de manera sistemática la poliautoinmunidad entre ETA y LES en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, SciELO y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), la cual incluye BIREME, LILACS y otras fuentes latinoamericanas. Dos revisores realizaron la búsqueda y la extracción de datos de manera independiente (JSF y JAA) usando los criterios de selección, hasta Febrero de 2014.

La búsqueda en las bases de datos PubMed y Scopus se realizaron usando los siguientes términos MeSH/palabras clave: “Lupus Erythematosus, Systemic”, “Systemic lupus erythematosus”, que se cruzaron con los siguientes términos MeSH/palabras clave: “hypothyroidism, autoimmune”, “Hashimoto Disease”, “Thyroiditis, Autoimmune”, “Grave’s Disease”, “Autoimmune Thyroid Disease”, “Autoimmune Hypothyroidism”, “Hypothyroidism” e “Hyperthyroidism”. Cada término MeSH y palabra clave fueron traducidos a DeCS (Descriptor de Ciencias de la Salud) para buscar fuentes de información en español y portugués; los términos DeCS usados fueron: “Lupus Eritematoso Sistémico” / “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, que fueron cruzados con los siguientes: “Enfermedad de Hashimoto”, “Enfermedad de Graves”, “Tiroiditis Autoinmune”, “Hipotiroidismo”, “Hipotiroidismo”, “Hipotireoidismo automune”, “Doença de Hashimoto”, “Tireoidite Autoimune”, “Doença de Graves”, “Doença auto-imune da tireóide”, “Hipotireoidismo”, e “Hipertireoidismo”.

Los autores revisaron todos los títulos y resúmenes, y aplicaron los criterios de selección para identificar los estudios que eran apropiados para inclusión. Un estudio se incluía si: (a) el resumen estaba disponible, (b) contenía datos originales, (c) se aplicaron criterios de clasificación para LES aprobados, (d) había diagnóstico definitivo de ETA, (e) incluía pacientes con LES y ETA, y (f) si incluía pacientes con LES y positividad para anticuerpos tiroideos.

Para completar la RSL, algunos autores fueron contactados por correo electrónico para obtener el texto completo. Adicionalmente, se realizaron búsquedas manuales de aquellas referencias de los artículos que fueran relevantes para la revisión.

Los revisores cegados (JSF y JAA) organizaron los artículos seleccionados basados en la fuente de publicación, país, autor, año, tipo de estudio, tamaño de la muestra, edad, duración de la enfermedad, criterios para el diagnóstico de ETA, prevalencia de ETA, TPOAb y TgAb, hipotiroidismo e hipertireoidismo no autoinmune, hipotiroidismo e hipertireoidismo autoinmune, y factores asociados con poliautoinmunidad. Cada registro fue clasificado basado en el puntaje de calidad de estudios que fue asignado al aplicar los niveles establecidos por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, para evaluar el riesgo de sesgos. Y pertinencia de cada publicación.

7.3.3 Variables

Tabla 5. Cuadro de variables RSL

Variable	Definición
Autor, fecha de publicación	Primer autor y año de publicación del artículo
Tipo de estudio	Prevalencia analítica, casos y controles, cohortes, entre otros
Nivel de evidencia	Según OCEBM
Ubicación	Localización geográfica donde se realizó el estudio
Población de estudio	Proporción de mujeres en la muestra analizada
Edad	Promedio/mediana de edad de la población
Duración de la enfermedad	Duración en años de la enfermedad
Criterio de LES	Criterios de clasificación de LES aplicados a la población
Criterio de ETA	Criterios diagnósticos aplicado a la población
ETA	Proporción de la población con diagnóstico de ETA
TPOAb	Frecuencia de positividad para anticuerpos anti-tiroperoxidasa
TgAb	Frecuencia de positividad para anticuerpos anti-tiroglobulina
Hipotiroidismo no autoinmune	Proporción de la población con diagnóstico de hipotiroidismo no autoinmune
Hipertiroidismo no autoinmune	Proporción de la población con diagnóstico de hipertiroidismo no autoinmune
Hipotiroidismo subclínico	Proporción de la población con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico
Hipertiroidismo subclínico	Proporción de la población con diagnóstico de hipertiroidismo no autoinmune
Factores asociados con poliautoinmunidad LES-ETA	Principales factores asociados encontrados en la población
Comentarios	Comentarios sobre el análisis de los estudios

LES: lupus eritematoso sistémico; ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; TPO: tiroperoxidasa; Tg: tiroglobulina.

7.3.4 Calidad del dato

Control de sesgos

- *Sesgo de publicación*: principal sesgo presente en las revisiones sistemáticas. Viene derivado del hecho que aquellos trabajos científicos con resultados positivos son publicados con mayor frecuencia y más fácilmente que los estudios con resultados negativos. Con el fin de controlar este sesgo, se realizó la búsqueda en 4 bases de datos diferentes (i.e., PubMed, Embase, ScIEIO y BVS) para asegurar la inclusión de estudios publicados en diferentes geografías, idiomas, así como en publicaciones con distintos factores de impacto. Adicionalmente, se

realizó una búsqueda manual de las referencias de los artículos incluidos en búsqueda de publicaciones relevantes para el estudio que no fueron capturadas por la revisión sistemática.

- *Sesgo de selección*: inclusión selectiva de estudios a evaluar dentro de la revisión sistemática. Para controlar este sesgo, se encuentran claramente definidos los criterios de inclusión y exclusión usados para seleccionar los estudios a analizar. Asimismo, la búsqueda y selección de los artículos fue realizada por dos autores (JSF y JAA) de forma cegada e independiente.
- *Sesgo de duplicación*: se origina cuando los resultados de una investigación se publican en más de una ocasión. Aquellas publicaciones que utilizaron la misma cohorte de pacientes en más de una ocasión, se seleccionaron los artículos en donde se obtuvo una mejor calidad y en el que se pudo realizar una extracción más completa de los datos para ser analizados.
- *Validez de los estudios*: se trata de la validez interna de cada estudio incluido. Para controlar este sesgo, se realizó una aproximación de evaluación de la calidad de los estudios por medio de un instrumento ampliamente usado: OCEBM.

7.4 Aspectos éticos

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

- Avalado por comité de ética de la Universidad del Rosario (Marzo de 2013)

- Adicionalmente, este estudio se realizará dentro de las normas éticas que tienen su principio en la última versión oficial de la declaración de Helsinki.

- Cumplimiento de la Resolución 008430/1993 por el Ministerio de Salud de la República de Colombia:

- Respeto a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio.
- Se clasifica como **Investigación con riesgo mínimo**: estudio donde se emplean el registro de datos a través de registros comunes como examen físico o psicológico rutinario y extracción de sangre por punción venosa con un volumen máximo de 450 ml.

- Todos los pacientes incluidos deben firmar de manera voluntaria el consentimiento informado.

- Toda la información estará a disposición para ser valorada por las autoridades competentes aprobadas.

- Base de datos (Auditora responsable).
- A dicha base solo tienen acceso los miembros del equipo.

- En todo momento se ha mantendrá la confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de los investigadores, y se asegurará que los datos sólo serán usados 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.
- Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

8. RESULTADOS

8.1 Cohorte colombiana

De los 376 pacientes, 91.8% eran mujeres. La poliautoinmunidad LES-ETA fue la más común, con una prevalencia del 12%. La prevalencia de hipotiroidismo (tanto autoinmune como no autoinmune) fue de 26%. La frecuencia de anticuerpos TPO y Tg fue de 21.2% y 10.2%, respectivamente. De los pacientes con LES, 40.4% no presentaron hipotiroidismo ni positividad para anticuerpos tiroideos. Ninguno de los pacientes con hipotiroidismo no autoinmune había sido sometido a tiroidectomía o radioterapia previa. Cuando la nosología autoinmune no podía ser confirmada por la presencia de autoanticuerpos, los casos eran considerados como no autoinmunes. Las características de la cohorte se encuentran descritas en la Tabla 6.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de los 376 pacientes con LES

<i>Característica</i>	<i>Mediana (Rango)</i>
Edad (años)	36 (25-46)
Edad de inicio de LES (años)	27 (19-38)
Duración de la enfermedad (años)	5 (2-11)
<i>Características sociodemográficas</i>	<i>%(n/N)</i>
Femenino	91.8 (345/376)
Bajo nivel educativo	13.8 (51/369)
Bajo estrato socioeconómico	24.2 (86/355)
Tabaquismo	36.3 (134/369)
Cafeína	61.8 (225/364)
<i>Variables Clínica</i>	<i>%(n/N)</i>
Enf. Cardiovascular	38.5(145/376)
Dislipidemia	29.8 (112/376)*
Artritis	74.7 (281/376)
Eritema malar	44.4 (167/376)
Fotosensibilidad	57.2 (215/376)
Úlceras orales	30.6 (115/376)
Serositis	30 (113/376)
Compromiso renal	44.9 (168/376)
Compromiso neurológico	40.9 (154/376)
Criterio hematológico	79.1 (295/376)
Poliautoinmunidad	31.1 (112/376)
SAF	9.84 (37/376)
SS	9.04 (34/376)
SAM	7.98 (30/376)
Autoinmunidad familiar	19.68 (74/376)

ETA	%(n/N)
ETA (Grupo 1)	11.97 (45/376)
Anticuerpos tiroideos (Grupo 2)	23.7 (89/376)
TPOAb (+)	21.2 (69/326)
TgAb (+)	10.15 (33/325)
Hipotiroidismo no autoinmune (Grupo 3)	19.0 (52/273)
Ausencia de hipotiroidismo, anticuerpos tiroideos negativos (Grupo 4)	40.4 (152/376)
Medicamentos	%(n/N)
Corticosteroides	87.3 (281/322)
Antimaláricos	86 (277/322)
Azatioprina	34.6 (111/321)
Ciclofosfamida	16.5 (53/321)
Micofenolato mofetil	15.6 (50/321)
Levotiroxna	13.9 (38/273)
Laboratorios	%(n/N)
ANAs (+)	100 (365/365)
Anti dsDNA (+)	66.1 (236/357)
Anti Sm (+)	39.9 (144/361)
Anti Ro (+)	49.45 (180/364)
Anti La (+)	25.6 (93/363)
Anti RNP (+)	44.5 (161/362)
LAC (+)	51.45 (71/158)
Cardiolipina IgG (+)	33.3 (120/360)
Cardiolipinas IgM (+)	39.8 (140/352)
Anti-β2 glicoproteína I IgG (+)	11.3 (33/293)
Anti-β2 glicoproteína I IgM (+)	13.5 (39/288)
FR (+)	42.1 (120/285)
Anti-CCP (+)	5.6 (16/285)

LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolipídico; SS: síndrome de Sjögren; SAM: síndrome autoinmune múltiple; ETA: enfermedad autoinmune tiroidea; TPO: tioperoxidasa; Tg: tiroglobulina; ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

Factores Asociados con AITD

Los pacientes con LES que se presentaban con ETA eran significativamente mayores y tenían una edad de inicio mayor (AOD) de LES (Tabla 7). Antecedente de tabaquismo, consumo de cafeína, síndrome de Sjögren (SS) y anticuerpos anti-CCP positivos, eran todos factores de riesgo significativos asociados con ETA (Tabla 7). Después de ajustar por género y duración de la enfermedad, el antecedente de tabaquismo, SS y la positividad para anticuerpos anti-CCP se asociaban persistentemente con ETA (Tabla 8).

Tabla 7. Factores asociados con poliautoinmunidad LES y ETA (análisis bivariado)

<i>Variable</i>	<i>LES+ETA</i>	<i>LES</i>	<i>p</i>
	<i>Mediana (Rango)</i>	<i>Mediana (Rango)</i>	
Edad (años)	39.5 (18 - 71)	31 (13 - 73)	<0.001
Edad de inicio de LES (años)	31.5 (10 - 63)	24 (7 - 70)	<0.001
Duración de la enfermedad (años)	4.5 (0 - 27)	5 (0 - 31)	0.732

<i>Variable</i>	<i>LES+ETA</i>	<i>LES</i>	<i>OR (95% IC)</i>	<i>p</i>
	<i>%(n/N)</i>	<i>%(n/N)</i>		
Género	93.3 (42/45)	88.8 (135/152)	1.76 (0.49 - 6.31)	0.378
Tabaquismo	53.5 (23/43)	33.8 (50/148)	2.10 (1.13 - 4.42)	0.019
Cafeína	75.6 (31/41)	55.5 (81/146)	2.23 (1.12 - 5.21)	0.02
Dislipidemia	37.8 (17/45)	22.4 (34/152)	1.97 (1.04 - 4.27)	0.038
SS	17.8 (8/45)	3.9 (6/152)	4.39 (1.73 - 15.08)	0.001
anti-CCP (+)	12.8 (5/39)	3.7 (5/134)	3.07 (1.09 - 12.97)	0.032

LES: lupus eritematoso sistémico; ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; SS: síndrome de Sjögren; anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla 8. Factores ajustados con poliautoinmunidad LES y ETA (análisis multivariado)

<i>Característica</i>	β	<i>ORA</i>	<i>95% IC</i>	<i>p</i>
Tabaquismo	1.94	6.93	1.98 - 28.54	0,004
SS	3.15	23.27	1.89 - 359.53	0,015
Anti-CCP (+)	2.34	10.35	1.04 - 121.26	0,047

SS: síndrome de Sjögren; anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Modelo predictivo CART

Aunque la prevalencia de ETA en pacientes con LES de nuestro estudio fue modesta, el modelo CART demostró una proporción alta de pacientes con LES y SS que también desarrollo ETA (node 1). Sin embargo, hubo una pequeña asociación entre ETA y variables como antecedente de consumo de cafeína o tabaquismo. De hecho, el consumo de cafeína se asoció con un menor incremento en la proporción de ETA en pacientes sin SAM (por ejemplo: SS). Además, en el mismo grupo de pacientes hubo una mayor proporción de ETA observada en pacientes con exposición a tabaco (node 2) (Figura 6). Este modelo tuvo una AUC de 0.73, el cual representa un desempeño predictivo adecuado.

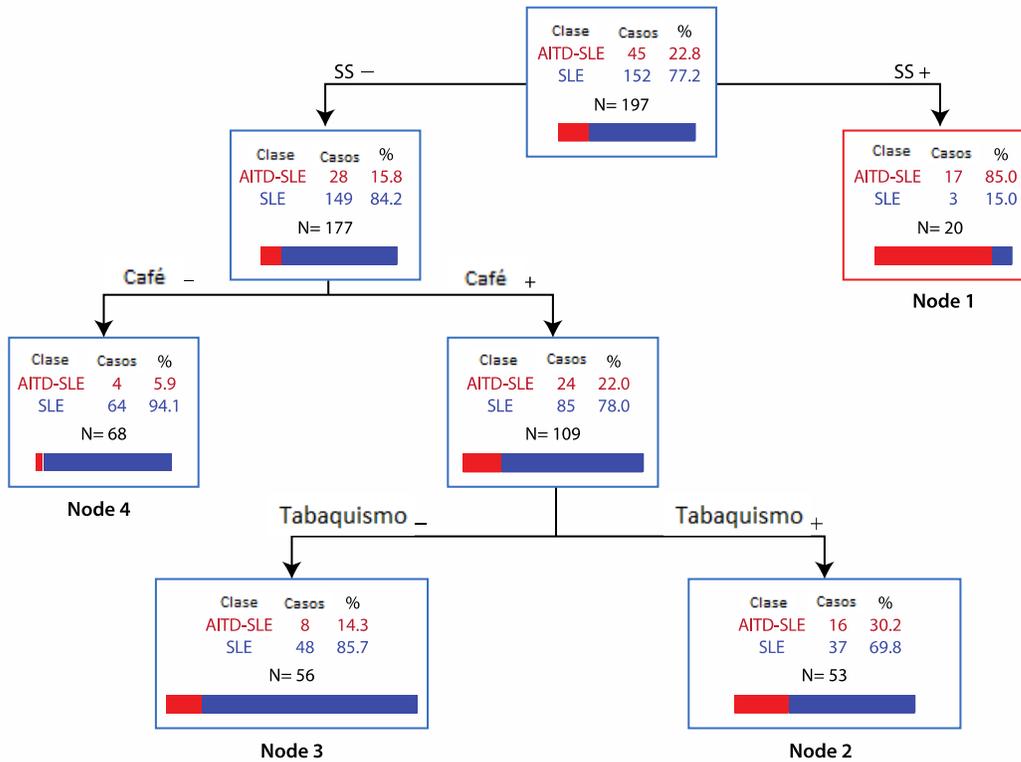


Figura 6. Modelo CART. Los principales factores predictivos asociados significativamente con el desarrollo de poliautoinmunidad con ETA en pacientes con LES son el síndrome de Sjögren y el tabaquismo, con un puntaje del modelo mayor a 0.8 en el análisis. AITD: enfermedad tiroidea autoinmune; LES: lupus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren.

8.2 Revisión sistemática de la literatura

Se identificaron 8,293 artículos en las bases de datos de PubMed y Scopus. Adicionalmente, la literatura identificada a través de otras fuentes representó 1,862 artículos (SciELO y BVS). Por lo tanto, la búsqueda en bases de datos proporcionó un total de 10,155 publicaciones. De éstos, 9,700 artículos eran duplicados, y 455 artículos fueron considerados elegibles. Después de esta exclusión, 242 artículos fueron descartados por que no contaban con los criterios de elegibilidad. Estos incluían revisiones, reportes de casos, editoriales, cartas, artículos en los que los pacientes con LES no fueron incluidos o los pacientes no cumplían con los criterios de ACR 1982-1997, y artículos basados en modelos animales, estudios moleculares o artículos pertenecientes a otros temas. Finalmente, 213 artículos fueron evaluados realizando un análisis metodológico. Hubo seis artículos publicados antes de 1980 que no pudieron ser obtenidos. Finalmente, 36 artículos [5,11,14–17,84–113] que tenían datos interpretables y cumplían con los criterios de elegibilidad fueron incluidos (Ver Anexo 2). De los artículos seleccionados, 20 eran de prevalencia analítica, 4 de casos y controles, 1 de cohorte, y uno era un estudio de asociación basado en familias. En dos artículos, la extracción de datos se realizó a partir de los resúmenes (Figura 7).

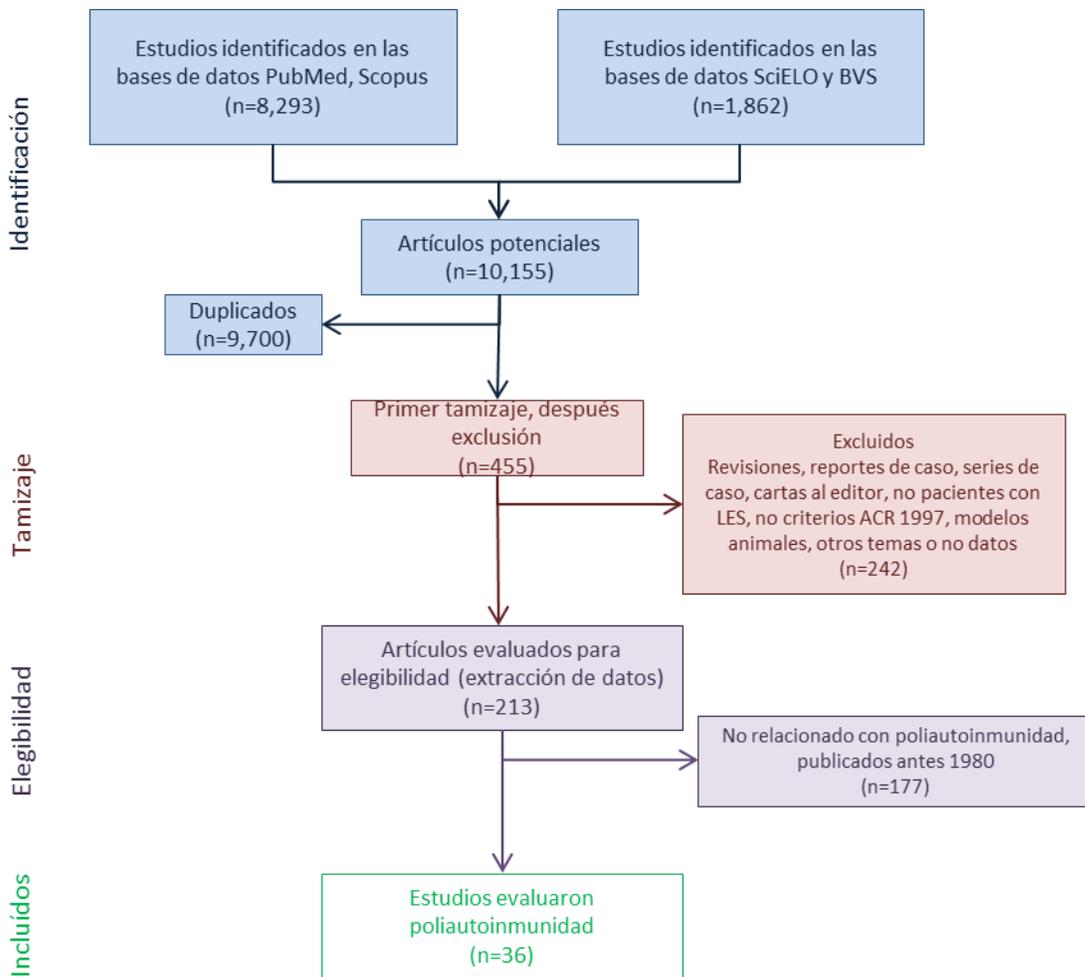


Figura 7. Algoritmo revisión sistemática de la literatura.

Prevalencia y factores asociados para AITD en LES

Treinta estudios identificaron LES como una enfermedad índice y determinaron la prevalencia de ETA en este grupo. La prevalencia de AITD fue entre 1% a 60%. Entre los estudios analizados, doce eran de América, incluyendo 9 de poblaciones Latinoamericanas. En esta área, la coexistencia de AITD y LES fue reportada entre 1%(Brasil) a 18% (Estados unidos y Colombia). De forma similar, la prevalencia en Europa de los 11 estudios evaluados se encontró entre 3.3% a 24.3%. Para Asia, 12 estudios fueron recuperados, y la presencia de AITD se encontró entre 3.1% a 60%. Solo un estudio en África reportó AITD poliautoinmune, con una prevalencia de 12.9%. La Figura 8 da información detallada de los datos.

Treinta y seis estudios evaluaron la positividad para autoanticuerpos tiroideos (por ejemplo AntiTPO y/o AntiTg). La prevalencia de AntiTPO se encontró entre 1.6% y 100%, y en el caso de

antiTg se reportó positividad entre 0.9% a 82.3%. Un estudio no discrimino entre la frecuencia de estos anticuerpos (Figura 8).

Con respecto a patología no autoinmune, el hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico fueron reportados en 0.3-29% y 0.6-35.6%. Se encontró que el hipotiroidismo era más prevalente en América (por ejemplo Estados Unidos y Colombia), por otra parte el hipotiroidismo subclínico era más prevalente en África (por ejemplo Egipto). En contraste, la prevalencia de hipertiroidismo se encontró entre 0.8-7.5% con la rata más alta en Europa, y se reportó hipertiroidismo subclínico en 2% a 20%, afectando predominantemente población Asiática. El Anexo 2 contiene información detallada sobre disfunción los hallazgos.

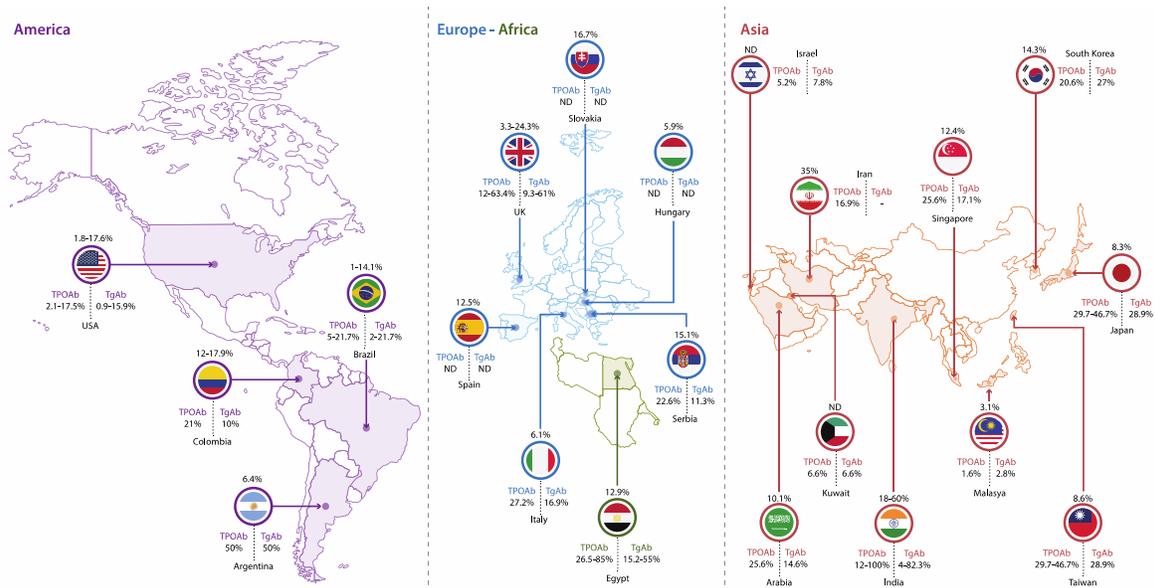


Figura 8. Prevalencia mundial de ETA en LES. Los datos encima de la bandera corresponden a la prevalencia reportada para ETA; los datos por debajo de las banderas corresponden a la prevalencia de los autoanticuerpos tiroideos. ND: no hay datos; TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina; TPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa; UK: Reino Unido; USA: Estados Unidos.

Los principales factores asociados con la poliautoinmunidad de LES y ETA se encuentran resumidos en la Tabla 9.

Tabla 9. Principales factores asociados con poliautoinmunidad LES y ETA descritos en la literatura.

Autor (año)	Tipo de estudio	N	ETA (%)	Factores asociados	Comentario
<i>Síndrome de Sjögren</i>					
Scofield, et al. (2007)	Prevalencia analítica	1,138	17.5	SS	SS OR 2.3; IC 95% 1.59-3.36.
Appenzeller, et al. (2009)	Casos y controles	524	6.1	SS	SS 14.5% (p=0.001).
<i>Factores genéticos</i>					
Wu, et al. (2005)	Estudio de asociación basado en familias	661	8.1	Polimorfismo R620W en el gen PTPN22 (PTPN22*W)	PTPN22*W más frecuente en pacientes con LES y poliautoinmunidad.
<i>Manifestaciones clínicas</i>					
Al-Saleh, et al. (2008)	Casos y controles	110	10.1	Compromiso articular y cutáneo	Menor compromiso hematológico y neuropsiquiátrico
Goh, et al. (1986)	Prevalencia analítica	319	3.1	Manifestaciones articulares y mucocutáneas	Mayor prevalencia de hipotiroidismo.
Rojas-Villarraga, et al. (2010)	Prevalencia analítica	1,515	12.5	Compromiso articular	Factores asociados con poliautoinmunidad en LES.
<i>Autoanticuerpos</i>					
Appenzeller, et al. (2009)	Casos y controles	524	6.1	FR	Positividad para FR (p=0.04).
Lazurova, et al. (2009)	Casos y controles	12	16.7	ANAs	Mayor positividad para Ac tiroideos en EA sistémicas.
Rojas-Villarraga, et al. (2010)	Prevalencia analítica	1,515	12.5	Anti-Ro	Factores asociados con poliautoinmunidad en LES.

ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; SS: síndrome de Sjögren; OR: odds ratio; LES: lupus eritematoso sistémico; FR: factor reumatoide; ANA: anticuerpos antinucleares.

9. DISCUSIÓN

Los resultados confirman la coexistencia de ETA y LES en Colombianos. Existe una prevalencia a nivel mundial de ETA en LES que varía desde 1% en Brasil hasta 60% en India. La presentación más común es el hipotiroidismo autoinmune, especialmente en América. Por el contrario, la EG se encontró con mayor prevalencia en Europa y Asia, con la frecuencia más alta reportada en Hungría y Singapur. El hipotiroidismo no autoinmune ha sido reportado en rangos desde 0.3% en Malasia hasta 28.6% en Estados Unidos. Consistente con esta información, nuestra prevalencia fue de 15.4% para hipotiroidismo autoinmune, similar a lo reportado previamente en nuestra población [13]. Es importante mencionar que ninguno de nuestros pacientes presentó EG. En relación con anticuerpos tiroideos específicos, nuestros resultados mostraron la presencia de TPOAb en 21.2% y TgAb en 10.2% de los pacientes. De forma similar, la RSL muestra rangos de prevalencia desde 1.6% hasta 100% para TPOAb, y 0.9% hasta 82.3% para TgAb (Fig 2).

Esta alta variabilidad en la prevalencia puede ser explicada por múltiples factores. Primero, la dificultad en el diagnóstico de ETA debido a la controversia en cómo definir hipo o hipertiroidismo[114,115], el valor normal de TSH no ha sido definido de forma universal, por lo tanto autores y clínicos aceptan diferentes rangos de normalidad. Segundo, los métodos para evaluar la TSH se han vuelto más precisos a lo largo del tiempo[116]. Una tercera explicación involucra la ingesta de yodo[117]. Es bien conocido que el yodo tiene la característica particular de inducir una respuesta autoinmune en contra de la tiroides. Estudios epidemiológicos apoyan esta aseveración basados en reportes de incidencia en aumento de ETA, particularmente de hipotiroidismo autoinmune, con la ingesta aumentada de yodo[66]. Finalmente, la ancestría también puede contribuir en la prevalencia heterogénea de ETA en LES alrededor del mundo.

Los pacientes Colombianos con LES y ETA eran significativamente mayores que aquellos sin esta poliautoinmunidad, de forma similar a los resultados obtenidos por Vianna *et al.*[102]. Adicionalmente, también presentaban una edad de inicio más tardía. Por lo tanto, la posibilidad de coexistencia de desórdenes tiroideos en LES debe ser considerada de una forma cuidadosa en el seguimiento de los pacientes, especialmente en aquellos de edad avanzada.

El SS también fue asociado con la coexistencia de AITD y LES. La poliautoinmunidad de SS en LES se encuentra usualmente acompañada por AITD. En 1987, Jonsson *et al.*[118] reportó una asociación entre desórdenes tiroideos y SS en pacientes con LES y sugirió un mecanismo patogénico común para enfermedad tiroidea y de glándulas salivales en LES. Asimismo, nuestros hallazgos concuerdan con los encontrados por Scofield *et al.*[17] donde reportó un OR para enfermedad tiroidea de 2.3 (95% IC 1.59-3.36, $P < 0.001$) entre los pacientes con LES y SS, igualmente entre sus familiares sin LES con diagnóstico de SS. Igualmente, Appenzeller *et al.*[86] encontró que los pacientes con LES y AITD tenían una frecuencia más elevada de poliautoinmunidad con SS y FR positivo. Esta asociación puede ser explicada considerando SS una epitelitis autoinmune cuyo objetivo es el epitelio polarizado, incluyendo la glándula tiroides.

El antecedente de tabaquismo se encontró como un factor de riesgo para poliautoinmunidad de LES y ETA. El tabaquismo se ha asociado con la presencia de autoanticuerpos en varios EAI, afectando la inmunidad innata y adaptativa. En la artritis reumatoidea (AR), uno de los principales mecanismos basados en la respuesta autoinmune evocada por el tabaquismo es la producción de anticuerpos que reconocen proteínas citrulinadas (por ejemplo, los anticuerpos anti-CCP), lo que promueve la transformación de antígenos a autoantígenos[119]. Además, en el LES, la respuesta autoinmune relacionada con tabaquismo se asocia con la producción de anticuerpos anti-DNA[120]. Adicionalmente, el tabaquismo se ha asociado con disfunción tiroidea a través de un efecto competitivo inhibitorio del tiocianato en el simportador yodo-sodio[64]. Aunque se conoce que el tabaquismo aumenta el riesgo de EG, particularmente de la oftalmopatía de Graves, existen resultados en conflicto relacionados a la EG. Recientemente, Carle *et al.*[121] encontró que el cese del tabaquismo comparado con la persistencia del mismo, se asocia con EG. De manera interesante, el tabaquismo se ha implicado como factor de riesgo para ETA y AR[122].

En la RSL se identificó que los polimorfismos en el gen *PTPN22* se asocia con la poliautoinmunidad de LES y ETA [94]. El *PTPN22* codifica para la proteína linfoide tirosina fosfatasa (LYP, por sus siglas en inglés), la cual actúa como inhibidor de la actividad de linfocitos T y regula la cascada de segundos mensajeros en linfocitos B y células de la inmunidad innata [94]. En el estudio de Wu *et al.* [94], el polimorfismo *PTPN22*W* (R620W) corresponde a una sustitución de una arginina por un triptófano, teniendo como resultado una ganancia de función sobre el sistema inmune y mayor producción de autoanticuerpos. Como se mencionó previamente, los polimorfismos en el gen *PTPN22* se ha descrito en diferentes EAI, incluyendo LES, ETA, AR y vitíligo, por lo que este estudio es fundamental al momento de hablar de la evidencia de la tautología autoinmune.

Nuestro estudio no encontró asociación entre ETA y las manifestaciones clínicas de LES tales como compromiso cutáneo, articular, renal, neuropsiquiátrico, entre otros. La RSL tampoco reveló resultados significativos sobre compromiso severo de órganos, tales como el compromiso neuropsiquiátrica o la nefritis lúpica. Similar a nuestros resultados, la RSL no demostró una relación significativa con la actividad de la enfermedad. En contraste, la RSL reveló que la poliautoinmunidad con la ETA se relaciona con mayor compromiso articular y cutáneo. No se encontró en la búsqueda de la literatura, la asociación entre ETA y anti-CCP con LES en pacientes Colombianos. Esta asociación merece confirmación por medio de un estudio en el que se evalúe las características clínicas y de laboratorio que presentan los pacientes con LES que tienen anti-CCP positivo. Variaciones en factores aditivos y no-aditivos relacionados con la enfermedad pueden ser específicos a la población investigada.

10.CONCLUSIONES

La poliautoinmunidad con ETA es frecuente en pacientes Colombianos con LES con una prevalencia de 15.4%, y se asocia con un fenotipo distintivo caracterizado por mayor compromiso articular y cutáneo, así como con positividad para ciertos anticuerpos tales como ANAs, FR, anti-CCP, anti-RO y anti RNP. Por lo tanto, los clínicos deben ser motivados a evaluar de forma periódica la función tiroidea al igual que anti-TPO y anti-Tg en pacientes con LES. Los autoanticuerpos tiroideos han demostrado ser predictivos para ETA. Adicionalmente, los pacientes con lupus y SS, y aquellos expuestos al cigarrillo, constituyen un grupo de mayor riesgo para desarrollar ETA. Consecuentemente, realizar estrategias de prevención fomentando políticas para disminuir el tabaquismo deben ser desarrolladas para pacientes con LES y otras EAI. En el futuro, se requieren estudios que ayuden a identificar el efecto de la ancestría en la expresión clínica de esta poliautoinmunidad, así como estudios que evalúen longitudinalmente la evolución clínica de los pacientes con LES que tienen anticuerpos tiroideos positivos (TPOAb o TgAb) sin disfunción tiroidea.

11. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. From the mosaic of autoimmunity to the autoimmune tautology. In: Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y, Levy R a, Cervera R, editors. Autoimmunity. From bench to bedside., Bogotá: Editorial Universidad del rosario.; 2013, p. 237–245.
- [2] Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today* 1989;10:123–6.
- [3] Anaya J-M, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol* 2007;3:623–35.
- [4] Anaya J-M. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther* 2010;12:147.
- [5] Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya J-M. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis* 2012;2012:254319.
- [6] Anaya J-M, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy RA, Gómez-Puerta J, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;43:256–64.
- [7] Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev* 2012;11:593–5.
- [8] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257–68.
- [9] Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;9:A277–87.
- [10] Rojas-Villarraga A, Castellanos-delahoz J, Perez-Fernandez O, Amaya-Amaya J, Franco J-S, Anaya J-M. Autoimmune Ecology. In: Anaya J-M, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy R a, Cervera R, editors. Autoimmunity. From bench to bedside., Bogotá: Editorial Universidad del rosario.; 2013, p. 322–341.
- [11] Rojas-Villarraga A, Toro C-E, Espinosa G, Rodríguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;9:229–32.
- [12] Franco J-S, Amaya-Amaya J, Anaya J-M. Thyroid Disease and Autoimmune Diseases. In: Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y, editors. Autoimmun. From bench to bedside, Bogotá: Editorial Universidad del rosario.; 2013, p. 537–561.
- [13] Londoño A, Gallego M, Bayona A, Landázuri P. Prevalencia de hipotiroidismo y relación con niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa y yoduria en población de 35 y más años en Armenia, 2009-2010. *Rev Salud Pública* 2011;13:998–1009.
- [14] Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus

- erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32:73–8.
- [15] Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffilli I, Corti A, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism* 2010;59:896–900.
 - [16] Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002;61:70–2.
 - [17] Scofield RH. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* n.d.;14:321–30.
 - [18] Anaya JM, Shoenfeld Y CR. Systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2014:(in press).
 - [19] Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999;42:46–50.
 - [20] Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT. Changing Patterns in Mortality and Disease Outcomes for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:2152.
 - [21] Urowitz MB, Bookman a a, Koehler BE, Gordon DA, Smythe H a, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221–5.
 - [22] González L a, Toloza SM a, McGwin G, Alarcón GS. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus* 2013;22:1214–24.
 - [23] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110–21.
 - [24] Bentham J, Vyse TJ. The development of genome-wide association studies and their application to complex diseases, including lupus. *Lupus* 2013;22:1205–13.
 - [25] Castaño-Rodríguez N, Diaz-Gallo L-M, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;7:322–30.
 - [26] Zouali M. Epigenetics in lupus. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1217:154–65.
 - [27] Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:412–5.
 - [28] Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus* 2012;21:241–50.
 - [29] Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995;97:79, 83, 86 passim.
 - [30] Franco J-S, Anaya J-M. The autoimmune tautology with a focus on antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014;23:1273–5.
 - [31] Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1088–9.
 - [32] Franco J-S, Molano-González N, Rodríguez-Jiménez M, Acosta-Ampudia Y, Mantilla RD, Amaya-Amaya J, et al. The coexistence of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in Colombians. *PLoS One* 2014;9:e110242.
 - [33] Spadaro a, Riccieri V, Terracina S, Rinaldi T, Taccari E, Zoppini A. Class specific rheumatoid factors and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:56–60.

- [34] Vianna JL, Haga HJ, Tripathi P, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. Reassessing the status of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:160–1.
- [35] Aguirre V, Cuchacovich R, Barria L, Aris H, Trejo C, Massardo L, et al. Prevalence and isotype distribution of antiphospholipid antibodies in Chilean patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 2001;10:75–80.
- [36] McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone M V, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:1226–32.
- [37] Mok CC, Chan PT, Ho LY, Yu KL, To CH. Prevalence of the antiphospholipid syndrome and its effect on survival in 679 Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:217–22.
- [38] Yao Q, Altman RD, Wang X. Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2012;18:28–32.
- [39] Steinberg AD, Talal N. The coexistence of Sjögren’s syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1971;74:55–61.
- [40] Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjögren’s syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:882–91.
- [41] Szanto A, Szodoray P, Kiss E, Kapitany A, Szegedi G, Zeher M. Clinical, serologic, and genetic profiles of patients with associated Sjögren’s syndrome and systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2006;67:924–30.
- [42] Pan HF, Ye DQ, Wang Q, Li WX, Zhang N, Li XP, et al. Clinical and laboratory profiles of systemic lupus erythematosus associated with Sjögren syndrome in China: a study of 542 patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:339–43.
- [43] Xu D, Tian X, Zhang W, Zhang X, Liu B, Zhang F. Sjogren’s syndrome-onset lupus patients have distinctive clinical manifestations and benign prognosis: a case-control study. *Lupus* 2010;19:197–200.
- [44] Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, Magder LS, Petri M. Secondary Sjogren’s syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol* 2010;37:1143–9.
- [45] Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjogren’s syndrome. *Lupus* 1998;7:231–4.
- [46] Amaya-Amaya J, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Anaya J-M. Rheumatoid Arthritis. In: Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y, editors. *Autoimmun. From bench to bedside*, Bogotá: Editorial Universidad del rosario.; 2013, p. 381–426.
- [47] Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, Muirden KD, Whittingham SF. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis* 1992;51:173–6.
- [48] Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. “Rhupus” syndrome. *Arch Intern Med* 1988;148:1633–6.
- [49] Fernández A, Quintana G, Matteson EL, Restrepo JF, Rondón F, Sánchez A, et al. Lupus

- arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhus. *Clin Rheumatol* 2004;23:523–6.
- [50] Amaya-Amaya J, Molano-González N, Franco J-S, Rodríguez-Jiménez M, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Anti-CCP antibodies as a marker of rhus. *Lupus* 2015.
- [51] Liu T, Li G, Mu R, Ye H, Li W, Li Z. Clinical and laboratory profiles of rhus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients. *Lupus* 2014;23:958–63.
- [52] Tani C, D’Aniello D, Delle Sedie A, Carli L, Cagnoni M, Possemato N, et al. Rhus syndrome: assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev* 2013;12:537–41.
- [53] Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99–107.
- [54] Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646–55.
- [55] Stathatos N, Daniels GH. Autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:70–5.
- [56] Ban Y, Davies TF, Greenberg DA, Concepcion ES, Tomer Y. The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:81–8.
- [57] Menconi F, Monti MC, Greenberg DA, Oashi T, Osman R, Davies TF, et al. Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:14034–9.
- [58] Heward JM, Allahabadia A, Armitage M, Hattersley A, Dodson PM, Macleod K, et al. The development of Graves’ disease and the CTLA-4 gene on chromosome 2q33. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2398–401.
- [59] Jacobson EM, Concepcion E, Oashi T, Tomer Y. A Graves’ disease-associated Kozak sequence single-nucleotide polymorphism enhances the efficiency of CD40 gene translation: a case for translational pathophysiology. *Endocrinology* 2005;146:2684–91.
- [60] Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet* 2005;76:561–71.
- [61] Tomer Y, Menconi F, Davies TF, Barbesino G, Rocchi R, Pinchera A, et al. Dissecting genetic heterogeneity in autoimmune thyroid diseases by subset analysis. *J Autoimmun* n.d.;29:69–77.
- [62] Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res* 2012;54:204–13.
- [63] Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF. Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:193–200.
- [64] Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:801–13.
- [65] Burek CL, Talor M V. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun* 2009;33:183–9.
- [66] Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998;139:290–7.

- [67] Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41:190–7.
- [68] Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2010;20:755–61.
- [69] Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004;150:605–18.
- [70] Lynne Burek, Noel Rose PC. Thyroglobulin, Thyroperoxidase, and Thyrotropin-Receptor autoantibodies. In: Yehuda Shoenfeld, Eric Gershwin PLM, editor. *Autoantibodies*. Second, Oxford, UK.: Elsevier; 2007, p. 403–14.
- [71] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
- [72] Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet* 2004;363:1544–6.
- [73] Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346–51.
- [74] Gentile F, Conte M, Formisano S. Thyroglobulin as an autoantigen: what can we learn about immunopathogenicity from the correlation of antigenic properties with protein structure? *Immunology* 2004;112:13–25.
- [75] Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett* 1985;190:147–52.
- [76] Czarnocka B. Thyroperoxidase, thyroglobulin, Na(+)/I(-) symporter, pendrin in thyroid autoimmunity. *Front Biosci* 2011;16:783–802.
- [77] Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 2004;37:337–40.
- [78] MORETTI G, RIVIERE J, STAEFFEN J, MULET M, AMOURETTI M. [HASHIMOTO THYROIDITIS, LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THROMBOPENIC PURPURA: AUTOIMMUNE COMBINATION]. *Sem Hop* 1964;40:2674–7.
- [79] Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am* 2012;96:203–21.
- [80] Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594–605.
- [81] WHITE RG, BASS BH, WILLIAMS E. Lymphadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1961;1:368–73.
- [82] HIJMANS W, DONIACH D, ROITT IM, HOLBOROW EJ. Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease. *Br Med J* 1961;2:909–14.
- [83] Team RC. R: A language and environment for statistical computing. 2013.
- [84] Mousa AA, Ghonem M, Hegazy A, El-Baiomy AA, El-Diasty A. Thyroid Function and Auto-antibodies in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Trends Med Res* 2012;7:25–33.

- [85] Zakeri MS. Thyroid Disorder in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Southeast Iran. *Shiraz E-Medical J* 2010;11.
- [86] Appenzeller S, Pallone AT, Natalin RA, Costallat LTL. Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2009;15:117–9.
- [87] Lazúrová I, Benhatchi K, Rovenský J, Kozáková D, Wagnerová H, Tajtáková M, et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:211–6.
- [88] Al Saleh J, El Sayed M, Jassim V, Mohammed N, Khan N. Hypothyroidism determines the clinical and immunological manifestations of Arabs with lupus. *Lupus* 2008;17:215–20.
- [89] Viggiano DPPO, da Silva NA, Montandon ACOES, Barbosa V de S. [Prevalence of thyroid autoimmune disease in patients with systemic lupus erythematosus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:531–6.
- [90] Biró E, Szekanecz Z, Cziráj L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006;25:240–5.
- [91] Kakehasi AM, Dias VN, Duarte JE, Lanna CCD de CM. Thyroid abnormalities in systemic lupus erythematosus: a study in 100 Brazilian patients. *Rev Bras Reum* 2006;46:375–9.
- [92] Kostić Irena, Živančević-Simonović Snežana, Bukilica Mirjana DL. Thyroid function and antithyroid autoantibodies in patients with connective tissue diseases. *Medicus* 2006;7:61–4.
- [93] Cabral de Sousa D, das Chagas Medeiros MM, Trindade Viana VS, Salani Mota RM. Anti-corpus luteum antibody and menstrual irregularity in patients with systemic lupus erythematosus and Hashimoto's thyroiditis. *Lupus* 2005;14:618–24.
- [94] Wu H, Cantor RM, Graham DSC, Lingren CM, Farwell L, Jager PL De, et al. Association analysis of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in systemic lupus erythematosus families: increased T allele frequency in systemic lupus erythematosus patients with autoimmune thyroid disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2396–402.
- [95] Porkodi R, Ramesh S, Maheshk A, Kanakarani P, Rukmangathrajan S, Rajedran C. Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004;12:88–97.
- [96] Kakehasi AM, Dias VN, Duarte JE, Lanna CCD, Moreira C CM. Prevalência de disfunção tireoidiana no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reum* 2000;40:269–74.
- [97] McDonagh JE, Isenberg D a. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;59:230–2.
- [98] Kausman D, Isenberg DA. Thyroid autoimmunity in systemic lupus erythematosus: the clinical significance of a fluctuating course. *Br J Rheumatol* 1995;34:361–4.
- [99] Park DJ, Cho CS, Lee SH, Park SH, Kim HY. Thyroid disorders in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1995;24:13–7.
- [100] Boey ML, Fong PH, Lee JS, Ng WY, Thai AC. Autoimmune thyroid disorders in SLE in Singapore. *Lupus* 1993;2:51–4.
- [101] Tsai RT, Chang TC, Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Thyroid disorders in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1993;13:9–13.
- [102] Vianna JL, Haga HJ, Asherson RA, Swana G, Hughes GR. A prospective evaluation of

- antithyroid antibody prevalence in 100 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:1193–5.
- [103] Kohno Y, Naito N, Saito K, Hoshioka A, Niimi H, Nakajima H, et al. Anti-thyroid peroxidase antibody activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1989;75:217–21.
- [104] Rodrigué S, Laborde H, Catoggio PM. Systemic lupus erythematosus and thyrotoxicosis: a hitherto little recognised association. *Ann Rheum Dis* 1989;48:424–7.
- [105] Miller FW, Moore GF, Weintraub BD, Steinberg a D. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:1124–31.
- [106] Weetman AP, Walport MJ. The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1987;26:359–61.
- [107] Goh KL, Wang F. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986;45:579–83.
- [108] El-saadany H, Abd Elkhalik M, Moustafa T, Abd El bar E. Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Its impact as a cardiovascular risk factor. *Egypt Rheumatol* 2014;36:71–8.
- [109] Stagnaro-Green a, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder L, Petri M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus* 2011;20:690–9.
- [110] Al-Awadhi AM, Olusi S, Hasan EA, Abdullah A. Frequency of abnormal thyroid function tests in Kuwaiti Arabs with autoimmune diseases. *Med Princ Pract* 2008;17:61–5.
- [111] Mader R, Mishail S, Adawi M, Lavi I, Luboshitzky R. Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): relation to disease activity. *Clin Rheumatol* 2007;26:1891–4.
- [112] Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Arch Med Res n.d.*;36:54–8.
- [113] Tsai RT, Chang TC, Wang CR, Lee SL, Wang CJ, Tsay GJ. Thyroid peroxidase autoantibodies and their effects on enzyme activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:280–5.
- [114] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev n.d.*;13:391–7.
- [115] Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014.
- [116] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3–126.
- [117] Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Horm Res Pædiatrics* 2011;75:157–65.
- [118] Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus are associated with secondary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1987;46:349.

- [119] Karlson EW, Chang S-C, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:54–60.
- [120] Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2014;34:341–5.
- [121] Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Banke Rasmussen L, et al. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism - a population-based, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:764–72.
- [122] Cárdenas Roldán J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis* 2012;2012:864907.

12.ANEXOS

13.1 Anexo 1

Formatos de recolección de la información:

Antecedentes generales
Medicamentos y laboratorios
Lupus eritematoso sistémico
Familiograma

REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)

Código: _____

EA1:	EA2:	EAS:	EA4:
Apellidos y nombres:			Fecha de registro:
Documento de Identidad:		Documento del Probando:	Tipo de Sujeto (relacion con probando)F:
Sexo: F__ M__	Vivo: Si__ No__		Procedencia:
Lugar de Nacimiento:	Fecha de Nacimiento:		Edad Actual:
Escolaridad en años:	Teléfonos:		
Email:		Direccion:	
Estrato:	Grupo Tratante:	Aseguradora:	
Tipo de Vinculacion: Contributivo: __ Subsidiado: __ Vinculado: __ Otro: __			Medicina Prepagada: Si: __ No: __

1. Estado Civil

Soltero
 Casado
 Viudo
 Divorciado
 Pareja Estable
 Niño, no aplica

2. Ocupacion

Manual Exclusivo
 Intelectual Exclusivo
 Mixto
 Ama de Casa
 Desempleado
 Pensionado
 Estudiante

7. Antecedentes Comorbilidad
 Niega ____ Año de inicio

Diabetes	
Dislipidemia	
Enfermedad Renal	
Ulceras Cutaneas	
Anemia	
Osteoporosis	
Fibromialgia	
Depresion	
Epilepsia	
Enf. Periodontal	
Enf. Acido Peptica	
Neoplasia	
EPOC	

3. Tabaco

Nunca
 Exfumador
 1-5 pag/ano
 6-15 pag/ano
 +de 15 pag/ano
 Año comienzo
 Año finalizacion

Fuma actual: Si__ No__

5. Agentes Toxicos y Drogas

Cocaina	Año
Manhuana	
Implantes de silicona	
Disolventes organicos	
Tintes de cabelo	
Pesticidas	
Toxicos: Si__ No__	

8. Enfermedad Cardiovascular
 Año de inicio

Hipertension	
Enf. Arterial Oclusiva	
Accidente Cerebrovasc.	
Tromboembolismo Venoso	
Enf. Carotidea	
Enf. Coronaria	
Enf. Cardiovascular:	Si__ No: __

4. Cafe

Nunca
 Exbebedor
 < 1 taza/dia
 1 taza/dia
 2-4 tazas/dia
 + de 4 tazas/dia
 Año comienzo

Descafeinado Si__ No__
 Bebe actual: Si__ No__

6. Agentes Inteciosos

Malana	Año de inicio
Tuberculosis	
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Hepatitis C	
VIH	
Otras: _____	
Infecciones: Si__ No: __	

9. Obstetricos

Fórmula: G__P__C__A__O__M__E__V__

Abortos espontaneos: _____

Eclampsia: Si__ No: __
 Partos Prematuros: Si__ No: __

10. Factores de Riesgo CV

TAS	
TAD	
Peso	
Talla	
IMC	
Cintura	
Cadera	
Indice CC	
Obesidad Abd.	
Actividad fisica	
ECV familia	

11. Otros Antecedentes:

Patológicos: _____

Quirurgicos: _____

Transfusionales: _____

Alergicos: _____

Hospitalarios: _____

12. Auditona

Incluido	
Muestra	
Consentimiento	
Institucion inclusion	
Poliautoinmune (PAI)	
MAS	
Autoinmune Familiar	
Familia Extrema	
Enf. Autoimmune Familiar	
Firma Responsable	

REGISTRO DE ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)

Grupo Farmacológico	Medicamento	Tto Actual	Tto Previo	Comentarios
Osteoporosis	Alendronato			
	Zoledronato			
	Ibandronato			
	Risedronato			
	Etidronato			
	Otro:			
Otros	Acetaminofen			
	AINES Cox1-Cox2			
	AINES-Cox2			
	AINES-Opioides			
	Acido fólico			
	Aloprinol			
	Antihistaminicos			
	Anticonvulsivantes			
	Antidepresivos/Ansiolíticos			
	Calcio + Vitamina D			
	Calcitriol			
	Colchicina			
	Colinos			
	Inhibidores Bomba protones			
	Opioides			
Anticoagulantes/Antiagregantes	Heparina Bajo Peso Molecular			
	Fondaparinux			
	Warfarna			
	Rivaroxaban			
	Dabigatran			
	Apixaban			
	Epixaban			
	ASA			
	Clopidogrel			
Otro				
Hipertensión Pulmonar	Análogos de Prostaglandinas			
	Inhibidores de la 5 PPD			
	Antagonistas Endotelina1			
	ACC			
	Otro			
Antihipertensivos	IECA/ARA-II			
	Diureticos			
	ACC			
	Beta-bloqueador			
	Antagonista Alfa-1			
	Agonista Alfa-2			
	Minoxidil			
	Otro			
Hipolipemiantes	Estatinas			
	Fibratos			
	Otro			
Hipoglicemiantes	Combinaciones			
	Insulina			
	Biguanida (Metformina)			
	Sulfonilureas			
Suplencia tiroidea	Levotiroxina, Eutirox, Synthoid, Otro			
Suplencia Hormonal	Cual?			
Medicina Alternativa	Cual?			

LABORATORIOS INGRESO

TEST ESPECIALES

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

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

Rx de Tórax

<input type="checkbox"/>	Intersticial
<input type="checkbox"/>	Alveolar
<input type="checkbox"/>	Derrame Pleural
<input type="checkbox"/>	Normal

TAC

<input type="checkbox"/>	Intersticial
<input type="checkbox"/>	Panal de Abejas
<input type="checkbox"/>	Vidrio Esmerilado
<input type="checkbox"/>	Hemorragia Pulmonar

Espirometría

<input type="checkbox"/>	Patrón Obstructivo
<input type="checkbox"/>	Patrón Restrictivo
<input type="checkbox"/>	P. Obstructivo/Restrictivo
<input type="checkbox"/>	Normal

Pruebas Pulmonares

VEF 1:	<input type="text"/>
CVF:	<input type="text"/>
DLCO:	<input type="text"/>
ND	<input type="text"/>

Otros Laboratorios:

Observaciones:

Cumple criterios SI ___ No. ___ Cuantos ___

Fecha de Registro:

Pág. 1/2

Formulario para Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico
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:	

<p>1. Musculo-esquelético - Constitucional</p> <input type="checkbox"/> Artralgias <input type="checkbox"/> Artritis <input type="checkbox"/> Edema de manos <input type="checkbox"/> Artropatía de Jaccoud <input type="checkbox"/> fiebre <input type="checkbox"/> Migrajas	<p>2. Manifestaciones en piel</p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Eritema Malar</td> <td><input type="checkbox"/> Urticaria</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Fotosensibilidad</td> <td><input type="checkbox"/> Úlceras</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Alopecia</td> <td><input type="checkbox"/> Raynaud</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Calonosis</td> <td><input type="checkbox"/> Vasculitis</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Úlceras Orais</td> <td><input type="checkbox"/> Lupus Ulceroide</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Lupus Cutáneo Subagudo</td> <td><input type="checkbox"/> Lupus Discoides</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Eritema Malar	<input type="checkbox"/> Urticaria	<input type="checkbox"/> Fotosensibilidad	<input type="checkbox"/> Úlceras	<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Raynaud	<input type="checkbox"/> Calonosis	<input type="checkbox"/> Vasculitis	<input type="checkbox"/> Úlceras Orais	<input type="checkbox"/> Lupus Ulceroide	<input type="checkbox"/> Lupus Cutáneo Subagudo	<input type="checkbox"/> Lupus Discoides	<p>3. SNC y SNP</p> <input type="checkbox"/> Convulsiones <input type="checkbox"/> Psicosis <input type="checkbox"/> Neuropatía <input type="checkbox"/> Pares Croneales <input type="checkbox"/> Cefaleas <input type="checkbox"/> Depresión
<input type="checkbox"/> Eritema Malar	<input type="checkbox"/> Urticaria													
<input type="checkbox"/> Fotosensibilidad	<input type="checkbox"/> Úlceras													
<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Raynaud													
<input type="checkbox"/> Calonosis	<input type="checkbox"/> Vasculitis													
<input type="checkbox"/> Úlceras Orais	<input type="checkbox"/> Lupus Ulceroide													
<input type="checkbox"/> Lupus Cutáneo Subagudo	<input type="checkbox"/> Lupus Discoides													

<p>4. Pulmón/ Corazón</p> <input type="checkbox"/> Derrame pleural <input type="checkbox"/> Hipertensión Pulmonar <input type="checkbox"/> Embolismo Pulmonar <input type="checkbox"/> Hemorragia Pulmonar <input type="checkbox"/> Pericarditis <input type="checkbox"/> Miocarditis	<p>5. Compromiso Renal</p> <input type="checkbox"/> Cumple criterio <input type="checkbox"/> Compromiso sin criterio <input type="checkbox"/> No TIPO Nefrítico <input type="checkbox"/> Nefrítico <input type="checkbox"/>	<p>6. Biopsia Renal</p> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Fecha:	<p>7. Patrón Histológico</p> <table border="0"> <tr> <td>Tipo I <input type="checkbox"/></td> <td>Tipo II <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Tipo III <input type="checkbox"/></td> <td>Tipo IV <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Tipo V <input type="checkbox"/></td> <td>Tipo VI <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Otro <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </table>	Tipo I <input type="checkbox"/>	Tipo II <input type="checkbox"/>	Tipo III <input type="checkbox"/>	Tipo IV <input type="checkbox"/>	Tipo V <input type="checkbox"/>	Tipo VI <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>	
Tipo I <input type="checkbox"/>	Tipo II <input type="checkbox"/>										
Tipo III <input type="checkbox"/>	Tipo IV <input type="checkbox"/>										
Tipo V <input type="checkbox"/>	Tipo VI <input type="checkbox"/>										
Otro <input type="checkbox"/>											

8. Fechas en las que el paciente ha tenido actividad renal incluyendo la actual:

Medicamento	Dosis Actual	Dosis Media	Año Inicio	Año Última dosis	Meses de Tratamiento
Cloroquina					
Hidroxicloroquina					
Azatioprina					
Micofenolato					
Ciclofosfamida					
Prednisolona					
Deflazacort					
Metotrexato					
ASA					
Rituximab					
Otro					
Otro					
Otro					

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento lógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir renal y fármacos.
8		Síndrome orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Alteraciones visuales	Retinopatía tímica. Incluye cuerpos vitreos, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroide, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		At. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea típica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		Accidente cerebrovascular	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Úlceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periangueales, hemorragias en esclera o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Myositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/albúmina o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Pluria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Abpexia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTAJON TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

Cumple criterios	Si	No	Cuantos	
------------------	----	----	---------	--

Fecha: _____

**FORMULARIO PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE
CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)**

Nombres:	Apellidos:
Documento de identidad:	Edad inicio de síntomas
Forma de inicio:	Edad de diagnóstico:
Tiroiditis de Hashimoto: Si ___ No ___	Enfermedad de Graves: Si ___ No ___

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

CRITERIO	POSITIVO	NEGATIVO
TSH alterada		
Suplencia tiroidea		
Anticuerpos anti tiroideos tiroperoxidasa		
Anticuerpos anti tiroideos tiroglobulina		
Anticuerpos anti tiroideos receptor TSH		

MANIFESTACIONES CLINICAS

Fatiga, letargo	Plenitud en la garganta
Ansiedad	Crecimiento tiroideo
Ganancia de peso	Dolor tiroideo
Pérdida de peso	Bradilalia, bradipsiquia
Intolerancia al frio	Edema periorbitario
Intolerancia al calor	Mixedema
Alteraciones menstruales	Hiporreflexia
Piel seca	Temblor
Diaforesis	Palpitaciones
Alopecia	Diplopía
Estreñimiento	Proptosis
Alteración de la voz	Hiperactividad

Antecedentes Específicos	SI	NO	Año	Observación
Cirugía de cabeza y cuello				
Exposición a radiación				
Déficit de yodo				
Exposición a medicamentos				

Observaciones:

Fecha _____ y sitio de inclusión _____

FAMILIOGRAMA:

Apellidos y nombre del probando:

I

de documento de identidad del probando:

Diagrame todos los familiares en primer grado de cada sujeto con Enfermedad Autoinmune (EAI) **CONFIRMADA** en orden de mayor a menor edad. Cuadrado y círculo son los símbolos que representan al hombre y la mujer respectivamente. Indique con una fecha el probando (sujeto con que dio origen a incluir la familia en la base de datos del CREA)
Además no olvide anotar debajo del símbolo de cada sujeto el nombre y edad. En caso de presentar una EAI no olvide anotar la (s) sigla(s) de acuerdo a la tabla de lineamientos de la(s) EAI que padezca. **Indique con un símbolo de interrogación las EAI no confirmadas**



-Otra Enfermedad autoinmune en los familiares no anotada previamente (cual y quien(es)):

-Otros antecedentes de enfermedades crónicas en los familiares? (cual y quien)

-Anotar aquí hombres <45 años y mujeres <55 años con Enfermedad Cardiovascular (describa tipo de enfermedad) y parentesco con el probando:

-Observaciones:

13.2 Anexo 2
Resultados Revisión Sistemática de la Literatura

Tabla 1. Prevalencia y factores asociados con la poliautoinmunidad entre LES y ETA

Ref	Autor, Año de publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Ubicación	Población de estudio (femenino)	Edad (años)	Duración del LES (años)	Criterio de LES	Criterio de ETA	ETA n/N (%)	TPOAb n/N (%)	TgAb n/N (%)	Hipotiroidismo no autoinmune	Hipertiroidismo no autoinmune	Hipotiroidismo subclínico	Hipertiroidismo subclínico	Factores asociados con LES-ETA	Comentarios
-	Franco JS, et al. (2014)	Prevalencia analítica	2	Colombia	376 (91.8% F)	36 (25-46) ^d	5 (10-11) ^d	ACR 1997	Clinical ^e , serología ^f	45/376 (12), AH 45/45 (100)	69/326 (21.0)	33/325 (10.1)	52/273 (19.0)	ND	ND	ND	Edad (mayor), tabaquismo, anti-CCP y SS.	No se evaluó hipertiroidismo.
[1]	Kumar K, et al. (2012)	Casos y controles	4	India	100 (88% F)	26.6 ±9.42 ^c	40.8 ±45.83 ^c m	ACR 1997	Serología	18/100 (18)	12/100 (12.0)	4/100 (4.0)	2/100 (2.0)	0/100 (0)	6/100 (6.0)	2/100 (2.0)	ND	ETA ocurrió con mayor frecuencia en LES comparado con controles.
[2]	Mousa A, et al. (2012)	Casos y controles	4	Egipto	132 (96.9% F)	30.2 ±10.8 ^c	ND	ACR 1982	Serología	17/132 (12.9)	35/132 (26.5)	20/132 (15.2)	11/132 (8.3)	1/132 (0.76)	7/132 (5.3)	2/132 (1.5)	ND	El hipotiroidismo clínico y subclínico presentaron una asociación significativa con mayor TA, IMC, LDL PCR comparado con controles.
[3]	Rojas-Villarraga A, et al. (2012)	Prevalencia analítica	2	Colombia	335 (ND)	ND	ND	ACR 1997	Clínica	60/335 (17.9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Mujeres, compromiso articular, positividad para anti-Ro y autoinmunidad familiar.	ETA fue la poliautoinmunidad más común. Las EAI más jerárquicas son ETA, LES y SAF.
[4]	Antonelli, A. et al. (2010)	Casos y controles	4	Italia	213 (94.36% F)	41±15 ^c	11 ± 9 ^c	ACR-1997	Ecografía ^g , Serología	13/213 (6.1), AH 10/13 (76.9), GD 3/13 (23.1)	58/213 (27.2)	36/213 (16.9)	12/213 (5.6)	9/213 (4.2)	35/212 (17.4)	9/213 (4.2)	Mujeres, positividad TPOAb, tiroides pequeña e hipoecoica.	Las pruebas de función tiroidea y la ecografía deberían realizarse durante el seguimiento de los pacientes con LES.
[5]	Rojas-Villarraga A, et al. (2010)	Prevalencia analítica	2	Colombia - España	1,515 (ND)	ND	ND	ACR 1982	Clínica	189/1,515 (12.5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Mujeres, compromiso articular, anti-RNP y anti-Ro, y autoinmunidad familiar	Se encontraron factores significativamente asociadas con poliautoinmunidad en LES.
[6]	Zakeri Z, et al. (2010)	Casos y controles	4	Irán	83 (90.5% F)	30.2 ±10.8 ^c	ND	ACR 1997	Serología	29/83 (35)	14/83 (16.9)	-	16/83 (19.3)	4/83 (4.8)	4/83 (4.8)	6/83 (7.2)	Anticuerpos tiroideos positivos	Disfunción tiroidea y TPOAb fueron más frecuentemente asociados con LES comparado con controles.
[7]	Appenzeller S, et al. (2009)	Casos y controles	4	Brasil	524 (ND)	28.8 (7-56) ^d	6.2 (1m-28y) ^d	ACR-1997	Serología	32/524 (6.1), AH 28/32 (87.5), GD 4/32 (12.5)	114/524 (21.7)	-	ND	ND	60/524 (11.5)	0/524 (0)	Anticuerpos tiroideos positivos, FR y SS	Los pacientes con LES y ETA tenían SS más frecuentemente. Los anticuerpos tiroideos pueden aparecer antes del desarrollo de ETA. Una pobre correlación se encontró entre SLEDAI y ETA.
[8]	Lazurova I, et al. (2009)	Casos y controles	4	Eslovaquia	12 (ND)	43.4 ±3.8 ^c	ND	ACR 1997	Ecografía, serología	2/12 (16.7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ANAs	Alta prevalencia de anticuerpos tiroideos se encontró en pacientes con EAI sistémicas..

Ref	Autor, Año de publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Ubicación	Población de estudio (femenino)	Edad (años)	Duración del LES (años)	Criterio de LES	Criterio de ETA	ETA n/N (%)	TPOAb n/N (%)	TgAb n/N (%)	Hipotiroidismo no autoinmune	Hipertiroidismo no autoinmune	Hipotiroidismo subclínico	Hipertiroidismo subclínico	Factores asociados con LES-ETA	Comentarios
[9]	Al-Saleh J, et al. (2008)	Casos y controles	4	Arabia	110 (96.3% F)	35.7 ±0.9 ^c	6.7±0.5 ^c	ACR 1997	Serología	11/109 (10.1), AH 11/11 (100)	28/110 (25.6)	16/110 (14.6)	4/109 (3.6)	0/110 (0)	ND	0/110 (0)	Compromiso articular y cutáneo	Los pacientes con LES e hipotiroidismo presentaron una prevalencia significativamente menor de SAF, compromiso neuropsiquiátrico y hematológico, así como menores títulos de LAC y aCL IgG.
[10]	Viggiano DP, et al. (2008)	Prevalencia analítica	2	Brasil	106 (96% F)	38 (18-77) ^d	ND	ACR 1997	Serología	15/106 (14.1), AH 15/15 (100)	16/106 (15.1)	21/106 (19.8)	4/106 (3.7)	ND	10/106 (9.4)	ND	Anticuerpos tiroideos positivos	Los pacientes con LES tuvieron mayor prevalencia de anticuerpos tiroideos, hipotiroidismo clínico y subclínico comparado con controles.
[11]	Scofield RH, et al. (2007)	Prevalencia analítica	2	USA	1,138 (ND)	ND	ND	ACR 1982	Serología	199/1,138 (17.5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SS	SS se asoció significativamente con poliautoinmunidad con ETA.
[12]	Biró E, et al. (2006)	Prevalencia analítica	2	Hungría	482 (ND)	ND	ND	ACR 1982	Serología	25/482 (5.2), AH 11/25 (44), GD 14/25 (56)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ETA se encontró frecuentemente asociado en pacientes con LES, SSC y SS.
[13]	Takehasi AM, et al. (2006)	Prevalencia analítica	2	Brasil	100 (93% F)	34.2 (15-73) ^d	6.1 (0.1-22) ^d	ACR 1997	Serología	1/100 (1), AH 1/1 (100)	5/100 (5.0)	2/100 (2.0)	4/100 (4.0)	ND	10/100 (10.0)	2/100 (2.0)	ND	Actividad lúpica medida por SLEDAI no se asoció significativamente con poliautoinmunidad con ETA.
[14]	Kostić I, et al. (2006)	Prevalencia analítica	2	Serbia	53 (94.3% F)	37.75 ±6.27 ^c	3.12 ±2.48 ^c	ACR 1982	Serología	8/53 (15.1)	12/53 (22.6)	6/53 (11.3)	ND	4/53 (7.5)	6/53 (11.3)	2/53 (3.7)	ND	Función tiroidea normal se asoció con menor actividad de la enfermedad medida por ECLAM. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con hipotiroidismo autoinmune.
[15]	Cabral de Sousa D, et al. (2005)	Casos y controles	4	Brasil	50 (100% F)	29.8 ±6.4 ^c	48 m	ACR 1997	Serología, histología	4/50 (8.0), AH 4/4 (100)	5/50 (10.0)	1/50 (2.0)	ND	ND	3/50 (6.0)	ND	ND	Alteraciones menstruales se observaron en hasta el 30.4% de los pacientes con LES.
[16]	Wu H, et al. (2005)	Estudio de asociación basado en familia	2	Caucásicos ^h	661 (ND)	ND	ND	ACR 1997	ND	54/661 (8.1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Polimorfismo R620W de <i>PTPN22</i>	Polimorfismo <i>PTPN22</i> R620W se encontró asociado con la poliautoinmunidad LES y ETA.
[17]	Porkodi R, et al. (2004)	Cohorte	3	India	20 (100% F)	29.5 (17-35) ^d	26 m	ACR 1997	Serología	12/20 (60)	17/17 (100)	14/17 (82.3)	2/20 (10)	2/20 (10)	ND	4/20 (20.0)	Anticuerpos tiroideos positivos	La disfunción tiroidea se presentó en pacientes con LES y AR.
[18]	Pyne D, et al. (2002)	Prevalencia analítica	2	UK	300 (ND)	ND	ND	ACR 1982	Serología	15/300 (5.0)	36/300 (12.0)	28/300 (9.3)	17/300 (5.7)	5/300 (1.7)	ND	ND	ND	Prevalencia de hipotiroidismo fue mayor en pacientes con LES que en la población general.
[19]	Takehasi AM, et al. (2000)	Prevalencia analítica	2	Brasil	35 (ND)	ND	ND	ACR 1997	Serología	1/35 (2.8)	2/35 (5.7)	2/35 (5.7)	3/35 (8.5)	1/35 (2.9)	5/35 (14.28)	1/35 (2.9)	ND	Disfunción tiroidea y positividad para anticuerpos tiroideos fue prevalente en pacientes con LES.
[20]	McDonagh JE, et al. (2000)	Prevalencia analítica	2	UK	215 (94% F)	30.5 (12-78) ^d	ND	ACR 1982	Serología, histología	12/215 (5.6), AH 8/12 (66.7), GD 4/12 (33.3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Poliautoinmunidad y SAM se asociaron significativamente con una edad de inicio más joven.
[21]	Kausman D, et al. (1995)	Prevalencia analítica	2	UK	150 (94% F)	ND	ND	ACR 1982	Serología	5/150 (3.3), AH 3/5 (60), GD 2/5 (40)	30/150 (20.0)	20/150 (13.3)	ND	ND	3/150 (2.0)	ND	TPOAb.	Los pacientes con LES tuvieron mayor frecuencia de hipotiroidismo autoinmune y positividad para TPOAb.
[22]	Park DJ,	Prevalencia	2	Korea	63	28.9	32	ACR	Clínica,	9/63 (14.3),	13/63	17/63	ND	2/63	1/63	ND	EG: albúmina sérica.	Los anticuerpos tiroideos eran predictores para

Ref	Autor, Año de publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Ubicación	Población de estudio (femenino)	Edad (años)	Duración del LES (años)	Criterio de LES	Criterio de ETA	ETA n/N (%)	TPOAb n/N (%)	TgAb n/N (%)	Hipotiroidismo no autoinmune	Hipertiroidismo no autoinmune	Hipotiroidismo subclínico	Hipertiroidismo subclínico	Factores asociados con LES-ETA	Comentarios
	et al. (1995)	analítica			(98.4% F)	(16-48) ^d	(3-264) m ^d	1982	serología	AH 6/9 (66.6), GD 3/9 (33.3)	(20.6)	(27.0)		(3.2)	(1.6)		HA y EG: IgG sérica y anticuerpos tiroideos positivos.	detección temprana de poliautoinmunidad con ETA.
[23]	Boey ML, et al. (1993)	Prevalencia analítica	2	Singapur	129 (89.9% F)	33 (10-61) ^d	ND	ACR 1982	Serología	16/129 (12.4), AH 6/16(37.5), GD 10/16 (62.5).	33/129 (25.6)	22/129 (17.1)	ND	ND	4/129 (3.1)	ND	TPOAb	Disfunción tiroidea se encontró ser común en LES.
[24]	Tsai R, et al. (1993)	Prevalencia analítica	2	Taiwan	45 (95.6% F)	ND	62.9 m ^d	ACR 1982	Ecografía tiroidea, serología	4/45 (8.9), AH 4/4 (100)	21/45 (46.7)	13/45 (28.9)	1/45 (2.2)	1/45 (2.2)	2/45 (4.4)	ND	Mayor duración de la enfermedad.	La poliautoinmunidad con ETA se asoció significativamente con artralgias, compromiso renal, serositis, antiDNA, hipocomplementemia y mayor actividad de la enfermedad, pero no fueron estadísticamente significativa.
[25]	Vianna JL, et al. (1991)	Casos y controles	4	UK	100 (97% F)	40±13 ^c	ND	ACR 1982	Serología	5/100 (5), AH 3/5 (60), GD 2/5 (40)	19/100 (19.0)	11/100 (11.0)	ND	ND	ND	ND	Edad (mayor) y anticuerpos tiroideos positivos	Mayor prevalencia de TgAb fue observada en pacientes con LES comparado con controles.
[26]	Kohno Y, et al. (1989)	Prevalencia analítica	2	Japón	24 (95.8% F)	ND	ND	ACR 1982	Serología	2/24 (8.3), AH 2/2 (100)	4/24 (16.6)	5/24 (20.8)	ND	ND	ND	ND	TPOAb	La especificidad de TPOAb fue diferente de aquellos con alteración tiroidea sin LES.
[27]	Rodrigué S, et al. (1989)	Prevalencia analítica	2	Argentina	93 (ND) ^b	23-41	ND	ACR 1982	Clínica, serología	6/93 (6.4), GD 6/6 (100)	3/6 (50.0)	3/6 (50.0)	ND	ND	ND	ND	ND	Las manifestaciones clínicas encontradas en EG fueron similares a aquellas de LES, constituyendo un desafío diagnóstico.
[28]	Miller F, et al. (1987)	Prevalencia analítica	2	USA ⁱ	332 (94.3% F)	35.4 (11-74) ^d	ND	ACR 1982	Serología	6/332 (1.8), AH 4/6 (66.7), GD 2/6 (33.3)	7/332 (2.1)	3/332 (0.9)	31/332 (9.3)	12/332 (3.6)	65/332 (19.6)	ND	ND	El hipotiroidismo se asoció con VSG más alta. La variabilidad en la función tiroidea puede estar relacionada con actividad de la enfermedad.
[29]	Weetman AP, et al. (1987)	Casos y controles	4	UK	41 (ND)	ND	ND	ACR 1982	Serología	10/41 (24.3)	26/41 (63.4)	25/41 (61.0)	ND	ND	ND	ND	ND	La poliautoinmunidad con ETA se encontró comúnmente en pacientes con LES.
[30]	Goh KL, et al. (1986)	Prevalencia analítica	2	Malasia	319 (91.5% F)	ND	ND	ACR 1982	Serología	8/319 (3.1), AH 4/8 (50), GD 4/8 (50)	5/319 (1.6)	9/319 (2.8)	1/319 (0.3)	5/319 (1.6)	2/319 (0.6)	ND	Manifestaciones articulares, mucocutáneas y renales, y linfadenopatías	Los pacientes con LES tuvieron mayor prevalencia de hipertiroidismo y TgAb.

Ab: anticuerpos; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; ACR: Colegio Americano de Reumatología; EAI: enfermedad autoinmune; ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; ANAs: anticuerpos antinucleares; anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; anti-RNP: anticuerpos anti-proteínas ribonucle icas; SAF: síndrome antifosfolipidico; IMC:  ndice de masa corporal; TA: tensión arterial; PCR: proteína C reactiva; ECV: enfermedad cardiovascular; ECLAM: Consenso Europeo de Medida de Actividad Lúpica; F: femenino; ED: enfermedad de Graves; HDL: lipoproteína de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; m: meses; LAC: anticoagulante lúpico; LDL: lipoproteína de baja densidad; SAM: síndrome autoinmune múltiple; ND: no data; FR: factor reumatoide; LES: lupus eritematoso sist mico; SLEDAI:  ndice de Actividad del Lupus Eritematoso Sist mico; SS: síndrome de Sj gren; SSc, esclerosis sistémica; TG: triglicéridos; TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina; TPOAb: anticuerpos anti-tiroperoxidasa; USA: Estados Unidos; UK: Reino Unido.

^a Estudio actual

^b Seis pacientes con ETA, 100% mujeres.

^c Media ± DE.

^d Mediana (rango).

^e Signos y síntomas registrados en la historia clínica.

^f TSH anormal y TgAb/TPOAb/TSHRab.

^g Ecografía tiroidea.

^h Pacientes de 2 cohortes: uno de USA con ancestría Europea y la otra de UK.

ⁱ Pacientes con ETA confirmada fueron inicialmente excluidos de los análisis.

Referencias

1. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. (2012) The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, **32**, 73–8.
2. Mousa AA, Ghonem M, Hegazy A, El-Baiomy AA, El-Diasty A. (2012) Thyroid Function and Auto-antibodies in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Trends Med Res*, **7**, 25–33.
3. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. (2012) Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis* 2012:254319.
4. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffilli I, Corti A, et al. (2010) Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism*, **59**, 896–900.
5. Rojas-Villarraga A, Toro C-E, Espinosa G, Rodríguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. (2010) Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, **9**, 229–32.
6. Zakeri MS. (2010) Thyroid disorder in systemic lupus erythematosus patients in Southeast Iran. *Shiraz E-Medical J*. 11.
7. Appenzeller S, Pallone AT, Natalin RA, Costallat LTL. (2009) Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*, **15**, 117–9.
8. Lazúrová I, Benhatchi K, Rovenský J, Kozáková D, Wagnerová H, Tajtáková M, et al. (2009) Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis. *Ann N Y Acad Sci*, **1173**, 211–6.
9. Al Saleh J, El Sayed M, Jassim V, Mohammed N, Khan N. (2008) Hypothyroidism determines the clinical and immunological manifestations of Arabs with lupus. *Lupus*, **17**, 215–20.
10. Viggiano DPPO, da Silva NA, Montandon ACOES, Barbosa V de S. (2008) Prevalence of thyroid autoimmune disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, **52**, 531–6.
11. Scofield RH, Bruner GR, Harley JB, Namjou B. (2007) Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjögren's syndrome in familial systemic lupus. *Ann Rheum Dis*, **66**, 410–3.
12. Biró E, Szekanez Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, et al. (2006) Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*, **25**, 240–5.
13. Kakehasi AM, Dias VN, Duarte JE, Lanna CCD de CM. (2006) Thyroid abnormalities in systemic lupus erythematosus: a study in 100 Brazilian patients. *Rev Bras Reum*, **46**, 375–9.
14. Kostić Irena, Živančević-Simonović Snežana, Bukilica Mirjana DL. (2006) Thyroid function and antithyroid autoantibodies in patients with connective tissue diseases. *Medicus*, **7**, 61–4.
15. Cabral de Sousa D, das Chagas Medeiros MM, Trindade Viana VS, Salani Mota RM. (2005) Anti-corpus luteum antibody and menstrual irregularity in patients with systemic lupus erythematosus and Hashimoto's thyroiditis. *Lupus*, **14**, 618–24.

16. Wu H, Cantor RM, Graham DSC, Lingren CM, Farwell L, Jager PL, et al. (2005) Association analysis of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in systemic lupus erythematosus families: increased T allele frequency in systemic lupus erythematosus patients with autoimmune thyroid disease. *Arthritis Rheum*, **52**, 2396–402.
17. Porkodi R, Ramesh S, Maheshk A, Kanakarani P, Rukmangathrajan S, Rajedran C. (2004) Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc*, **12**, 88–97.
18. Pyne D, Isenberg DA. (2002) Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **61**, 70–2.
19. Kakehasi AM, Dias VN, Duarte JE, Lanna CCD, Moreira C CM. (2000) Prevalência de disfunção tiroideana no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reum*, **40**, 269–74.
20. McDonagh JE, Isenberg DA. (2000) Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **59**, 230–2.
21. Kausman D, Isenberg DA. (1995) Thyroid autoimmunity in systemic lupus erythematosus: the clinical significance of a fluctuating course. *Br J Rheumatol*, **34**, 361–4.
22. Park DJ, Cho CS, Lee SH, Park SH, Kim HY. (1995) Thyroid disorders in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*, **24**, 13–7.
23. Boey ML, Fong PH, Lee JS, Ng WY, Thai AC. (1993) Autoimmune thyroid disorders in SLE in Singapore. *Lupus*, **2**, 51–4.
24. Tsai RT, Chang TC, Wang CR, Chuang CY, Chen CY. (1993) Thyroid disorders in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, **13**, 9–13.
25. Vianna JL, Haga HJ, Asherson RA, Swana G, Hughes GR. (1991) A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, **18**, 1193–5.
26. Kohno Y, Naito N, Saito K, Hoshioka A, Niimi H, Nakajima H, et al. (1989) Anti-thyroid peroxidase antibody activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, **75**, 217–21.
27. Rodrigué S, Laborde H, Catoggio PM. (1989) Systemic lupus erythematosus and thyrotoxicosis: a hitherto little recognised association. *Ann Rheum Dis*, **48**, 424–7.
28. Miller FW, Moore GF, Weintraub BD, Steinberg a D. (1987) Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, **30**, 1124–31.
29. Weetman AP, Walport MJ. (1987) The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, **26**, 359–61.
30. Goh KL, Wang F. (1986) Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **45**, 579–

Tabla 2. Prevalencia de anticuerpos tiroideos en pacientes con LES.

Ref	Autor, Año de publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Ubicación	Población de estudio (femenino)	Edad (años)	Duración del LES (años)	Criterio de LES	Criterio de ETA	ETA n/N (%)	TPOAb n/N (%)	TgAb n/N (%)	Hipotiroidismo no autoinmune	Hipertiroidismo no autoinmune	Hipotiroidismo subclínico	Hipertiroidismo subclínico	Comentarios
-	Franco JS, et al. (2014) ^a	Prevalencia analítica	2	Colombia	376 (91.8% F)	36 (25-46) ^d	5 (10-11) ^d	ACR 1997	Clínica ^e , serología ^f	45/376 (12), AH 45/45 (100)	69/326 (21.0)	33/325 (10.1)	52/273 (19.0)	ND	ND	ND	No se evaluó hipertiroidismo.
[1]	Kumar K, et al. (2012)	Casos y controles	4	India	100 (88% F)	26.6±9.42 ^c	40.8±45.83m ^c	ACR 1997	Serología	18/100 (18)	12/100 (12.0)	4/100 (4.0)	2/100 (2.0)	0/100 (0)	6/100 (6.0)	2/100 (2.0)	ETA ocurrió con mayor frecuencia en LES comparado con controles.
[2]	Mousa A, et al. (2012)	Casos y controles	4	Egipto	132 (96.9% F)	30.2±10.8 ^c	ND	ACR 1982	Serología	17/132 (12.9)	35/132 (26.5)	20/132(15.2)	11/132 (8.3)	1/132 (0.76)	7/132 (5.3)	2/132 (1.5)	El hipotiroidismo clínico y subclínico presentaron una asociación significativa con mayor TA, IMC, LDL PCR comparado con controles.
[3]	Antonelli, A. et al. (2010)	Casos y controles	4	Italia	213 (94.36% F)	41±15 ^c	11 ± 9 ^c	ACR-1997	Ecografía ^g , serología	13/213 (6.1), AH 10/13 (76.9), GD 3/13 (23.1)	58/213 (27.2)	36/213 (16.9)	12/213 (5.6)	9/213 (4.2)	35/212 (17.4)	9/213 (4.2)	Las pruebas de función tiroidea y la ecografía deberían realizarse durante el seguimiento de los pacientes con LES.
[4]	Zakeri Z, et al. (2008)	Casos y controles	4	Irán	83 (90.5% F)	30.2±10.8 ^c	ND	ACR 1997	Serología	29/83 (35)	14/83 (16.9)	-	16/83 (19.3)	4/83 (4.8)	4/83 (4.8)	6/83 (7.2)	Alta prevalencia de anticuerpos tiroideos en pacientes con EAI sistémicas.
[5]	Appenzeller S, et al. (2009)	Casos y controles	4	Brasil	524 (ND)	28.8 (7-56) ^d	6.2 (1m-28y) ^d	ACR-1997	Serología	32/524 (6.1), AH 28/32 (87.5), GD 4/32 (12.5)	114/524 (21.7)	-	ND	ND	60/524 (11.5)	0/524 (0)	Los pacientes con LES y ETA tenían SS más frecuentemente, Los anticuerpos tiroideos pueden aparecer antes del desarrollo de ETA. Una pobre correlación se encontró entre SLEDAI y ETA.
[6]	Al-Saleh J, et al. (2008)	Casos y controles	4	Arabia	110 (96.3% F)	35.7±0.9 ^c	6.7±0.5 ^c	ACR 1997	Serología	11/109 (10.1), AH 11/11 (100)	28/110 (25.6)	16/110 (14.6)	4/109 (3.6)	0/110 (0)	ND	0/110 (0)	Se identificaron factores significativamente asociados con la poliautoinmunidad.
[7]	Viggiano DP, et al. (2008)	Prevalencia analítica	2	Brasil	106 (96% F)	38 (18-77) ^d	ND	ACR 1997	Serología	15/106 (14.1), AH 15/15 (100)	16/106 (15.1)	21/106 (19.8)	4/106 (3.7)	ND	10/106 (9.4)	ND	Los pacientes con LES tuvieron mayor prevalencia de anticuerpos tiroideos, hipotiroidismo clínico y subclínico comparado con controles.
[8]	Kakehasi AM, et al. (2006)	Prevalencia analítica	2	Brasil	100 (93% F)	34.2 (15-73) ^d	6.1 (0.1-22) ^d	ACR 1997	Serología	1/100 (1), AH 1/1 (100)	5/100 (5.0)	2/100 (2.0)	4/100 (4.0)	ND	10/100 (10.0)	2/100 (2.0)	Actividad lúpica medida por SLEDAI no se asoció significativamente con poliautoinmunidad con ETA.
[9]	Kostić I, et al. (2006)	Prevalencia analítica	2	Serbia	53 (94.3% F)	37.75±6.27 ^c	3.12±2.48 ^c	ACR 1982	Serología	8/53 (15.1)	12/53 (22.6)	6/53 (11.3)	ND	4/53 (7.5)	6/53 (11.3)	2/53 (3.7)	Función tiroidea normal se asoció con menor actividad de la enfermedad medida por ECLAM. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con hipotiroidismo autoinmune.
[10]	Cabral de Sousa D, et al. (2005)	Casos y controles	4	Brasil	50 (100% F)	29.8±6.4 ^c	48 m	ACR 1997	Serología, histología	4/50 (8.0), AH 4/4 (100)	5/50 (10.0)	1/50 (2.0)	ND	ND	3/50 (6.0)	ND	Alteraciones menstruales se observaron en hasta el 30.4% de los pacientes con LES..
[11]	Porkodi R, et al. (2004)	Cohorte	3	India	20 (100% F)	29.5 (17-35) ^d	26 m	ACR 1997	Serología	15/20 (75)	17/17 (100)	14/17 (82.3)	ND	2/20 (10)	ND	4/20 (20.0)	La disfunción tiroidea se presentó en pacientes con LES y AR.
[12]	Pyne D, et al. (2002)	Prevalencia analítica	2	UK	300 (ND)	ND	ND	ACR 1982	Serología	15/300 (5.0)	36/300 (12.0)	28/300 (9.3)	17/300 (5.7)	5/300 (1.7)	ND	ND	Prevalencia de hipotiroidismo fue mayor en pacientes con LES que en la población general.
[13]	Kakehasi AM, et al. (2000)	Prevalencia analítica	2	Brasil	35 (ND)	ND	ND	ACR 1997	Serología	1/35 (2.8)	2/35 (5.7)	2/35 (5.7)	3/35 (8.5)	1/35 (2.9)	5/35 (14.28)	1/35 (2.9)	Disfunción tiroidea y positividad para anticuerpos tiroideos fue prevalente en pacientes con LES..

Ref	Autor, Año de publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Ubicación	Población de estudio (femenino)	Edad (años)	Duración del LES (años)	Criterio de LES	Criterio de ETA	ETA n/N (%)	TPOAb n/N (%)	TgAb n/N (%)	Hipotiroidismo no autoinmune	Hipertiroidismo no autoinmune	Hipotiroidismo subclínico	Hipertiroidismo subclínico	Comentarios
[14]	Kausman D, et al. (1995)	Prevalencia analítica	2	UK	150 (94% F)	ND	ND	ACR 1982	Serología	5/150 (3.3), AH 3/5 (60), GD 2/5 (40)	30/150 (20.0)	20/150 (13.3)	ND	ND	3/150 (2.0)	ND	Los pacientes con LES tuvieron mayor frecuencia de hipotiroidismo autoinmune y positividad para TPOAb.
[15]	Park DJ, et al. (1995)	Prevalencia analítica	2	Korea	63 (98.4% F)	28.9 (16-48) ^d	32 (3-264) m ^d	ACR 1982	Clínica, serología	9/63 (14.3), AH 6/9 (66.6), GD 3/9 (33.3)	13/63 (20.6)	17/63 (27.0)	ND	2/63 (3.2)	1/63 (1.6)	ND	Los anticuerpos tiroideos eran predictores para detección temprana de poliautoinmunidad con ETA.
[16]	Boey ML, et al. (1993)	Prevalencia analítica	2	Singapur	129 (89.9% F)	33 (10-61) ^d	ND	ACR 1982	Serología	16/129 (12.4), AH 6/16 (37.5), GD 10/16 (62.5).	33/129 (25.6)	22/129 (17.1)	ND	ND	4/129 (3.1)	ND	Disfunción tiroidea se encontró ser común en LES..
[17]	Tsai R, et al. (1993)	Prevalencia analítica	2	Taiwan	45 (95.6% F)	ND	62.9 m ^d	ACR 1982	Ecografía, serología	4/45 (8.9), AH 4/4 (100)	21/45 (46.7)	13/45 (28.9)	1/45 (2.2)	1/45 (2.2)	2/45 (4.4)	ND	La poliautoinmunidad con ETA se asoció significativamente con artralgias, compromiso renal, serositis, antiDNA, hipocomplementemia y mayor actividad de la enfermedad, pero no fueron estadísticamente significativa.
[18]	Vianna JL, et al. (1991)	Casos y controles	4	UK	100 (97% F)	40±13 ^c	ND	ACR 1982	Serología	5/100 (5), AH 3/5 (60), GD 2/5 (40)	19/100 (19.0)	11/100 (11.0)	ND	ND	ND	ND	Mayor prevalencia de TgAb fue observada en pacientes con LES comparado con controles
[19]	Kohno Y, et al. (1989)	Prevalencia analítica	2	Japan	24 (95.8% F)	ND	ND	ACR 1982	Serología	2/24 (8.3), AH 2/2 (100)	4/24 (16.6)	5/24 (20.8)	ND	ND	ND	ND	La especificidad de TPOAb fue diferente de aquellos con alteración tiroidea sin LES.
[20]	Rodríguez S, et al. (1989)	Prevalencia analítica	2	Argentina	93 (ND) ^b	23-41	ND	ACR 1982	Clínica, serología	6/93 (6.4), GD 6/6 (100)	3/6 (50.0)	3/6 (50.0)	ND	ND	ND	ND	Las manifestaciones clínicas encontradas en EG fueron similares a aquellas de LES, constituyendo un desafío diagnóstico..
[21]	Miller F, et al. (1987)	Prevalencia analítica	2	USA ^b	332 (94.3% F)	35.4 (11-74) ^d	ND	ACR 1982	Serología	6/332 (1.8), AH 4/6 (66.7), GD 2/6 (33.3)	7/332 (2.1)	3/332 (0.9)	31/332 (9.3)	12/332 (3.6)	65/332 (19.6)	ND	El hipotiroidismo se asoció con VSG más alta. La variabilidad en la función tiroidea puede estar relacionada con actividad de la enfermedad.
[22]	Weetman AP, et al. (1987)	Casos y controles	4	UK	41 (ND)	ND	ND	ACR 1982	Serología	10/41 (24.3)	26/41 (63.4)	25/41 (61.0)	ND	ND	ND	ND	El hipotiroidismo se asoció con VSG más alta. La variabilidad en la función tiroidea puede estar relacionada con actividad de la enfermedad..
[23]	Goh KL, et al. (1986)	Prevalencia analítica	2	Malasia	319 (91.5% F)	ND	ND	ACR 1982	Serología	8/319 (3.1), AH 4/8 (50), GD 4/8 (50)	5/319 (1.6)	9/319 (2.8)	1/319 (0.3)	5/319 (1.6)	2/319 (0.6)	ND	Los pacientes con LES tuvieron mayor prevalencia de hipertiroidismo y TgAb
[24]	El-saadany H, et al. (2014)	Casos y controles	4	Egipto	40 (100% F)	ND	ND	ACR 1997	Serology	ND	34/40 (85.0)	22/40 (55.0)	6/40 (15.0)	0/40 (0)	14/40 (35.0)	0/40 (0)	La disfunción tiroidea se asoció significativamente con anticuerpos tiroideos, niveles elevados de PCR y actividad de la enfermedad, mientras que la edad temprana se asocia negativamente. Elevación de IMC, HTA, LDL, TG, HDL baja, apolipoproteína A fueron determinantes independientes de enfermedad cardiovascular en disfunción tiroidea.
[25]	Stagnaro-Green A, et al. (2011)	Prevalencia analítica	2	USA	63 (100% F)	ND	ND	ACR 1997	Serología	ND	11/63 (17.5)	10/63 (15.9)	18/63 (28.6)	2/63 (3.2)	ND	ND	La disfunción tiroidea se asoció con un aumento en la tasa de parto pretérmino.

Ref	Autor, Año de publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Ubicación	Población de estudio (femenino)	Edad (años)	Duración del LES (años)	Criterio de LES	Criterio de ETA	ETA n/N (%)	TPOAb n/N (%)	TgAb n/N (%)	Hipotiroidismo no autoinmune	Hipertiroidismo no autoinmune	Hipotiroidismo subclínico	Hipertiroidismo subclínico	Comentarios	
[26]	Al-Awadhi, et al. (2008)	Casos y controles	4	Kuwait	60 (98.3 % F)	42.3±10.8 ^c	ND	ACR 1982	ND	ND	4/60 (6.6)	4/60 (6.6)	5/60 (8.3)	3/60 (5.0)	8/60 (13.3)	ND	Anormalidades en la función tiroidea y anticuerpos tiroideos ocurren más frecuentemente en pacientes con EAI, más en LES comparado con AR y SS.	
[27]	Mader R, et al. (2007)	Casos y controles	4	Israel	77 (83.1)	37.3±11.7 ^c	10.2±8.29 ^c	ACR 1997	ND	ND	4/77 (5.2)	6/77 (7.8)	1/77 (1.9)	ND	49/77 (11.6)	ND	LES se asoció con mayores tasas de hipotiroidismo autoinmune comparado con controles. El grado de actividad no se correlacionó con TSH, TgAb ni TPOAb.	
[28]	Kramer CK, et al (2005)	Prevalencia analítica	2	Brasil	26 (96.1% F)	35.4±11.7 ^c	ND	ACR 1997	ND	ND	5/26 (18.5)	2/26 (7.7)	ND	ND	ND	ND	Se identificó una interrelación entre la prolactina y el sistema inmune, lo que indica que la prolactina se debe investigar en EAI.	
[29]	Tsai RT, et al. (1995)	Casos y controles	4	China	37 (ND)	32 (21-64) ^d	62.9 (2-150) ^d	ACR 1982	Serología	ND	11/37 (29.7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Alta correlación entre anticuerpos microsomales y anti-TPO.

Ab: anticuerpos; aCL: anticuerpos anticardiolipinas; ACR: Colegio Americano de Reumatología; EAI: enfermedad autoinmune; ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; ANAs: anticuerpos antinucleares; anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; anti-RNP: anticuerpos anti-proteínas ribonucleicas; SAF: síndrome antifosfolipídico; IMC: índice de masa corporal; TA: tensión arterial; PCR: proteína C reactiva; ECV: enfermedad cardiovascular; ECLAM: Consenso Europeo de Medida de Actividad Lúpica; F: femenino; ED: enfermedad de Graves; HDL: lipoproteína de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; m: meses; LAC: anticoagulante lúpico; LDL: lipoproteína de baja densidad; SAM: síndrome autoinmune múltiple; ND: no data; FR: factor reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; SLEDAI: Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico; SS: síndrome de Sjögren; SSc, esclerosis sistémica; TG: triglicéridos; TgAb: anticuerpos anti-tiroglobulina; TPOAb: anticuerpos anti-tiroperoxidasa; USA: Estados Unidos; UK: Reino Unido.

^a Estudio actual

^b Seis pacientes con ETA, 100% mujeres.

^c Media ± DE.

^d Mediana (rango).

^e Signos y síntomas registrados en la historia clínica.

^f TSH anormal y TgAb/TPOAb/TSHRab.

^g Ecografía tiroidea.

^h Pacientes con ETA confirmada fueron inicialmente excluidos de los análisis.

References

1. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. (2012) The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, **32**, 73–8.
2. Mousa AA, Ghonem M, Hegazy A, El-Baiomy AA, El-Diasty A. (2012) Thyroid Function and Auto-antibodies in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Trends Med Res*, **7**, 25–33.
3. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. (2012) Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis* 2012:254319.
4. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffilli I, Corti A, et al. (2010) Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism*, **59**, 896–900.
5. Z Zakeri MS. (2010) Thyroid disorder in systemic lupus erythematosus patients in Southeast Iran. *Shiraz E-Medical J*. 11.
6. Appenzeller S, Pallone AT, Natalin RA, Costallat LTL. (2009) Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*, **15**, 117–9.
7. Al Saleh J, El Sayed M, Jassim V, Mohammed N, Khan N. (2008) Hypothyroidism determines the clinical and immunological manifestations of Arabs with lupus. *Lupus*, **17**, 215–20.
8. Viggiano DPPO, da Silva NA, Montandon ACOES, Barbosa V de S. (2008) Prevalence of thyroid autoimmune disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, **52**, 531–6.
9. Scofield RH, Bruner GR, Harley JB, Namjou B. (2007) Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjögren's syndrome in familial systemic lupus. *Ann Rheum Dis*, **66**, 410–3.
10. Biró E, Szekanez Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, et al. (2006) Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*, **25**, 240–5.
11. Kakehasi AM, Dias VN, Duarte JE, Lanna CCD de CM. (2006) Thyroid abnormalities in systemic lupus erythematosus: a study in 100 Brazilian patients. *Rev Bras Reum*, **46**, 375–9.
12. Kostić Irena, Živančević-Simonović Snežana, Bukilica Mirjana DL. (2006) Thyroid function and antithyroid autoantibodies in patients with connective tissue diseases. *Medicus*, **7**, 61–4.
13. Cabral de Sousa D, das Chagas Medeiros MM, Trindade Viana VS, Salani Mota RM. (2005) Anti-corpus luteum antibody and menstrual irregularity in patients with systemic lupus erythematosus and Hashimoto's thyroiditis. *Lupus*, **14**, 618–24.
14. Porkodi R, Ramesh S, Maheshk A, Kanakarani P, Rukmangathrajan S, Rajedran C. (2004) Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc*, **12**, 88–97.
15. Pyne D, Isenberg DA. (2002) Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **61**, 70–2.

16. Kakehasi AM, Dias VN, Duarte JE, Lanna CCD, Moreira C CM. (2000) Prevalência de disfunção tiroideana no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reum*, **40**, 269–74.
17. Kausman D, Isenberg DA. (1995) Thyroid autoimmunity in systemic lupus erythematosus: the clinical significance of a fluctuating course. *Br J Rheumatol*, **34**, 361–4.
18. Park DJ, Cho CS, Lee SH, Park SH, Kim HY. (1995) Thyroid disorders in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*, **24**, 13–7.
19. Boey ML, Fong PH, Lee JS, Ng WY, Thai AC. (1993) Autoimmune thyroid disorders in SLE in Singapore. *Lupus*, **2**, 51–4.
20. Tsai RT, Chang TC, Wang CR, Chuang CY, Chen CY. (1993) Thyroid disorders in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, **13**, 9–13.
21. Vianna JL, Haga HJ, Asherson RA, Swana G, Hughes GR. (1991) A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, **18**, 1193–5.
22. Kohno Y, Naito N, Saito K, Hoshioka A, Niimi H, Nakajima H, et al. (1989) Anti-thyroid peroxidase antibody activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, **75**, 217–21.
23. Rodrigué S, Laborde H, Catoggio PM. (1989) Systemic lupus erythematosus and thyrotoxicosis: a hitherto little recognised association. *Ann Rheum Dis*, **48**, 424–7.
24. Miller FW, Moore GF, Weintraub BD, Steinberg a D. (1987) Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, **30**, 1124–31.
25. Weetman AP, Walport MJ. (1987) The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, **26**, 359–61.
26. Goh KL, Wang F. (1986) Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **45**, 579–83.
27. El-saadany H, Abd Elkhaliq M, Moustafa T, Abd El bar E. (2014) Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Its impact as a cardiovascular risk factor. *Egypt Rheumatol*, **36**, 71–8.
28. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder L, Petri M. (2011) Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus*, **20**, 690–9.
29. Al-Awadhi AM, Olusi S, Hasan EA, Abdullah A. (2008) Frequency of abnormal thyroid function tests in Kuwaiti Arabs with autoimmune diseases. *Med Princ Pract*, **17**, 61–5.
30. Mader R, Mishail S, Adawi M, Lavi I, Luboshitzky R. (2007) Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): relation to disease activity. *Clin Rheumatol*, **26**, 1891–4.
31. Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. (2005) Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Arch Med Res*, **36**, 54–8.

32. Tsai RT, Chang TC, Wang CR, Lee SL, Wang CJ, Tsay GJ. (1995) Thyroid peroxidase autoantibodies and their effects on enzyme activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, **4**, 280-5.

13.3 Anexo 3.
Administración del proyecto

Cronograma

Actividad	Abr-14	May-14	Jun-14	Jul-14	Ago-14	Sep-14	Oct-14	Nov-14	Dic-14
Inclusión de pacientes hasta abril de 2014	x								
Revisión y registros de historias clínicas	x	x							
Alimentación, estructuración y depuración de la base de datos	x	x	x						
Realización de pruebas de laboratorio (eg., anticuerpos)		x	x	x					
Realización de búsqueda sistemática de la literatura			x	x	x				
Estructuración marco teórico (eg., extracción de datos)					x	x			
Análisis estadístico de la base de datos y de la revisión sistemática					x	x			
Estructuración de artículo científico						x	x		
Revisión de estilo, respuesta a revisores para publicación							x	x	
Estructuración trabajo de tesis (incluyendo ajustes pertinentes)								x	x

Presupuesto

- Global

DESCRIPCION	TOTAL
Grupo investigador	107.211.307
Equipos	14.100.000
Materiales e insumos	57.410.000
Divulgación de resultados	8.300.000
TOTAL	187.021.307

- Equipo investigador

NOMBRE DEL INVESTIGADOR/ EXPERTO/ ASISTENTE	FUNCIÓN	DURACION (meses)	DEDICACION (Horas / Sem)	CANT. HORAS	F. PRESTAC.	TOTAL
Juan Sebastián Franco	Investigador principal	9	15	540	1,54	17.181.895
Jenny Amaya Amaya	Co-investigador	9	10	360	1,54	11.454.597
Yeny Acosta Ampudia	Co-investigador	9	10	360	1,54	11.454.597
Juan Manuel Anaya Cabrera	Co-investigador	9	10	360	1,21	33.589.933
Adriana Rojas Villarraga	Co-investigador	9	10	360	1,21	27.802.987
Nicolás Molano González	Co-investigador	9	5	180	1,54	5.727.299
TOTAL						107.211.307

- Equipos

EQUIPO	VALOR	CANTIDAD	TOTAL
Centrifuga refrigerada	31.022.576	1	31.022.576
Congelador -30°C	36.353.588	1	36.353.588
Refrigerador 4°C	129.300	1	129.300
Micropipetas (6)	449.616	6	2.697.696
Nanodrop	2.900.000	1	2.900.000
Vortex	1.122.880	1	1.122.880
Computadores (5)	2.750.000	1	2.750.000
Robot elisa ds2	106.000.000	1	106.000.000
Puestos de trabajo	4.700.000	6	28.200.000
TOTAL			211.176.040
<p>NOTA: Este valor corresponde al valor total de los equipos, el cual es asumido por el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes dado que es usado para el procesamiento de todas las muestras de los diferentes proyectos, más no exclusivamente para este trabajo de investigación.</p>			

- Materiales e insumos

DESCRIPCION	JUSTIFICACION	VALOR UNITARIO	CANTIDAD	TOTAL
Material para medición de Anticuerpos	Medición de Anticuerpos	1.100.000	9	9.900.000
Material para medición de Anticuerpos	Medición de Anticuerpos	1.700.000	9	15.300.000
Material para medición de Anticuerpos	Medición de Anticuerpos	2.100.000	9	18.900.000
Puntas para micropipetas	Puntas para micropipetas	810.000	6	4.860.000
Materiales para realización de ELISAS	Suministros para el Robot	8.400.000	1	8.400.000
Papelería	Impresiones	50.000	1	50.000
TOTAL				57.410.000

- Difusión de resultados

DESCRIPCION	JUSTIFICACION	VALOR UNITARIO	CANTIDAD	TOTAL
Presentación resultados EULAR	Gastos totales investigador principal durante el viaje	4.600.000	1	4.600.000
Articulo de publicación	Preparación del manuscrito, corrección de estilo e idioma y envío	3.700.000	1	3.700.000
TOTAL				8.300.000