

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



TIROIDITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD REUMÁTICA

YADIRA LISBETH MERIDA ESCOBEDO

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología

Febrero 2020

Guatemala, 26 de Julio de 2017

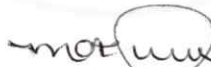
Doctor
Maynor Alberto Herrera Méndez
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Herrera:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **YADIRA LISBETH MERIDA ESCOBEDO** carne **100013705**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología, el cual se titula: **"TIROIDITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD REUMATICA."**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **YADIRA LISBETH MERIDA ESCOBEDO**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez
Asesor de Tesis

Guatemala 3 agosto del 2017

Doctor(a)

Maynor Alberto Herrera Méndez

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología

Hospital Roosevelt


Presente

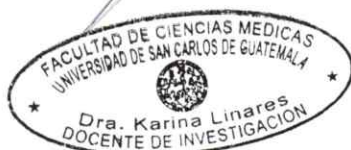
Respetable Doctor **Herrera**:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: **YADIRA LISBETH MERIDA ESCOBEDO** carné **100013705** de la carrera de Maestría en Ciencias Medicas Especialidad en Reumatología, el cual se titula "**TIROIDITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD REUMATICA**".

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Mérida Escobedo, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Revisor de Tesis





USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



A: Dr. Mynor Alberto Herrera Mendez, MSc.
Docente de investigación.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 28 de Agosto 2017

Fecha de dictamen: 7 de Septiembre 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:


YADIRA LISBETH MERIDA ESCOBEDO

Título:

TIROIDITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD REUMATICA

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado





ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.01.083.2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Yadira Lisbeth Mérida Escobedo

Registro Académico No.: 100013705

No. de CUI: 1636652141301

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Reumatología**, el trabajo de TESIS **TIROIDITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD REUMÁTICA**

Que fue asesorado por: Dr. Maynor Alberto Herrera Méndez

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2020**.

Guatemala, 04 de marzo de 2020



Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. José Arnolde Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

INDICE DE CONTENIDO

CAPÍTULO		PÁGINA
RESUMEN		
I.	INTRODUCCION.....	1
II.	ANTECEDENTES.....	4
III.	OBJETIVOS.....	10
IV.	MATERIAL Y METODOS.....	11
V.	RESULTADOS.....	20
VI.	DISCUSION Y ANALISIS.....	28
	6.1 CONCLUSIONES	
	6.2 RECOMENDACIONES	
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

INDICE DE CUADROS

	Página
CUADRO No. 1	22
CUADRO No. 2	23
CUADRO No. 3	24
CUADRO No. 4	24
CUADRO No. 5	25
CUADRO No. 6	25

INDICE DE GRÁFICAS

	Página
Gráfica No. 1	26
Gráfica No. 2	27

RESUMEN

Las anomalías en la función tiroidea y la presencia de auto anticuerpos tiroideos se han descrito en pacientes con Enfermedades Reumáticas. La tiroiditis autoinmune (TAI) es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido que se caracteriza por infiltración linfocítica masiva del tiroides, la determinación de autoanticuerpos tiroideos circulantes, antiperoxidasa tiroidea y anti tiroglobulina, confirma el diagnóstico de TAI. El objetivo fue determinar la asociación entre Tiroiditis Autoinmune (TAI) y Enfermedad Reumática. Se realizó un estudio observacional prospectivo, de casos y controles, en pacientes de la unidad de reumatología del hospital roosevelt, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, (LES), artritis reumatoide (AR), y otras enfermedades reumáticas (esclerodermia (ES), miopatía inflamatoria (MI), síndrome de sjögren (SS) y controles sanos, a quienes se les realizó medición sérica de anticuerpos tiroideos, anti peroxidasa tiroidea (Anti-TPO) y anti tiroglobulina (Anti-TG) y pruebas de función tiroidea, T3L, T4L, TSH. Se realizó U de mann whitney y kruskal wallis para variables cuantitativas y chi cuadrado o prueba de fisher para variables cualitativas. De los 108 participantes, la frecuencia de TAI fue del 16.7 % en enfermedad reumática OR (IC 95%) 2.5 (0.72- 8.689) valor de p 0.118 y 7.4 % en controles sanos, total (n=13), con enfermedad reumática y TAI (n=9), edad media de 39.7 años (DE 14.6) (p=309), 30.8% con AR OR 3.85 (0.85 a 17.49), 26% con LES OR 1.63 (0.34 a 7.89). TAI con hipotiroidismo subclínico estadio II 7.7 % (n=2 LES), TAI HT sub clínico estadio I 20 % (n=1 Otros). En el presente estudio se logró determinar que la prevalencia de tiroiditis autoinmune en pacientes con enfermedades reumáticas es de 16.3% en comparación con el 7.4% de los controles sanos, sin embargo, esta asociación no resultó significativa (p = 0.118)

La tiroiditis autoinmune es más frecuente en artritis reumatoide (30.8%), seguido de lupus eritematoso sistémico (23.1%). El riesgo de desarrollar tiroiditis autoinmune en pacientes con enfermedad autoinmune en el presente estudio fue de 2.5 veces mayor que en los controles. Se descartó que la tiroiditis autoinmune esté relacionada con la actividad de la artritis reumatoide o lupus eritematoso, según las escalas de SLEDAI y DAS 28.

Palabras clave: Tiroiditis Autoinmune (TAI) y Enfermedad Reumática

I. INTRODUCCION

Si bien la función fisiológica del sistema inmunitario consiste en la defensa contra los microorganismos infecciosos, en ocasiones hay pérdida de la "autotolerancia", que deriva en el desconocimiento de los auto antígenos, al que inicialmente Paul Ehrlich nombró "horror auto tóxico" y que posteriormente recibió el nombre de autoinmunidad.^{7,8,10} Respecto a las enfermedades Tiroideas Autoinmunes, se han observado anticuerpos contra proteínas o receptores tiroideos en enfermedades del tejido conectivo, como síndrome de sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miopatías inflamatorias (dermatomiositis o polimiositis). Aunque se desconoce la etiología de esta correlación, se cree que intervienen el complejo mayor de histocompatibilidad, la autorreactividad de las células T, el compromiso de los antígenos tisulares, la reacción cruzada con anticuerpos anti tiroideos o el desbalance citológico.^{15, 17, 18, 20}

Una variedad de manifestaciones reumáticas, han sido descritas en asociación con enfermedad tiroidea autoinmune, en el pasado la mayoría de estas manifestaciones fueron atribuidas a la disfunción de la glándula tiroidea, en particular Hipotiroidismo, sin embargo la intervención de los mecanismos involucrados en la autoinmunidad y de la acción directa de las hormonas tiroideas, parecen tener el soporte de que algunas manifestaciones reumáticas pueden ocurrir siempre en pacientes eutiroideos o que sean más frecuentes en hipotiroidismo, o en pacientes con tiroiditis autoinmune.^{30, 21}

Las manifestaciones clínicas pueden atribuirse a la enfermedad reumática asociada con enfermedad tiroidea autoinmune, en lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome de sjögren (SS), esclerodermia (ES), las más frecuentes e importantes manifestaciones son, artritis no erosiva, poliartralgias, mialgias, síndrome del túnel del carpo, síndrome sicca sin síndrome de sjögren, fenómeno de raynaud, tenosinovitis, mixedema pre tibial, capsulitis del hombro, asociadas a auto anticuerpos.^{17, 21, 30} En la mayoría de los casos no hay sintomatología en los pacientes, siendo en la mayoría de veces un hallazgo incidental, por lo que es de suma importancia poder establecer la relación que existe entre tiroiditis autoinmune y enfermedad reumática.^{6, 12, 26}

En el estudio de enfermedad tiroidea autoinmune asociada a trastornos reumáticos realizado en el departamento de medicina interna del HGSJD, el objetivo fue determinar la existencia de enfermedad tiroidea autoinmune asociada a trastornos reumáticos, buscando la presencia de anticuerpos antimicrosomales y/o anti tiroglobulina en 48 pacientes, divididos en 30 pacientes

tomados al azar con enfermedad reumática diagnosticada con AR 16, LES 13, SS 1 y 18 pacientes sin enfermedad reumática, encontrando anticuerpos en títulos significativos en 9 de los 30 pacientes, con enfermedad reumática (30%) versus 2 de los 18 controles (11%). Concluyendo que un tercio de los pacientes atendidos en HGSJD con enfermedad reumática presentan enfermedad tiroidea autoinmune.³¹

En el estudio titulado determinación de anticuerpos contra hormonas tiroideas en pacientes con artritis reumatoide atendidos en la consulta externa del hospital roosevelt, incluyeron 17 pacientes con AR, encontrando positividad para anticuerpos contra componentes tiroideos en 3 de los mismos. De estos solo un paciente presentó positividad tanto para anticuerpos contra tiroglobulina como anti tiroideos y anti microsomales. En todos los casos se encontró siempre anticuerpos antimicrosomales, siguiéndole en 2 casos anticuerpos contra tiroides y un solo caso fue positivo para anticuerpos contra tiroglobulina. No se encontraron en ninguna paciente alteración en los niveles séricos de T3 o T4. Los niveles de TSH fueron por debajo del nivel normal en 7 pacientes, sin encontrarse correlación clínica o relación del nivel de T3 o T4. Ninguno de los pacientes presento algún dato de enfermedad inmunológica asociada. Logrando demostrar la presencia de anticuerpos contra hormonas tiroideas en los pacientes con AR. No se documentó en ningún momento de la evolución clínica de los pacientes datos sugestivos de enfermedad tiroidea o alteración serológica indicativa de esta.³²

Entonces a partir de la información ya generada surge la pregunta acerca de cuáles son las características epidemiológicas y socio demográficas de los pacientes con enfermedades reumáticas que presentan enfermedad tiroidea autoinmune, así como las manifestaciones clínicas, que riesgo hay de desarrollar enfermedad tiroidea en pacientes con patología reumática, y en qué frecuencia se encuentra la enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con LES, AR, ES, DM, PM y SS, y si existe asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune en el curso de patología reumática.

Por lo que se realizó un estudio en la unidad de reumatología del hospital roosevelt, en pacientes con enfermedad reumática en el cual se detectaron: 54 pacientes con enfermedad reumática y 54 personas sin enfermedad reumática, en el periodo de tiempo comprendido entre junio 2013 a junio 2015. Del total de los sujetos de estudio se encontró la presencia de tiroiditis autoinmune en el grupo de pacientes con artritis reumatoide, siendo el más representativo con un 23.5% (n=4), lupus eritematoso sistémico 11.5% (n=3), esclerodermia 20% (n=1), síndrome de sjögren 50% (n=1) y DM-PM 0% (n=0%).

Las limitaciones de este estudio se relacionaron con la disponibilidad de participación de los sujetos de la investigación, y el tiempo de seguimiento de los pacientes.

II. ANTECEDENTES

La patogénesis de la tiroiditis autoinmune es similar en la enfermedad de graves basedow y en enfermedad de hashimoto. La primera descripción de la enfermedad de graves basedow fue descrito por robert james graves en 1935 y por karl adolf von basedow en 1840 y de la enfermedad de hashimoto fue en 1912 por hakaru hashimoto, factores como la predisposición genética a una enfermedad autoinmune depende de muchos locus genéticos, de los cuales 3 parecen ser los más importantes, alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, HLA – D3 y DR5.

Fisiología de la glándula tiroides

La producción de las hormonas

La tiroides es la principal responsable del control metabólico en el organismo. Libera hormonas capaces de aumentar la síntesis proteínica en los tejidos y el consumo de oxígeno tisular y es imprescindible en el crecimiento y el desarrollo fetal.³³ La materia prima necesaria para la formación de las hormonas tiroideas es el yodo, que ingresa al organismo con la dieta, en forma de yoduros y que una vez incorporados, son oxidados por medio de la peroxidasa y luego fijados al aminoácido tirosina de la tiroglobulina, en un proceso denominado organificación.³⁴ La producción y almacenamiento de hormonas se lleva a cabo en los folículos, en cuyo interior se encuentra un material denominado coloide compuesto fundamentalmente por la tiroglobulina producida por las células epiteliales que limitan cada folículo.³³

Las células secretoras producen una voluminosa glucoproteína (tiroglobulina) que se libera al folículo, lo que constituye la mayor parte del coloide. Gracias a la acción de la peroxidasa tiroidea (TPO), próxima a la membrana apical, el yodo se oxida y se une rápidamente a los restos aminoácidos de tirosina que forman parte de la tiroglobulina. El acoplamiento por la TPO de dos moléculas de diyodotirosina (DIT), o bien de una molécula de DIT y otra de monoyodotirosina (MIT), lleva a la formación de T4 y T3.

Entre las alteraciones de su función tenemos hipertiroidismo e hipotiroidismo, según exista un exceso o defecto de la función tiroidea, el hipotiroidismo de hashimoto puede dividirse en hipotiroidismo de hashimoto o tiroiditis autoinmune eutiroideo, tiroiditis autoinmune con

hipotiroidismo subclínico estadio I, tiroiditis autoinmune con hipotiroidismo subclínico estadio II y tiroiditis autoinmune con hipotiroidismo manifiesto.

Hipotiroidismo

Es la alteración funcional más común de la glándula tiroidea, ocurre a todas las edades, presentándose en 1 por cada 3500 a 5000 nacidos vivos, en un 9.6% a 20.3% de los mayores de 60 años, con predominio de 9:1 en las mujeres de todas las edades y en el 0.5–1.5% de todas las mujeres presentan en algún momento de su vida hipotiroidismo manifiesto y esta frecuencia se puede elevar hasta un 4% en mujeres ancianas.³⁵ Se define como hipotiroidismo al estado clínico y bioquímico resultante de múltiples anomalías estructurales y funcionales que conducen a una deficiencia de producción de hormonas tiroideas y por consiguiente a una concentración sérica subnormal de ellas, que se corrige con el tratamiento con hormona tiroidea.

Hipotiroidismo primario autoinmune

Constituye la principal causa de hipotiroidismo primario en la edad adulta y posee varias formas clínicas de presentación: tiroiditis linfocítica crónica, tiroiditis silente, tiroiditis postparto, atrofia tiroidea autoinmune, mixedema, mixedema idiopático entre otras.

Existen diversas teorías sobre la patogenia de la enfermedad tiroidea autoinmune; inicialmente se debe mencionar el proceso inmunológico desencadenado por mutaciones de los linfocitos T y B que expresan receptores en su membrana hacia elementos constitutivos del tirocito o procesos no aclarados aun mediante los que clones de linfocitos T o B con receptores hacia componentes del tirocito, dejan su estado de hibernación y se expresan en forma autónoma generando alteraciones tiroideas anatómicas y/o funcionales que desencadenan finalmente hipotiroidismo.

Tiroiditis autoinmune

La tiroiditis autoinmune (TAI) es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido; existe una variante con bocio conocida como tiroiditis de hashimoto, que se caracteriza por infiltración linfocítica masiva del tiroides y algún grado de fibrosis, el bocio suele ser difuso, aunque no es infrecuente la presencia de un bocio multinodular. Existe una variante atrófica con predominio de la fibrosis, aunque también existe infiltración linfocítica, es más frecuente que la variante

con bocio. La TAI puede presentarse con normo función tiroidea e incluso muchas veces existe una fase transitoria de hipertiroidismo, que se ha denominado hashitoxicosis.

La determinación de autoanticuerpos tiroideos circulantes confirma el diagnostico de TAI, anticuerpos anti microsomales o antiperoxidasa tiroidea (TPO) están presentes hasta en el 95% de los casos, mientras que los anticuerpos antitiroglobulina solo en un 60%; la presencia de anticuerpos TPO se asocia con mucha mayor frecuencia con un aumento significativo de la TSH sérica.

En cuanto a la generación de anticuerpos por el sistema inmune contra la glándula tiroides, se pueden mencionar los más importantes observados hasta el momento.

Anticuerpos antirreceptor de hormona estimulante del tiroides (TSH)

Este grupo de anticuerpos han tenido gran importancia en la fisiopatología de la enfermedad de graves, ya que este sería estimulante de la glándula, pero se han visto pacientes que presentan anticuerpos anti receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y su efecto es inhibitorio lo cual hace que el paciente desarrolle hipotiroidismo de tipo no bociógeno ya que el efecto trófico de la TSH estaría bloqueado por el receptor. En este grupo también se podrían mencionar los anticuerpos antirreceptores de TSH con doble función, estimulantes e inhibitorios.³⁶

Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

Antes denominados anticuerpos antimicrosomales. El principal antígeno es la enzima peroxidasa, una proteína glucosilada de 100 kD localizada en los microsomas de la célula folicular tiroidea. Los TPO-Ab actúan probablemente como agente citotóxico en el proceso destructivo de la glándula, típico de la tiroiditis autoinmune. Hasta un 10% de adultos sanos eutiroideos puede presentar positividad de estos anticuerpos. En el estudio NHANES realizado en cerca de 17,000 sujetos sin antecedentes de enfermedad tiroidea, se detectaron en el 12.6% de los sujetos estudiados utilizando un inmunoensayo competitivo.³⁷ La presencia de auto anticuerpos detectables en individuos sanos puede reflejar la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune subclínica.

Los resultados deben expresarse en unidades internacionales (UI), los anticuerpos anti TPO se detectan en el 70-80% de los pacientes con enfermedad de graves y en el 95% de pacientes

con tiroiditis de hashimoto, tiroiditis atrófica o tiroiditis postparto. Los títulos más altos suelen encontrarse en la tiroiditis de hashimoto y pueden variar dependiendo del grado de actividad de la enfermedad. La prevalencia de anticuerpos anti TPO detectables está aumentada en pacientes con enfermedades reumáticas extratiroideas, enfermedad reumática, DM1, y anemia perniciosa.

Anticuerpos antihormonas tiroideas

Menos frecuentes que los anteriores, se encuentran generalmente asociados a altos niveles de anticuerpos antitiroglobulina y son de baja importancia clínica ya que la glándula podría producir suficientes niveles de hormonas para mantener los niveles libres en valores normales. Tendrían importancia ya que pueden interferir con las mediciones de las hormonas circulantes igualmente su presencia se podría sospechar en ciertos casos de hipotiroidismo en los que se requieren altas dosis de hormona tiroidea de suplencia para lograr niveles séricos y respuesta metabólica adecuada.

Lupus eritematoso sistémico

Asociación entre LES y la disfunción de la tiroides fue descrita por primera vez en 1961. Aunque el mecanismo patogénico sigue siendo desconocido, la influencia esta sugerida genéticamente, un gen de susceptibilidad en 5q14.3-Q15 (principal *locus* de susceptibilidad a LES también encontrado en TAI) que puede ser compartido por los pacientes con LES y TAI, mostrando un potencial vínculo genético entre las dos enfermedades. Otro estudio sugiere que en los pacientes con LES y TH la presencia de HLA-B8 y DR3 es significativamente mayor en la población general. La disfunción de la tiroides más común en pacientes con LES es hipotiroidismo manifiesto y subclínico, aproximadamente en el 5,7%, más común en la población general. La asociación entre LES y la enfermedad de graves es menor, que van en diferentes estudios entre el 0% -8,9% sin aumentar la prevalencia en la población normal.

Al evaluar la función tiroidea en pacientes con LES, debemos recordar algunos de los factores que interfieren tales como la edad del paciente, el uso de inmunosupresores y actividad de la enfermedad. Enfermedades sistémicas agudas y crónicas están asociadas con una disminución significativa en T3 total y libre, una situación conocida como el síndrome de T3 bajo (el síndrome eutiroideo enfermo; y síndrome de enfermedad no tiroidea), descrito en pacientes con diversas condiciones clínicas y quirúrgicas, después del uso de drogas como

amiodarona, propranolol, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los corticosteroides. Los corticosteroides inhiben ligeramente la secreción de la hormona estimulante del tiroides (TSH), y los AINE interfieren en relación con las proteínas transportadoras, la disminución de la concentración sérica de las hormonas tiroides. La prevalencia del síndrome es polémica, que van desde 0% - 47,8%, según diferentes autores.

Los estudios que evalúan la actividad de la enfermedad en LES y la disfunción de la tiroides no son concluyentes, con resultados mixtos. En la población adulta, la pregunta sigue siendo la presencia de LES es un factor de riesgo independiente para las anomalías de la tiroides o si se trata de una asociación casual, ya que el grupo de mayor riesgo para la enfermedad (mujeres jóvenes) es también el grupo de mayor riesgo para TH. Sin embargo, una amplia variedad de signos y síntomas puede reflejar manifestaciones de la enfermedad de la tiroides, tanto como LES, y la asociación entre estas enfermedades, que deben ser conscientes de la presencia de síntomas no específicos en un paciente con LES, especialmente con baja actividad de la enfermedad. La anti-Tg y anti-TPO se han encontrado con mayor frecuencia en LES en comparación con la población general, incluso en pacientes sin enfermedad de la tiroides, que van desde 14% -68% en diferentes estudios, con un aumento de positividad aquellos con disfunción tiroidea.

Artritis reumatoide

La asociación entre la TAI, con o sin disfunción tiroidea, también se describe en pacientes adultos con AR, con mecanismo patogénico que sigue sin estar claro. La asociación de HLA-DR2 y DR4 con las formas seronegativa y seropositiva de la AR y la mayor presencia de antígenos HLA A24, DR3 y DR4 en pacientes con AR y TH fueron encontrados por algunos autores. La positividad de auto anticuerpos tiroideos se detectaron en el 11% de los pacientes con AR, que van en diferentes series de 2% - 32%. En un estudio de 58 casos de RA en pacientes del Reino Unido, el 6% de pacientes tenían enfermedades de la tiroides y el 5% de los hombres y 15% de las mujeres tenían anti-TPO positiva. En otro estudio 101 pacientes con AR de Grecia, 12,9% tenían anti-TPO contra 8,6% de los controles. Se encontraron resultados similares en Noruega y Canadá. Inocencio *et al.*, encontró anti-Tg positiva en 32% y anti-TPO en 4%. Buchanan *et al.* demostró aumento estadísticamente significativo en la asociación entre TAI y AR. A pesar de varias series de informes un aumento de TAI en la AR, existe controversia entre la presencia de estos anticuerpos y la función hormonal. Atzeni *et al.* Encontró positividad en 37,1% y 22,9% para los anticuerpos anti-TPO

y anti-Tg, respectivamente, y de éstos, sólo el 2,8% tenían hipotiroidismo subclínico. Esto puede estar relacionado con la presencia de una tiroiditis subclínica o T4. Un estudio encontró tres veces mayor asociación entre la enfermedad de la tiroides (hipotiroidismo) en las mujeres adultas con diagnóstico de AR, en comparación con las mujeres de control de la misma área demográfica.

La esclerodermia y enfermedad mixta del tejido conectivo

La asociación entre esclerodermia y enfermedad de la tiroides es el único en el que la enfermedad puede resultar en la fibrosis de glándula tiroides en ausencia de la infiltración de linfocitos. Un estudio Italiano evaluó la frecuencia de la TAI y analizó la asociación genética con HLA clase II, en 85 pacientes con esclerodermia, la proporción de pacientes con anticuerpos anti-TPO y anti-Tg, fue del 12% y 19%, respectivamente. Los individuos con anticuerpos anti-TPO mostraron una mayor frecuencia del alelo HLA-DR15 en comparación con los pacientes sin dichos anticuerpos, lo que sugiere que el HLA-DR15 podría ser un marcador para la formación de anticuerpos anti-TPO.

Kahl *et al*, en un estudio prospectivo mostró que 18 (23%) de 77 pacientes fueron eutiroideos, de los pacientes con esclerodermia y tenían cambios en las pruebas de función tiroidea. En el estudio de De Keyser *et al*, de 39 pacientes con esclerodermia en la condición clínica estable y evaluados para determinar la presencia de la enfermedad de la tiroides, dos tenían hipotiroidismo y siete eutiroideos, pero con la respuesta de TSH elevada, compatible con hipotiroidismo subclínico. Anticuerpos y la ecografía tiroidea fueron positivos en el 18% de los pacientes.

Algunos casos de asociación entre esclerodermia e hipotiroidismo, también se han publicado con el objetivo de sugerir la posibilidad de que incluso las formas localizadas de esclerodermia pueden compartir una patogenia autoinmune. En la enfermedad mixta del tejido conectivo, la positividad para anticuerpos antitiroideos se encontró en el 25% de los pacientes y el hipotiroidismo clínico en menos de 20%.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre tiroiditis autoinmune y enfermedad reumática, en la unidad de reumatología del hospital roosevelt durante el 2013 al 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el riesgo de tiroiditis autoinmune en pacientes con enfermedad reumática.
- Identificar en qué enfermedad autoinmune es más frecuente la tiroiditis autoinmune.
- Comparar las puntuaciones de las escalas de actividad de enfermedad autoinmune en pacientes con y sin tiroiditis autoinmune.

IV. MATERIAL Y METODOS

- **Tipo:** casos y controles
- **Unidad de Análisis:** Pacientes con enfermedad reumática y controles sanos en la Unidad de reumatología del hospital Roosevelt.
- ✓ **Unidad de análisis:** Datos clínicos proporcionados por los pacientes, personal de atención, y datos del expediente clínico.
- ✓ **Unidad de Información:** Pacientes con enfermedad reumática y controles sanos, que consultaron a la unidad de reumatología.

Población: Personas de ambos sexos que consulten a unidad de reumatología del hospital Roosevelt con enfermedad reumática, con de artritis reumatoide, síndrome de sjogren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y miopatía inflamatoria (dermatomiositis-polimiositis) y controles sanos.

Selección y tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de la muestra se eligió un método basado en Ji cuadrado, la comparación de proporciones poblacionales o prevalencia de la tiroiditis autoinmune en los grupos control y enfermedad autoinmune. La fórmula elegida es la siguiente:

$$n = \frac{\left(\sqrt{X_{\alpha}^2(df)} - (df - 1) + Z_{\beta}\right)^2 [P_{1i}(1 - P_{1i}) + P_{2i}(1 - P_{2i})]}{\Delta^2}$$

Donde $X^2(df)$ es el valor crítico de chi cuadrado a determinados grados de libertad

Z_{β} Es el valor estandarizado para el poder.

Δ = La diferencia mínima que se considerará como relevante

P_1 y P_2 = Las frecuencias esperadas

Se sumirá un poder del 80%, un error alfa del 5%, una tabla de contingencia de 2 grados de libertad. El valor crítico de ji cuadrado con dos grados de libertad para un nivel de confianza del 95% es 5.991, Z_B cuando el poder es 0.8 equivale a 0.842. Como no se tiene idea de los valores de las proporciones esperadas se trabajará con 0.5 y una diferencia mínima relevante de 0.05, es decir el 5%.

El tamaño mínimo es de 94.6 individuos es decir 95 lo que corresponde a aproximadamente a 47 casos y 48 controles, sin embargo se contó en total con 54 casos y 54 controles.

Selección de los sujetos a estudio:

✓ Criterios de inclusión:

- Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación del colegio americano de reumatología (ACR) para lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, miopatía inflamatoria, síndrome de sjögren, con diagnóstico realizado en el año 2013 hasta junio de 2015, mayores de 12 años de edad, que acepten ingresar al estudio.

- **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con enfermedad tiroidea ya diagnosticada.

Variables:

- **Independiente**

Diagnostico reumatológico y manifestación de la enfermedad.

- **Dependiente**

Tiroiditis autoinmune

Definición de Variables

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Dato obtenido en la entrevista; número de años cumplidos, según documento de identificación	Cuantitativa	Discreta Razón	Años
Género	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en: mujer y hombre	Genero del paciente a través de la entrevista médica	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Enfermedad Reumática	Conjunto de enfermedades de origen autoinmune que compromete al aparato músculo esquelético y tejido conectivo con o sin afección a otros órganos	Enfermedades que hayan sido diagnosticadas por un médico reumatólogo, que cumpla con los criterios de clasificación por el colegio americano de reumatología (ACR) o en grupo europeo de reumatología (EULAR) entre estas: lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome de sjogren (SS), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), esclerosis sistémica (ES), miopatía inflamatoria (dermatomiositis-DM, polimiositis-PM)	Cualitativa	Nominal	Presencia de la Enfermedad

Disfunción Tiroidea	Alteración en la secreción y función de las hormonas tiroideas T3 Libre, T4 Libre y TSH	Cuantificación de pruebas tiroideas; TSH, T3L, T4L a través de inmunoensayo de microparticulas quimioluminiscetes (CMIA) para la determinación cuantitativa en suero, con lo que se clasificara en enfermedad tiroidea con hipotiroidismo sub clínico y manifiesto	Cuantitativa	Continua Nominal	T3L : 50 – 159 ng/dl T4 L: 4.87 – 11.72 ug/dl TSH: 0.350 – 4.94 U/ml
Tiroiditis Autoinmune	Causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido, inflamación crónica de la tiroides, con infiltración linfocítica, la determinación de autoanticuerpos tiroideos circulantes confirma el diagnóstico (Antiperoxidasa tiroidea-anti TPO)	Anticuerpos Anti Peroxidasa Tiroidea (Anti TPO) elevada, mayor de 5. Dato obtenido en el instrumento de recolección de datos	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Anticuerpos Anti peroxidasa tiroidea Anti-TPO	Peroxidasa tiroidea, es una enzima glicoproteica de unión a la membrana, con peso aproximado de 107 KD. La función es iodización de tirosina en la síntesis de T3 y T4	Dato obtenido en el instrumento de recolección de datos Anti-TPO 1.00 – 5.61 Architect anti-TPO (Abbott) Es un inmunoensayo de microparticulas quimioluminiscete (CMIA) para la determinación cuantitativa de auto anticuerpos de peroxidasa tiroidea clase IgG	Cuantitativa	Continua	Positivo/ Negativo

Anticuerpos Anti Tiroglobulina Anti-TG	Tiroglobulina es una glicoproteína de 670000 daltons, representa la mayor proteína encontrada en la tiroides, la función es iodación durante la biosíntesis de T4 (tiroxina) y T3 (triiodotironina) y de la acumulación de iodo por la glándula tiroides	Dato obtenido en el instrumento de recolección de datos Anti-TG 1-4.11 UI/ml Anti – Tg Architect Anti – Tg (Abbott) Es un inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente (CMIA) para la determinación cuantitativa de autoanticuerpos de tiroglobulina clase IgG	Cuantitativa	Continua	Positivo Negativo
Actividad de la enfermedad Reumática	Evaluación de la enfermedad a través de parámetros o escalas establecidas para evaluar la actividad de la enfermedad reumática	Dato obtenido a través de parámetros evaluados y obtenidos en la boleta de recolección de datos y cálculo de actividad en lupus eritematoso sistémico por SLEDAI y en artritis reumatoide a través de DAS 28	Cualitativa	Nominal	Activo Inactivo
Manifestaciones clínicas de Tiroiditis Autoinmune	Manifestaciones clínicas presentadas por los sujetos con diagnóstico de tiroiditis autoinmune	Dato obtenido en la boleta recolectora de datos, incluyendo manifestaciones a distintos órganos o sistemas; piel, psiconeuromuscular, cardiovascular, respiratorio, sistema nervioso y gastrointestinal	Cualitativa	Nominal	Si/No
Tiempo de duración de la enfermedad	Tiempo transcurrido a partir de que se realiza el diagnóstico de la enfermedad	Dato obtenido en entrevista con el sujeto de investigación, como número de meses o años a partir de que se establece el diagnóstico.	Cuantitativa	Razón	Meses

Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

✓ **Técnica:**

Se realizó valoración clínica, extracción de muestra de sangre, procesar anticuerpos antitiroideos.

✓ **Procedimiento:**

Valoración clínica.

Al momento de efectuar el trabajo de campo:

- Se identificaron a los pacientes con enfermedad reumática, de reciente diagnóstico.
- Se revisó el expediente con la primera consulta y en el momento de hacer el diagnóstico de enfermedad reumática, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerodermia (ES), miopatía inflamatoria (MI), síndrome de sjogren (SS)
- Se realizó interrogatorio y evaluación clínica.
- Se buscaron los controles sanos, pareados por sexo y edad.
- Se dio plan educacional al paciente.
- Se tomaron las muestras de sangre para procesar anticuerpos antitiroideos.
- Se dio seguimiento en consulta externa a los pacientes.
- Se firmó la autorización para realizar dicho procedimiento.

✓ **Instrumento de Recolección de datos**

Ver anexo

• **Plan de Procesamiento:**

Al momento de obtener los datos:

- Los datos recabados se ingresaron en el instrumento de recolección de datos que incluía las variables sociodemográficas, tiempo de evolución de la enfermedad en meses, manifestaciones clínicas, hormonas tiroideas y anticuerpos anti tiroideos, (T3 Libre (T3 L), T4 Libre (T4 L), Hormona estimulante del tiroides (TSH), anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (Anti TPO), anticuerpos anti tiroglobulina (Anti TG).

- Se detallaron las variables identificadas
- Se determinaron las variables que ameritaron ser analizadas individualmente
- Se tabularon las variables
- Se realizó el listado de los cuadros y gráficas que se presentaron.
-

Plan de Análisis:

- Se realizó el procesamiento de datos a través del programa SPSS 23
- Se realizó el procesamiento de datos haciendo uso de Excel (tablas, graficas)
- Análisis en Word.

Alcances y limitaciones:

✓ Alcances:

Detectar a las personas con alteración de las pruebas de función tiroidea con enfermedad reumática.

Diagnóstico de enfermedad tiroidea e inicio de tratamiento.

La información generada de este proceso de investigación, establece la situación epidemiológica, las características sociodemográficas y el estado tiroideo de los pacientes con enfermedad reumática

✓ Limitaciones:

Uso de fichas clínicas de los pacientes

Colaboración de los pacientes

✓ Cronograma:

Protocolo	2013
Trabajo de campo	2013-2014
Procesamiento y análisis de datos	2014
Informe final	2015

- **Principios éticos generales:**

El respeto por las personas incluye dos consideraciones éticas fundamentales:

- a) Respeto por la autonomía, que implica que las personas capaces de deliberar sobre sus decisiones sean tratadas con respeto por su capacidad de autodeterminación (consentimiento informado).
- b) Protección de las personas con autonomía disminuida o deteriorada, que implica que se debe proporcionar seguridad contra daño o abuso a todas las personas dependientes o vulnerables.

La beneficencia se refiere a la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño. Además, la beneficencia prohíbe causar daño deliberado a las personas, este aspecto de la beneficencia a veces se expresa como un principio separado, no maleficencia (no causar daño).

La justicia se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado. En la ética de la investigación en seres humanos el principio se refiere, especialmente, a la justicia distributiva. La justicia requiere también que la investigación responda a las condiciones de salud o a las necesidades de las personas vulnerables.

Las personas seleccionadas debieran ser lo menos vulnerables posible para cumplir con los propósitos de la investigación. El riesgo para los sujetos vulnerables está más justificado cuando surge de intervenciones o procedimientos que les ofrecen una esperanza de un beneficio directamente relacionado con su salud. Cuando no se cuenta con dicha esperanza, el riesgo debe justificarse por el beneficio anticipado para la población de la cual el sujeto de investigación es representativo.

El término “vulnerabilidad” alude a una incapacidad sustancial para proteger intereses propios, debido a impedimentos como falta de capacidad para dar consentimiento informado, falta de medios alternativos para conseguir atención médica u otras necesidades de alto costo, o ser un miembro subordinado de un grupo jerárquico. Por tanto, se debiera hacer especial referencia a la protección de los derechos y bienestar de las personas vulnerables.

La investigación que utiliza material biológico humano y registros médicos es fundamental para el avance de la ciencia y la salud humana, por tanto es crucial que esta sea permitida y se

definan las condiciones bajo las cuales pueden usarse los materiales biológicos y los registros médicos.

Se debe mantener confidencialidad siempre que se mantengan datos referentes a sujetos identificables. El investigador debe garantizar la confidencialidad al sujeto y tomar previsiones para mantenerla. Mantener la confidencialidad consiste en no proporcionar información a otro que no sea el sujeto, o a personas que hayan sido designadas por el sujeto por escrito.

- **Recursos:**

- ✓ Humanos: pacientes con enfermedad reumática.
- ✓ Físicos: instalaciones del hospital Roosevelt.
- ✓ Materiales: reactivos y laboratorio para procesar anticuerpos antitiroideos
Hojas, lapiceros, computadora y software para el análisis y procesamiento de los datos.

V. RESULTADOS

Estudio observacional prospectivo, de casos y controles, realizado en pacientes con enfermedad reumática y controles sanos en la unidad de reumatología del hospital roosevelt entre junio de 2013 a junio 2015. La población de pacientes tomados como sujetos de investigación fueron 108 pacientes, de los cuales 54 tenían enfermedad reumática, con diagnóstico de artritis reumatoide, síndrome de sjogren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y miopatía inflamatoria (dermatomiositis-polimiositis) y 54 controles sanos. Para el cálculo del tamaño de la muestra se eligió un método basado en Ji cuadrado, la comparación de proporciones poblacionales o prevalencia de la tiroiditis autoinmune en los grupos control y enfermedad autoinmune, de los cuales 54 pacientes con enfermedad reumática (50%) y 54 controles sanos (50%), los pacientes con enfermedad reumática fueron divididos de la siguiente forma, en orden de frecuencia lupus eritematoso sistémico fue el más representativo con un 48% (n=26), seguido de artritis reumatoide con un 32% (n=17), otros con un 20% (n=11).

Las características sociodemográficas de los sujetos ingresados al estudio se encuentran en la (cuadro 1), en donde se encontró un rango de edad mayormente afectado para los pacientes con LES de 18 a 35 años con un 57.7%(n=15), AR de 36 a 59 años con un 64.7%(n=11), y para los controles sanos de 36 a 59 años con un 46.3% (n=25).

Predominio de sexo femenino para enfermedad reumática así en LES se encontró un 92.3%, en AR 94.1%, otros 100%. El estado civil de los pacientes con tiroiditis autoinmune fue de la siguiente forma; soltero 61.5%, casado 38.5%. Tomando la etnicidad como un dato importante se estableció que del total de la población estudiada fue de predominio no indígena, y en donde se encontró un porcentaje mayor entre las enfermedades reumáticas fue en AR con un 64.7%. La procedencia fue predominantemente del área urbana en un 100% de los grupos estudiados. Analizando la ocupación de los pacientes, divididos en los distintos subgrupos por enfermedad, se encontró que no trabajan 65.4% en LES, 52.9% AR, 100% otros; en comparación al grupo control en donde la ocupación de los pacientes es de ama de casa que es 41.2% de quienes trabajaban.

Se diagnosticó tiroiditis autoinmune (TAI) en 13 pacientes del total de los sujetos estudiados, subdivididos en 9 pacientes con enfermedad autoinmune (69%) y 4 en el grupo control (31%), para enfermedad reumática se encontró en LES 23%, OR IC 95 % (p=0.307), AR 30.8% OR (IC 95%) p= 0.307, y en los controles fue de 30.8%, la edad promedio fue de 40 años (p=0.309), para los diagnosticados con TAI, predominio de sexo femenino en 100%, soltero 61.5%, analfabeta en 15.4%, nivel primaria en 46.2%, diversificado en 23.1 % y universitario

en 15.4%, etnia indígena en 23.1%, provenientes del área urbana en 100 % y con respecto a la ocupación, quienes se encontraban trabajando fue del 53.8% y no tenían trabajo en 46.2%. La actividad de la enfermedad para LES presentaban SLEDAI en 16 ($p=0.94$) y DAS 28 de 6.29 ($p=0.35$) para artritis reumatoide. (Tabla 6).

La determinación de anticuerpos anti tiroideos se realizó con autorización del paciente firmando hoja de consentimiento informado, encontrando valores de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (Anti TPO) para el diagnóstico de TAI en los siguientes valores, para LES 16.32 (DE 76.13), 36.40 (DE 84,03) para AR, Otros 82.87(DE 189.95), en controles fue de 69.24 (DE 298.86).

Los porcentajes de anti TPO elevados fueron; 7.4% para el grupo control, 11.5% para LES, 25% para AR, 18.2% Otros.

El cálculo de OR de los casos de TAI fue de 2.5 [IC 0.72-8.68] $p=0.118$ para los casos de enfermedad autoinmune en comparación a los controles, para LES fue de 1.63 [IC 0.34-7.89], para AR de 3.85 [IC 0.85-17.49], otros OR 2.78 [0.44 a 17.49] $p=0.307$. (Tabla 2).

La enfermedad tiroidea se clasificó según la evaluación del total de hormonas tiroideas evaluadas, T3L, T4L, TSH, y los niveles de Anti TPO, se encontró en un 5.6% tiroiditis autoinmune eutiroidea en el grupo control, 3.8% en LES, 23.5% en AR, y 50% en otros. tiroiditis autoinmune con hipotiroidismo subclínico estadio II en 7.7% para LES, tiroiditis autoinmune con hipotiroidismo primario en 1.9% para el grupo control. (Tabla 5).

El riesgo de padecer tiroiditis autoinmune es 2.5 veces mayor en los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, para LES 1.6, para AR 3.8 y otras enfermedades reumáticas 2.7.

Cuadro No. 1. Características demográficas.

Características demográficas		Grupo							
		AR (n = 17)		LES (n = 26)		Otros (n = 11)		Controles (n = 54)	
		<i>F</i>	%	<i>F</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Sexo	Femenino	16	94.1%	24	92.3%	11	100.0%	51	94.4%
	Masculino	1	5.9%	2	7.7%	0	0.0%	3	5.6%
Edad	< 18 años	0	0.0%	4	15.4%	1	9.1%	5	9.3%
	18 a 35 años	5	29.4%	15	57.7%	1	9.1%	21	38.9%
	36 a 59 años	11	64.7%	7	26.9%	7	63.6%	25	46.3%
	60 años o más	1	5.9%	0	0.0%	2	18.2%	3	5.6%
Escolaridad	Analfabeta	1	5.9%	3	11.5%	0	0.0%	1	1.9%
	Primaria	12	70.6%	13	50.0%	10	90.9%	3	5.6%
	Secundaria	1	5.9%	6	23.1%	1	9.1%	5	9.3%
	Diversificado	1	5.9%	2	7.7%	0	0.0%	34	63.0%
	Universidad	2	11.8%	2	7.7%	0	0.0%	11	20.4%
Etnia	No indígena	11	64.7%	25	96.2%	9	81.8%	51	94.4%
	Indígena	6	35.3%	1	3.8%	2	18.2%	3	5.6%
Procedencia	Urbano	17	100.0%	25	96.2%	11	100.0%	54	100.0%
	Rural	0	0.0%	1	3.8%	0	0.0%	0	0.0%
Trabaja	No	9	52.9%	17	65.4%	11	100.0%	10	18.5%
	Sí	8	47.1%	9	34.6%	0	0.0%	44	81.5%
Ocupación	Ama de casa	7	41.2%	9	34.6%	11	100.0%	3	5.6%
	Oficios domésticos	3	17.6%	3	11.5%	0	0.0%	1	1.9%
	Estudiante	1	5.9%	7	26.9%	0	0.0%	7	13.0%
	Agricultor	1	5.9%	1	3.8%	0	0.0%	0	0.0%
	Otros	5	29.4%	6	23.1%	0	0.0%	43	79.6%

Abreviaturas: LES: lupus eritematoso sistémico, AR: artritis reumatoide, Otros (ES- esclerodermia, DM- dermatomiositis y SS:síndrome de sjögren) N: número total de pacientes, n: subpoblación.

Cuadro No. 2. Características de pacientes con tiroiditis autoinmune.

Variables evaluadas	Tiroiditis autoinmune		OR [IC95%]	Valor p
	Sí	No		
Enfermedad Reumática				
Sí	9 (69.2%)	45 (47.4%)	2.50 [0.72 a 8.68]	0.118**
No	4 (30.8%)	50 (52.6%)		
Tipo de enfermedad reumática				
LES (n = 26)	3 (23.1%)	23 (24.2%)	1.63 [0.34 a 7.89]	0.307*
AR (n = 17)	4 (30.8%)	13 (13.7%)	3.85 [0.85 a 17.49]	
Otros (n = 11)	2 (15.4%)	9 (9.5%)	2.78 [0.44 a 17.49]	
Control (n = 54)	4 (30.8%)	50 (52.6%)		
Edad media (desv. Est.)	39.7 (14.6)	35.6 (13.6)		0.309***
Sexo				
Femenino	13 (100%)	89 (93.7%)	1.96 [0.10 a 36.83]	0.999**
Masculino	0 (0%)	6 (6.3%)		
Estado civil				
Soltero	8 (61.5%)	43 (45.3%)	1.87 [0.59 a 5.86]	0.429*
Casado	5 (38.5%)	52 (54.7%)		
Escolaridad				
Analfabeta	2 (15.4%)	3 (3.2%)		0.167*
Primaria	6 (46.2%)	32 (33.7%)	0.39 [0.11 a 1.45]	
Básico	0 (0%)	13 (13.7%)	No calculable	
Diversificado	3 (23.1%)	34 (35.8%)	0.20 [0.04 a 0.93]	
Universitario	2 (15.4%)	13 (13.7%)	0.33 [0.06 a 1.79]	
Etnia				
Indígena	3 (23.1%)	9 (9.5%)	3.04 [0.76 a 5.86]	0.157**
No indígena	10 (76.9%)	86 (90.5%)		
Procedencia				
Urbano	13(100%)	94(98.9%)	0.43 [0.02 a 11.06]	0.999**
Rural	0(0.0%)	1(1.1%)		
Ocupación				
Si Trabaja	7 (53.8%)	54 (56.8%)	1.13 [0.37 a 3.51]	0.999**
No Trabaja	6 (46.2%)	41 (43.2%)		
Actividad de la enfermedad				
Si	6 (85.7%)	28 (77.8%)	1.71 [0.18 a 16.40]	0.543**
No	1 (14.3%)	8 (22.2%)		

Abreviaturas: AR: artritis reumatoide, LES: lupus eritematoso sistémico, Otros (ES: esclerodermia, DM: dermatomiositis, SS: síndrome de sjögren)

N: número total de pacientes, n: subpoblación.

Ninguna: controles sanos.

*AR, LES, CONTROLES, al calcular la prueba exacta de Fisher se descartaron los pacientes con DM, Esclerodermia y SS, debido al tamaño de muestra

Cuadro No 3. Pruebas de función tiroidea, y anticuerpos anti-tiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea, de los pacientes con enfermedad reumática y controles

Pruebas tiroideas	Estadístico	Grupo				Valor p, Andeva
		AR	LES	Otros	Controles	
T3L	Media (SD)	2.81 (0.53)	2.55 (0.69)	2.78 (0.67)	2.80 (.41)	0.233
T4L	Media (SD)	0.98 (0.10)	0.95 (0.16)	0.98 (0.13)	0.98 (0.14)	0.812
TSH	Media (SD)	2.20 (1.05)	2.87 (3.03)	2.04 (1.80)	7.55 (39.7)	0.833
Anti TG	Media (SD)	61.94 (194.9)	12.41 (23.87)	92.97 (301.16)	24.67 (117.02)	0.374
Anti TPO	Media (SD)	36.40 (84.03)	16.32 (76.13)	82.87 (189.95)	69.24 (298.87)	0.748

Abreviaturas: LES: lupus eritematoso sistémico, AR: artritis reumatoide, ES: esclerodermia, DM: dermatomiositis, SS: síndrome de sjögren, N: número de pacientes, Ptes: pacientes. n: subpoblación. anti TG: anticuerpos anti-tiroglobulina, anti TPO: anticuerpos anti peroxidasa tiroidea, T3L: triyodotironina Libre, T4L: tiroxina libre, TSH: hormona estimulante de la tiroides, SD: desviación estándar, Andeva: análisis de varianza.

Cuadro No 4. Pruebas de función tiroidea, y anticuerpos anti-tiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea, en porcentajes por enfermedad.

Pruebas tiroideas		Grupo								Valor p
		AR (n = 17)		LES (n = 26)		Otros (n = 11)		Controles (n = 54)		
		f	%	F	%	f	%	f	%	
Anti TG	Normal	15	88.2%	15	57.7%	8	72.7%	46	85.2%	0.029
	Elevado	2	11.8%	11	42.3%	3	27.3%	8	14.8%	
Anti TPO	Normal	12	75.0%	23	88.5%	9	81.8%	50	92.6%	0.262
	Elevado	4	25.0%	3	11.5%	2	18.2%	4	7.4%	
T3 libre	Bajo	0	0.0%	4	15.4%	1	9.1%	1	1.9%	0.026
	Normal	17	100.0%	20	76.9%	10	90.9%	53	98.1%	
	Alto	0	0.0%	2	7.7%	0	0.0%	0	0.0%	
T4 libre	Bajo	0	0.0%	1	3.8%	0	0.0%	1	1.9%	0.778
	Normal	17	100.0%	25	96.2%	11	100.0%	53	98.1%	
	Alto	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	
TSH	Alto	0	0.0%	2	7.7%	1	9.1%	1	1.9%	0.366
	Normal	17	100.0%	24	92.3%	10	90.9%	52	98.1%	
	Bajo	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	

Abreviaturas: LES: lupus eritematoso sistémico, AR: artritis reumatoide, ES: esclerodermia, DM: dermatomiositis, SS: síndrome de sjögren. N: número total de pacientes, Ptes: pacientes. n: subpoblación. anti TG: anticuerpos anti tiroglobulina, anti TPO: anticuerpos anti peroxidasa tiroidea, T3L: triyodotironina libre, T4L: tiroxina libre, TSH: hormona estimulante de la tiroides. *

Cuadro No 5. Tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo

Enfermedad Tiroidea	Enfermedad Autoinmune							
	Control		LES		AR		Otros	
	<i>f</i>	%	<i>F</i>	%	<i>f</i>	%	<i>F</i>	%
TAI Eutiroidea	3	5.60%	1	3.80%	4	23.50%	1	50
TAI HT sub clínico estadio II			2	7.70%				
TAI HT sub clínico estadio I							1	20.00%
TAI HT primario	1	1.90%						

Abreviaturas: LES: lupus eritematoso sistémico, AR: artritis reumatoide, ES: esclerodermia, DM: dermatomiositis, SS: síndrome de sjögren. N: número total de pacientes, Ptes: pacientes. n: subpoblación. Anti TG: anticuerpos anti tiroglobulina, Anti TPO: anticuerpos anti peroxidasa tiroidea, T3L: triyodotironina libre, T4L: tiroxina libre, TSH: hormona estimulante de la tiroides. TAI: tiroiditis autoinmune, TAI HT: tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo.

Cuadro No 6. Tiroiditis autoinmune en pacientes con enfermedad reumática, LES y AR, según actividad de la enfermedad

Actividad de la enfermedad reumática		Tiroiditis Autoinmune		Valor p Mann- Whitney
		Sí	No	
SLEDAI Puntuaciones	Cuartil 1	11	11	0.94
	Mediana	16	15	
	Cuartil 3	16	17	
DAS 28 Puntuaciones	Cuartil 1	5.39	5.6	0.35
	Mediana	6.29	6.02	
	Cuartil	6.36	6.17	

Gráfica No 1

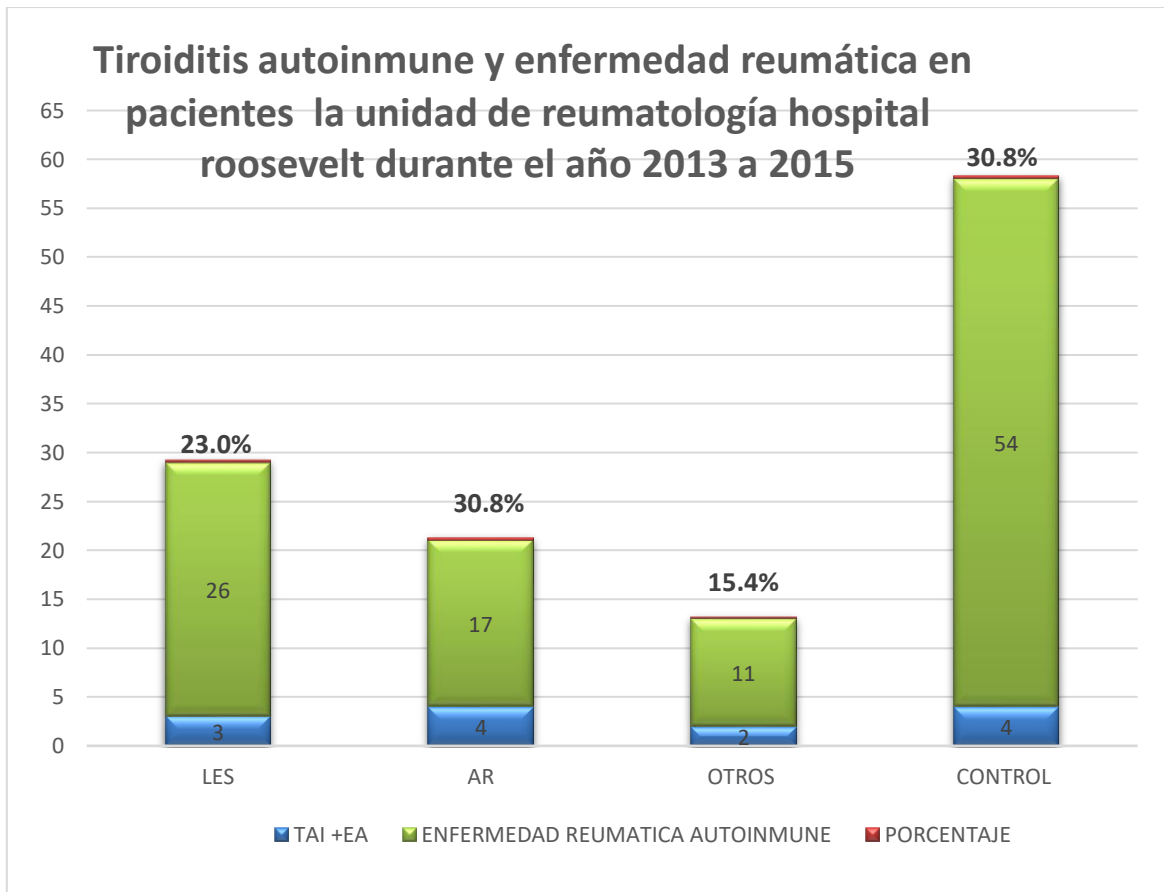
Grupo de pacientes estudio con enfermedades reumáticas y controles sanos de los pacientes de la unidad de reumatología del hospital roosevelt 2013 – 2015.



Fuente: Boleta de recolección.

GRÁFICA NO. 2

Distribución por porcentajes de los pacientes con tiroiditis autoinmune y enfermedad reumática en la unidad de reumatología hospital roosevelt durante el año 2013 a 2015



Fuente: Boleta de recolección.

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Si bien la función fisiológica del sistema inmunitario consiste en la defensa contra los microorganismos infecciosos, en ocasiones hay pérdida de la “autotolerancia”, que deriva en el desconocimiento de los auto antígenos, al que inicialmente Paul Ehrlich nombro “horror auto tóxico” y que posteriormente recibió el nombre de autoinmunidad. Respecto a las enfermedades tiroideas autoinmunes, se han observado anticuerpos contra proteínas o receptores tiroideos en enfermedades del tejido conectivo, como Síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y enfermedad mixta del tejido conectivo.

La enfermedad tiroidea autoinmune, se considera órgano específico, siendo representada por la enfermedad de graves y la tiroiditis de hashimoto o tiroiditis autoinmune crónica, considerada el prototipo de la enfermedad autoinmune que se caracteriza por la infiltración linfocítica difusa de la glándula tiroides, la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y anti antitiroglobulina y alteraciones endocrinas que van desde el hipotiroidismo al mixedema. Aunque específico para tiroiditis autoinmune estos anticuerpos, han sido reportados en muchos pacientes con enfermedades no tiroideas e incluso en la población sana.

En esta serie de pacientes, de los 108 participantes, la prevalencia de tiroiditis autoinmune fue de 69% en enfermedad autoinmune y 31% en controles sanos OR 2.5 [IC 0.72-8.68], ($p=0.118$), total ($n=13$), con enfermedad autoinmune ($n=9$), edad media de 40 años ($p=0.309$).

La asociación entre LES y disfunción tiroidea fue descrita por primera vez en 1961. Aunque el estudio de scofield no evidenció mayor riesgo de TAI en LES, algunos estudios han demostrado asociación. La influencia genética ha sido sugerida en un estudio de 35 familias con varios casos de lupus eritematoso sistémico concomitante con TAI, en el que un gen de susceptibilidad se identificó en 5q14.3-q15. Este locus puede ser compartida por los pacientes con LES y TAI, evidenciando un vínculo genético potencial entre ambas enfermedades. Otro estudio sugiere la presencia de HLA-B8 y DR3 es significativamente mayor en los pacientes con LES e hipotiroidismo que en la población general. Los cambios en la tiroides más comunes en los pacientes con LES son hipotiroidismo primario y subclínico, en el presente estudio se encontró TAI en LES en el 23.1%, con OR de 1.63 [IC 0.34-7.89]. Encontrando tiroiditis autoinmune eutiroidea en el 3.8% y tiroiditis autoinmune con hipotiroidismo sub clínico estadio II en el 7.7%. Además se encontró que el riesgo de desarrollar tiroiditis autoinmune en

los pacientes con LES es 1.6 veces mayor, por último se evaluó la actividad de la enfermedad a través de SLEDAI el cual fue de 16 ($p=0.94$) en los pacientes con TAI.

La positividad de los anticuerpos anti tiroideos se ha detectado en el 11% de los pacientes con AR en estudios previos, que van desde 2% hasta 32% en diferentes series de casos. En un estudio con AR en familias del Reino Unido el 6% de los pacientes tenían enfermedad de la tiroides y 5% sexo masculino y 15% sexo femenino, tenían anticuerpos anti TPO positivos. En otro estudio realizado en Grecia en 101 pacientes con AR, el 12.9% tenían anti TPO positivos en comparación con el 8.6% de los controles. En el presente estudio se encontró tiroiditis autoinmune en el 30.8% para los pacientes con artritis reumatoide, con OR de 3.85 [IC 0.85-17.49], lo que supone 3.8 veces más riesgo de padecer tiroiditis autoinmune asociada a AR, clínicamente activos con DAS 28 en 6.29 ($p=0.35$) al momento del diagnóstico de la enfermedad autoinmune. Los valores de anti TPO fueron de 36.40 (DE 84.03), de anti tiroglobulina de 61.94 (DE 194.93) con TSH normal en el 100% de los pacientes, 23.5% con tiroiditis autoinmune eutiroidea.

La asociación entre la esclerodermia y enfermedad de la tiroides es el único líder a la fibrosis de la glándula tiroides en la ausencia de la infiltración linfocítica. Un estudio Italiano ha evaluado la frecuencia de TAI y la asociación genética con los antígenos HLA II en 85 pacientes con esclerodermia. Las proporciones de pacientes con anticuerpos anti Tg y anti TPO fueron 12% y 19%, respectivamente. Los individuos con anti TPO tenían una mayor frecuencia del alelo HLA DR 15 que los pacientes sin esos anticuerpos, lo que sugiere que el alelo HLA-DR15 puede ser un marcador de inmunogenicidad para la formación de anticuerpos anti TPO. En el presente estudio se encontró un 15.4% de TAI en otras enfermedades reumáticas como la Esclerodermia, con OR de 2.78 [IC 0.44-17.49], niveles de anti TPO 82.87 (DE 189.95), anti tiroglobulina 92.97 (DE 301.16) con tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo sub clínico estadio I, en el 20%.

No se encontró positividad para anticuerpos anti TPO en el grupo con miopatía inflamatoria. El desarrollo de tiroiditis autoinmune en el curso de enfermedad reumática es frecuente, aunque su patogénesis y la importancia clínica siguen sin esclarecerse. En cuanto a la patogénesis las siguientes hipótesis se han planteado: La participación de los auto anticuerpos, la reacción inflamatoria sistémica asociada a tiroiditis. La mayoría de los hallazgos se limitan a la aparición de alteraciones tiroideas subclínicas, lo que requiere más estudios para evaluar el impacto clínico de los cambios de la tiroides en los pacientes reumáticos.

6.1. CONCLUSIONES

6.1.1. En el presente estudio se logró determinar que la frecuencia de tiroiditis autoinmune en pacientes con enfermedades reumáticas es de 16.3% en comparación con el 7.4% de los controles sanos, sin embargo, esta asociación no resultó significativa ($p = 0.118$)

6.1.2. La Tiroiditis Autoinmune es más frecuente en Artritis Reumatoide (30.8%), seguido de Lupus Eritematoso Sistémico (23.1%).

6.1.3. El riesgo de desarrollar tiroiditis autoinmune en pacientes con enfermedad autoinmune en el presente estudio fue de 2.5 veces mayor que en los controles. Mientras que para LES fue de 1.6 veces mayor y para AR fue 3.8 veces mayor que en los controles.

6.1.4. No se encontró diferencia significativa entre las puntuaciones de la escala SLEDAI entre pacientes con y sin tiroiditis autoinmune ($p = 0.94$), ni para la escala DAS 28 ($p = 0.350$), de manera que se descarta que la tiroiditis autoinmune esté relacionada con la actividad de la artritis reumatoidea o lupus eritematoso.

6.2. RECOMENDACIONES

6.2.1. Realizar pruebas de función tiroidea a los pacientes con Enfermedad Reumática, al momento del diagnóstico y controles posteriores.

6.2.2. Vigilar el estadio de enfermedad tiroidea y así determinar el oportuno inicio del tratamiento.

6.2.3. Exhortar la participación integral de los médicos reumatólogos y endocrinólogos para el estudio de función tiroidea en el paciente con enfermedad reumática.

6.2.4. Fomentar la implementación de una base de datos de pacientes con enfermedad reumática y enfermedad tiroidea.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Appenzeller S, Pallone A, Natalian R, Constallat L. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15:117-119.
2. Astarita G, Gauna A, Gurfinkiel M, Sequera A. Autoinmunidad Tiroidea, Mecanismos patogénicos comunes y distintivos en tiroiditis de Hashimoto y Enfermedad de Graves. *Rev argent endocrinol metab,* 2012; 49:138-144.
3. Weetman A, McGregor A. Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments in Our Understanding. *Endocrine Reviews,* 1994; 15: 788-830.
4. Weetman A, Walport M. The Association of Autoimmune Thyroiditis With Systemic Lupus Erythematosus. *British Journal of Rheumatology,* 1987; 26:359-361.
5. Dayan C, Daniels G. Chronic Autoimmune Thyroiditis. *Medical Progress.* 1996; 335:99-17.
6. Chopra Inder J, Hersman Jerome, Pardidge William, Nicoloff John. Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann Intern Med* 1983; 98(6):946-957.
7. Pyne D, Isenberg D. Autoimmune Thyroid Disease In Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis,* 2002; 61: 70-72.
8. Pearce E, Farwell A, Braverman L. Current Concepts Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2645-55.
9. Lazúrová I, Benhatchi K. Autoimmune Thyroid disease and nonorgan-specific autoimmunity. *Pol Arch Med Wewn.* 2012; 122: 55-59.
10. Lazúrová I, Benhatchi K, Rovenský J, Wagnerová H. Autoimmune Thyroid disease and autoimmune reumatic disorders: a two-sided analysis. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1173:211-216.
11. Marsiglia Italo. Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. *Gac Med Caracas.* 2005; 113>:16-18.
12. Suk H, Lee J, Kim J. Association Between Thyroid Autoimmunity and Fibromyalgia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012; 120: 401-404.
13. Barragán J, Zárate A. Relación entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y las del tejido conectivo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 51: e1-5.
14. Punzi L, Corrado B. Chronic Autoimmune Thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 2003; 71: 275-283
15. Ortiz L. Enfermedad Tiroidea Autoinmune. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa ULA.* 2010; 4:17-29

16. Tektonidou, Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 1159-1161.
17. Piraino P, Sepúlveda A, Cavada G. Tiroiditis Crónica de Hashimoto Serie Clínica. *Rev Med Chile* 2010; 138: 827-831.
18. Pereira, Mota, Consensus statement on the management of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatología*, 2012; Vol 52, p.474-495.
19. Camargo R, Tomimori E, Et Al. Prevalence Of Chronic Autoimmune Thyroiditis in the Urban Area Neighboring A Petrochemical Complex and a Control Area in Sao Paulo Brazil. *Clinics.* 2006; 61:307-12.
20. Brown R, Francis G. Autoimmune Thyroid Disorders. *Journal of Thyroid Research* 2011; 1-2
21. Sánchez T, Godoy J, García H, Barja S. Niveles de Hormonas Tiroideas en Niños Obesos. *Rev Chil Pediatría.* 2014; 85: 288-297
22. Rudrajit P, Raychaudhuri P, et Al. Prevalence of systemic lupus erythematosus among patients of hypothyroidism in a tertiary care center. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2012; 16: 569-574
23. Tunc R, Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary sjogren síndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (5): 575-577.
24. Robazzi T, Adan L, Pimentel K, et Al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2013; 31: 310-317.
25. Robazzi, Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; Mar-Apr:31(2):310-7
26. Tamayo, Hipotiroidismo en pacientes con enfermedades reumáticas de origen autoinmune. *Reumatología al día.* 2015; vol 10.
27. Morales, Zetina. Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a trastornos reumáticos. *Rev Medicina Interna.* 1997; Vol 8 No. 1 junio.
28. Rivera, Briones. Determinacion de anticuerpos contra hormonas tiroideas en pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en la consulta externa del Hospital Roosevelt. *Rev de Medicina Interna.* 1997; Vol 8 No.1 Junio.
29. Taurog A, Dorris M, Doerge D. Mechanism of Simultaneous Iodination And Coupling Catalyzed by Thyroid Peroxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1996; 330: 24:32.

30. Vanderpump M, Tunbridge M, et Al. The incidence of thyroid disorders in the community a twenty year follow up of Whickham Surver. *Clinical Endocrinology* 1995; 43: 55-68.
31. Hollowell J, Staehling N, et Al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population, National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87: 489-499.

ANEXOS

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INVESTIGACION

Tiroiditis Autoinmune y Enfermedad Reumática

Hospital Roosevelt
Unidad de Reumatología

Guatemala, 2015.

Propósito del proyecto: la Dra. Yadira Lisbeth Mérida Escobedo, médico internista y estudiante de la sub-especialidad de Reumatología, le invita a participar en la investigación “Tiroiditis Autoinmune y Enfermedad Reumática”. Solicitándole su colaboración para la obtención de una muestra de sangre periférica, para realizarle las pruebas tiroideas siguientes; TSH, T3 Libre, T4 Libre, Anticuerpos anti TPO, anticuerpos anti TG, el estudio es totalmente gratuito, teniendo la oportunidad de detectar la alteración de dichas pruebas y si se encontraran alteradas la evaluación por endocrinología y evaluación del tratamiento, además obtener los datos de las manifestaciones clínicas de su enfermedad, registradas en su expediente.

Su participación en este estudio es confidencial, los resultados podrían aparecer en una publicación científica o ser divulgados en una reunión científica pero de una manera anónima. No recibirá ninguna compensación económica por participar en esta investigación. La información obtenida se utilizara únicamente con el fin de investigación sin fines de lucro. A formar parte del estudio el investigador se compromete a no divulgar sus datos personales y hacer de su conocimiento un resumen de los resultados obtenidos. Previo a la autorización del estudio, la Dra Yadira Lisbeth Mérida E. debió de haber contestado satisfactoriamente todas sus preguntas.

Consentimiento

He leído o se me ha leído, toda la información descrita en esta hoja, antes de firmarla. Se me ha brindado la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido contestadas en forma adecuada. Por lo tanto, accedo a participar como sujeto de investigación en este estudio.

Fecha, Nombre, DPI o cédula y firma del sujeto.

Fecha, Nombre, DPI del padre/ madre/ representante legal.

Dra Yadira Lisbeth Mérida Escobedo.

8.2 Instrumento de Recolección de Datos

No. de Registro _____

No. Boleta _____ **Edad:** _____ **Género:** _____

DIAGNOSTICO REUMATOLOGICO: _____

DIAGNOSTICO NO REUMATOLOGICO: _____

Estado civil: _____ Ocupación: _____

Residencia: _____

Escolaridad: _____ Peso: _____

Comorbilidades:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

Sintomatología: _____

Manifestaciones reumáticas:

Criterios para LES

Criterios para A.R

Crterios para Sx S.

Crterios para ES

Crterios para DM

Características	Basales
TSH	
T3LIBRE	
T4LIBRE	
ANTICUERPO ANTIPEROXIDASA TIROIDEA	
ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA	
Recuento glóbulos blancos	
Hb	
FANA	
Anti DNA	
C3	
C4	
VS	
PCR	
FR positivo	
GGT	
TGO	
TGP	
Creatinina	

Glucosa	
SLEDAI (LES)	
DAS 28 (AR)	

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "TIROIDITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD REUMATICA" para pronósticos de consulta académica, sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial