

## Capítulo 1

### Introducción e información general

#### 1- Introducción

La palabra Lupus proviene del latín "lobo", y por la característica corrosiva de la enfermedad se la ha denominado de esa manera a nivel popular desde las primeras presentaciones, ya desde el año 916 se utilizó la palabra lupus para una enfermedad de la piel (1,2).

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una patología autoinmune crónica que afecta a varios órganos. Es compleja la interacción que existe entre los diferentes factores: genéticos, ambientales y hormonales, que conducen a la desregulación del sistema inmunológico, y la degradación de la tolerancia a los propios antígenos, dando como resultado la generación de auto anticuerpos, el proceso inflamatorio y la destrucción de los órganos(3).

El LES puede presentarse en cualquier rango etario, el mayor porcentaje de pacientes inicia a edades desde los 15 a 40 años, con un predominio de mujeres de 9:1. La prevalencia y la incidencia del LES puede variar según el sexo, edad o etnia de la población estudiada(4). La incidencia global varía entre 1-10 casos por 100.000 habitantes/año. En Europa, las tasas van desde los 25 casos por 100.000 habitantes de Irlanda, a los 40 en Francia y 91 en España(5), debido principalmente a las diferencias étnicas poblacionales. En América latina la incidencia y prevalencia está en continuo estudio; la tasa de incidencia global en Argentina(6) es de 6.3 (IC 95%: 4.9 a 7.7)(7) casos por 100 000 personas Brasil es 1/2000 a 1/10.000 habitantes(8)(9). En el Paraguay no se tiene una prevalencia conocida, sin embargo

se puede mencionar que en el año 2018 en los tres centros de mayor complejidad han consultado: 1000 pacientes en el Instituto de Previsión Social(10), aproximadamente 500 pacientes en el Hospital de Clínicas(11) y otros 500 pacientes en el Hospital Nacional(12) que nos da una idea aproximada, pero no real, ya que no se tienen registros nacionales de los pacientes que acuden a la consulta particular y muchos de los pacientes de los hospitales públicos acostumbran acudir cruzadamente a los diferentes centros.

La prevalencia y el número de nuevos casos es 2-3 veces más alta que entre población con ascendencia africana o asiática que entre caucásicos, y las tasas más altas se observan entre nativos norteamericanos y aborígenes australianos. Igualmente, la etnicidad también se asocia a diferencias en la evolución de la patología y las personas con ascendientes africanos, latinas y del oriente, presentan formas más agresivas, con mayor afectación nefrológica y una morbimortalidad alta; y tiende a ser más grave en los hombres y en el lupus pediátrico y de inicio tardío.

Así como otras patologías autoinmunes, en LES parece claro que algún factor ambiental actúa sobre aquellos individuos genéticamente predispuestos y se desarrolla la enfermedad(13).

Recientes hallazgos incluyen la caracterización de Factores genéticos y epigenéticos (14,15) vinculados al LES, así como de efectores celulares, y subconjuntos de células inmunes innatas(3,16) y sus correspondientes anormalidades.

El diagnóstico del LES en la práctica clínica se basa en la conjunción de manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio y/o resultados de biopsias, característicos

de la enfermedad(3). Estas características se agrupan para formar criterios, pero, no son indispensables para establecer el diagnóstico(17); sin embargo, sí lo son para la selección de pacientes de cara a ensayos clínicos o proyectos de investigación.

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio en LES varían desde síntomas y parámetros característicos, que en ocasiones pueden ser diagnósticos, hasta hallazgos inespecíficos comunes a otras enfermedades(18). Además existen marcadores inmunológicos que ayudan en el diagnóstico. El lupus puede afectar a diferentes órganos y es por eso que también la tiroides es un órgano blanco(19). El hipotiroidismo es la afectación más frecuente dentro de las patologías tiroideas(20)

El número de casos registrados de hipotiroidismo en pacientes con LES varía ampliamente en los diferentes estudios, registrándose un promedio de 0,1 a 2%(21)(22). La tiroiditis se ha tratado de clasificar de acuerdo al tiempo de evolución (aguda, subaguda, crónica) o según la etiología(23) (infecciosa, farmacológica, etc.) En este trabajo hablaremos de las Autoinmunes.

La Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETA) constituye la Enfermedad Autoinmune (EAI) más común, afectando entre el 2-5% de la población general, con variación étnica y geográfica(24,25). Diferentes estudios a nivel mundial han evaluado la coexistencia de ETA en personas con LES, encontrando que la ETA y la positividad para anticuerpos tiroideos es mucho más frecuente en las personas con LES comparado con la población general(21).

Sin embargo la existencia de niveles de anticuerpos anti tiroideos en sangre no implica la presencia de enfermedad tiroidea. En Chile Lanús y col encontraron un 43,4% de los casos estudiados presentaron ATPO positivo (35 UI/ml) mayor a lo publicado por otros autores que fluctúan entre 9,8% y 18,8%, sin que los mismos presenten enfermedad tiroidea autoinmune(26).

La Dra. Jaramillo y col refieren que "las patologías tiroideas autoinmunes más frecuentes son la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves-Basedow, que se presentan en un 2 % de la población"(27)(28). Se producen anticuerpos contra tejido tiroideo como la tiroglobulina y la tiroperoxidasa o anticuerpos anti receptores estimuladores, los cuales están presentes en más del 80 % de las personas con esas enfermedades y en 5 a 10 % de la población general, proporción que se incrementa con los años, sin que se conozcan los motivos. Además, se identifica más incidencia con otras enfermedades autoinmunes como los síndromes poliglandulares, las enfermedades inflamatorias intestinales y las del tejido conectivo(29).

Según el anuario estadístico del Paraguay 2015 realizado por la Dirección General de Estadística, Encuestas y Censos según la proyección de la población de 6.755.756 solo 166 personas tenían enfermedades autoinmunes (Lupus, soriasis) y 757 enfermedad reumática, 552 personas con bocio(30), es decir mayor número de casos de trastornos tiroideos que de LES, aunque no contamos con estudios de prevalencia de ambas patologías en el país.

Es por eso que conocer la concentración de anti TPO en los pacientes con LES, así como el nivel de TSH que tienen los mismos será de gran interés e importancia para la ciencia.

## **2 -Objetivos.**

### **Objetivo General:**

Determinar la frecuencia de anticuerpos anti Tiroideos (anti TPO) en sangre en pacientes con LES y su relación con la Actividad de la Enfermedad.

### **Objetivo Específico:**

Determinar la concentración de anticuerpos anti Tiroideos (anti TPO) en sangre en pacientes con LES.

Conocer el porcentaje de pacientes con anti TPO elevados.

Identificar a los pacientes de ETA diagnosticados previos al inicio del estudio y aquellos detectados en el mismo.

Describir el perfil tiroideo (TSH) de los pacientes con LES y relacionar con los niveles de anticuerpo anti tiroideo.

Indagar si niveles altos de anticuerpos anti TPO está relacionado con mayor nivel de actividad lúpica medida por SLEDAI.

## **Capítulo 2. Marco Teórico**

## **Lupus Eritematoso Sistémico**

### **Etiopatogenia**

Tal como sucede con otras enfermedades autoinmunes, es manifiesto que algún factor ambiental actúa en el Lupus Eritematoso Sistémico, en individuos predispuestos genéticamente y que finalmente desarrollan la enfermedad. Se plantea la probabilidad de que este inductor sea por ejemplo alguna clase de microorganismo (por ejemplo virus), pero no hay aún nada demostrado específicamente. Sin embargo, se conoce que factores ambientales(5) o exógenos al sistema inmunológico como la exposición a la luz solar, el tabaco o los estrógenos están asociados al lupus, así como con la gravedad de algunas de sus manifestaciones. Todavía no se sabe bien si estos agentes son realmente factores etiológicos o tienen alguna función en la respuesta final.

Nuevos conocimientos incluyen la caracterización de Factores genéticos, epigenéticos (14) vinculados al LES, así como a efectores celulares. Nuevas observaciones han proporcionado una mejor comprensión de la contribución de factores específicos del tejido y daño asociado, linfocitos T y B, así como como subconjuntos de células inmunes innatas y sus correspondientes anormalidades(31).

Más recientemente, ha quedado claro que el sistema inmune innato a este respecto no solo inicia cascadas de inflamación en el LES(16) que provocan brotes de enfermedades, sino que también continúa alimentando respuestas inmunes adaptativas a lo largo del curso de la enfermedad. Esta es la razón por la cual atacar el sistema inmune nativo ofrece un

medio adicional para tratar el LES. Existen investigaciones que evalúan la eficacia de la terapia con interferón anti-tipo I (IFN) o los moduladores de la señalización del receptor de reconocimiento de patrones (PRR). El Lupus Eritematoso Sistémico se basa en las debilidades genéticas para mantener la tolerancia inmune contra los materiales nucleares y los autoantígenos. Una vez que se ha producido la auto vacunación, la actividad de la enfermedad depende en gran medida del control innato de las respuestas inmunes adaptativas. La naturaleza de partículas nucleares de las nucleoproteínas que a menudo se presentan como nano o micropartículas que contienen adyuvantes inmunes de ácido nucleico implican los mecanismos de la inmunidad antiviral impulsada por IFN- $\alpha$ , un sello distintivo del LES humano. Los nuevos fármacos enfocados en las vías de señalización involucradas o IFN- $\alpha$  directamente pueden interferir más específicamente con la actividad de la enfermedad de LES y el daño de órganos(32).

### **Bases genéticas**

Varios factores genéticos tienen un rol en la patogénesis del LES y es evidente por la alta heredabilidad (43,9%) y el riesgo relativo (5,87%) en parientes de primer grado de personas con LES(31). Aunque la patología puede evolucionar a partir de una deficiencia de un solo gen, como la del componente del complemento 1q (C1q) subcomponente A (C1QA), C1QB, C1QC, la exonucleasa de reparación de tres cepas 1 (TREX1) o la desoxirribonucleasa 1 similar a 3 (DNASE1L3), en la muchos de los casos, la enfermedad es el desenlace de una mezcla de múltiples efectos de variaciones genéticas(14,15).

En la última década, estudios de asociación genética han crecido exponencialmente con la aplicación de técnicas de asociación de genoma ampliado (Genome Wide

Association)(27), el desciframiento del genoma humano (proyecto HAP-MAP) y el desarrollo de estudios colaborativos y consorcios de estudios genéticos que han permitido realizar estudios con gran número de muestras(13). Se ha descrito un gran número de asociaciones génicas, aunque muchas de ellas no han sido replicadas y probablemente, en muchos casos, el efecto real del gen identificado sobre la predisposición a padecer la enfermedad sea casi irrelevante. Las asociaciones genéticas más destacadas son las realizadas con genes de la región HLA (human leukocyte antigen), y específicamente con los que codifican moléculas de clase II como el DRB1\*0301 (DR3), el HLA-DRB1\*1503 y el HLADRB1\* 1501 (DR2)(19) en caucásicos; el DRB1\*1501 en orientales, o el HLA-DRB1\*08 en hispanos. En esta misma región génica, también se encuentran los genes del C4 y C2, cuyas deficiencias se asocian al desarrollo de LES. Fuera de esta región se han reportado asociaciones con otros numerosos genes, que se pueden agrupar en 3 grandes grupos: genes vinculados con el aclaramiento y procesamiento de complejos inmunes (C1q, mannose binding lectin [MBL], genes de la familia del receptor FC de las inmunoglobulinas, FcγR [FcγRI, FcγRII y FcγRIII], PCR o el de la integrina alpha M [ITGAM]), genes vinculados con la señalización TLR/interferón alfa (INFα) (IFF5, STAT4, TREX1, TNFAIP3 y TNIP1, IRAK-MECP2) y genes vinculados con la transducción de la señal inmune en las células T y B (PDCD1, PTPN22, IL-10, TNFSF4, BLK, BANK1, LYN o ETS1)(33).

## **DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN**

El diagnóstico del LES en la consulta se basa en la existencia de expresión clínica y análisis laboratoriales y/o resultados de biopsias, significativos de la enfermedad(18). Estas

características se conglomeran para formar criterios, pero, no son obligatorios para establecer el diagnóstico; sin embargo, sí lo son para la selección de pacientes de cara a ensayos clínicos o proyectos de investigación. Los criterios clasificatorios del ACR de LES datan de 1982(34) y fueron revisados, sin validarse, en 1997(35), cuando se incluyeron los anticuerpos anticardiolipina en el criterio inmunológico, sin concretar títulos ni número de determinaciones positivas y se eliminó la presencia de células LE. Estos criterios han sido útiles durante muchos años, aunque diversos autores han reconocido varias de sus limitaciones, como el excesivo peso de las manifestaciones cutáneas o el hecho de que casos claros de LES, como pacientes con Neurolupus (NL) y patrón serológico compatible, no puedan ser clasificados como tales.

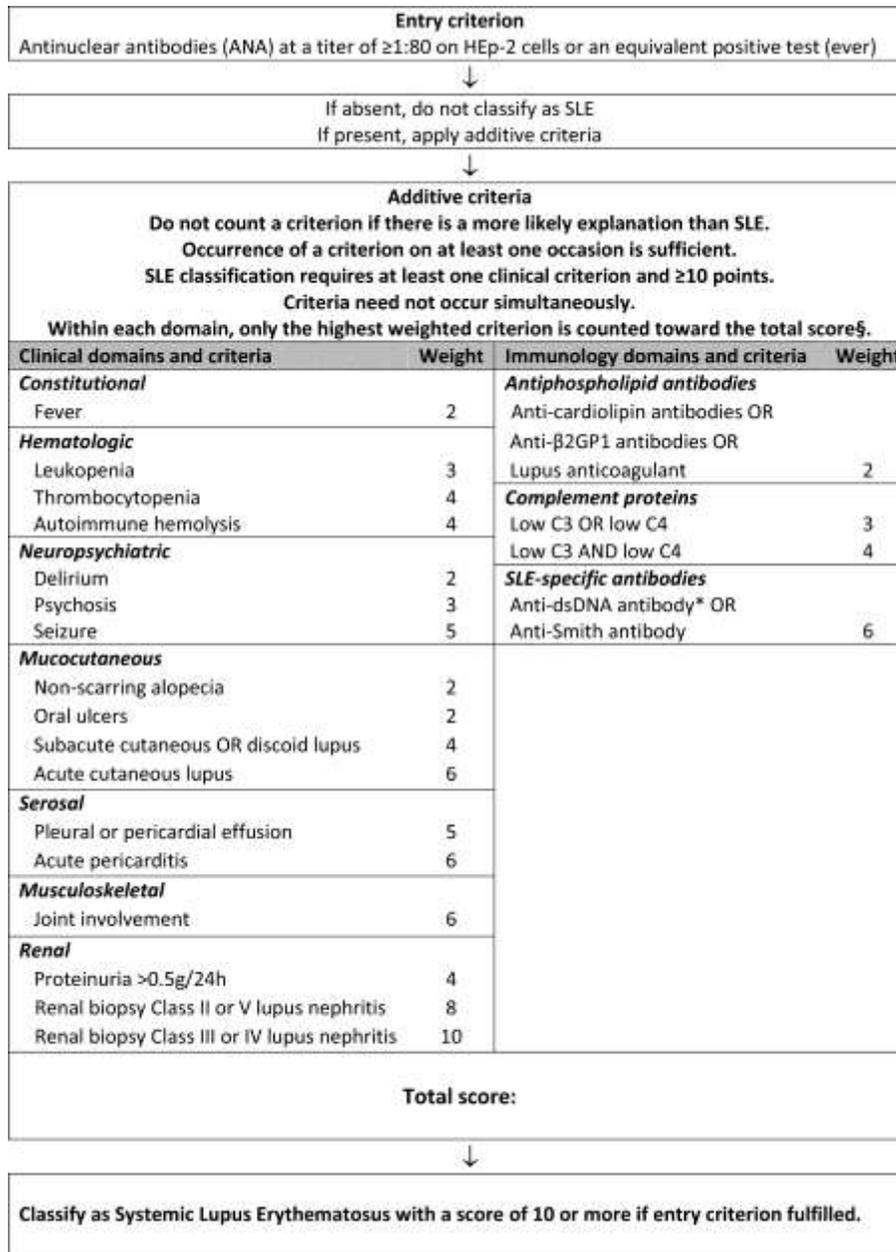
En el año 2012, el grupo de trabajo SLICC(36) ha propuesto unos nuevos criterios clasificatorios que tratan de superar los puntos débiles de los criterios antiguos y mejorar la capacidad de identificación precoz de los pacientes. Estos nuevos criterios exigen la presencia de 4 criterios, debiendo al menos uno de ellos ser clínico y otro inmunológico, o presentar una NL por biopsia junto a ANA positivos o anti-ADN positivos. Su sensibilidad es mayor a la de los criterios ACR, pero la especificidad es levemente inferior.

En este 2019 EULAR / ACR 2019 (37) han modificado los criterios de clasificación para SLE incluyen ANA positivo al menos una vez como criterio de entrada obligatoria; seguido de criterios aditivos ponderados agrupados en 7 dominios clínicos (constitucionales, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutáneos, serosos, musculoesqueléticos, renales) y 3 inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos, proteínas del complemento, anticuerpos

específicos de LES) y ponderados de 2 a 10. Pacientes acumulados se clasifican  $\geq 10$  puntos. En la cohorte de validación, los nuevos criterios tenían una sensibilidad del 96.1% y una especificidad del 93.4%, en comparación con una sensibilidad del 82.8% y una especificidad del 93.4% del ACR 1997 y una sensibilidad del 96.7% y una especificidad del 83.7% de los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012(36).

Incluye diferentes tipos de lupus cutáneo crónico, alopecia no cicatricial, así como un mismo ítem para el exantema malar y la fotosensibilidad. Redefine la artritis y actualiza el criterio neuropsiquiátrico. A nivel renal incluye el cociente proteínas orina/creatinina sin exigir la recogida durante 24 h y permite clasificar de LES a un paciente con glomerulonefritis lúpica y anticuerpos positivos. A nivel analítico se incluye la anemia hemolítica, reduce la cifra de linfopenia y no requiere más de una determinación analítica positiva. Dentro de los criterios inmunológicos se separa en puntos independientes la positividad de cada anticuerpo y se incluyen los anticuerpos anti- $\beta 2$  glucoproteína, el Coombs directo positivo y los valores bajos de complemento.

Los nuevos criterios de Lupus 2019 simplifican relativamente el trabajo del profesional a la hora de identificar y tipificar al paciente como lúpico o no, partiendo de la base que el paciente tenga o no niveles de ANA mayores o iguales a 1/80 positivos, y sumando puntos en cada afectación que presente al momento del examen, y dependiendo del compromiso del paciente bastaría con una o dos manifestaciones para completar el puntaje de 10 con el cual se hace el diagnóstico(37), y no como antiguamente necesitábamos la presencia de cuatro criterios.



Fuente: Aringer M. et al in Arthritis & Rheumatology Vol. 71, No. 9, September 2019, pp 1400–1412 (26).

### Manifestaciones Clínicas y Hallazgos de Laboratorio

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio en el LES varían desde síntomas y parámetros característicos, que en ocasiones pueden ser diagnósticos, hasta hallazgos inespecíficos comunes a otras enfermedades(18).

### **Manifestaciones generales**

Las manifestaciones generales de la enfermedad como fiebre, anorexia, astenia, fatiga y pérdida de peso(18) son debidas al mecanismo inflamatorio del LES como a las complicaciones secundarias al compromiso específico de cada órgano o aparato o sistema. Al principio de la patología son habituales, sean en únicos o asociados a otra clínica más específica, y en personas con lupus de inicio tardío por encima de las 5 décadas.

La fiebre se ha sido hallada como manifestación inicial en el 42 % de los pacientes como una manifestación de la actividad inflamatoria(18). Siempre hay que excluir una infección intercurrente así como la existencia de un brote o actividad de la enfermedad. La pérdida de peso y la anorexia suelen ir ligadas a un estado de actividad de la enfermedad o a una infección que ocasionan malestar general y una menor ingesta de alimentos. La astenia y la fatiga son difíciles de definir. Con el término astenia generalmente se habla de la sensación de cansancio o falta de fuerzas o energías suficientes para el desarrollo de una actividad, que está presente antes de iniciarla y que no se recupera con el reposo. Se define fatiga fácil al cansancio que aparece con pequeños esfuerzos de forma desproporcionada, el cual no está presente al iniciar la actividad, y se recupera con el reposo. Tanto la astenia como la fatiga fácil están presentes en un 80% de los pacientes durante algún momento de la evolución de la enfermedad, pudiendo asociarse a cuadros depresivos o fibromiálgicos. No siempre se

correlacionan con la actividad del LES, son poco específicos y no forman parte de ningún criterio de LES. En muchos pacientes estos síntomas representan la dificultad más disfuncionante así como el principal motivo de consulta, dando una sensación de no curación al paciente. El ejercicio físico regular y una buena información al paciente ayudan a disminuir su intensidad.

### **Manifestaciones cutáneas**

Las lesiones cutáneas en el LES se pueden dividir en 2 grandes grupos: lesiones específicas, que muestran una dermatitis en la interfase (alteraciones en la unión dermo-epidérmica), e inespecíficas, que no asocian dicha dermatitis y que suelen aparecer durante la evolución de la enfermedad.

Las lesiones específicas, a su vez, se dividen en 3 grandes grupos: Lupus eritematoso cutáneo crónico. Engloba lesiones crónicas que tienden a dejar algún tipo de cicatriz cuando curan. La variante más común es el lupus eritematoso discoide(38) (localizado con buen pronóstico, generalizado donde solo un 10% tendrá enfermedad inactiva y palmoplantar). Otras formas menos comunes son el lupus hipertrófico o verrugoso, el lupus tumidus, la paniculitis lobulillar lúpica, el lupus mucoso, la perniosis lúpica y la superposición entre lupus discoide, liquen plano. Ha sido incluido dentro de los nuevos criterios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) de LES, aunque solo entre un 5-10% cumplirá criterios, en general los pacientes con lupus discoide generalizado(39).

Lupus eritematoso cutáneo subagudo. Alrededor de un 50% de los pacientes cumplirá criterios de LES, aunque solo un 10% presentará afectación renal o neurológica.

Se caracteriza por brotes recurrentes, desencadenados por luz solar (21), de lesiones maculopapulosas, eritematosas, que afectan escote, cuello, espalda y dorso de brazo, antebrazo y mano (respetando nudillos). Evoluciona hacia una forma anular o papuloescamosa y cura sin dejar atrofia o cicatriz. En un 70% de los casos asocia anticuerpos anti-Ro y anti-La.

Lupus eritematoso cutáneo agudo. Corresponde al clásico exantema malar, inflamatorio, fotosensible, en alas de mariposa y no cicatricial. En la última clasificación también se incluye el lupus bulloso, la necrosis epidérmica tóxica, el exantema maculopapular y el exantema fotosensible(40). Constituye una manifestación más sin repercusión clínica dentro de pacientes con afectación sistémica. Dentro de las manifestaciones inespecíficas se incluyen: la vasculitis leucocitoclástica, la vasculitis livedoide y las lesiones tipo enfermedad de Degos, la livedo reticularis, el fenómeno de Raynaud y la cutis laxa, entre otras.

La alopecia no cicatricial es frecuente, difusa, de evolución transitoria, reversible y suele aparecer tras una cirugía mayor, infecciones o embarazo. Ha sido incluida como un criterio independiente dentro de la nueva clasificación de LES.

### **Manifestaciones osteomusculares**

La afección osteomuscular es la sintomatología más frecuente del LES. Cualquier zona puede verse afectada: articulaciones, hueso, partes blandas periarticulares y músculos.

Las manifestaciones clínicas articulares varían desde pequeñas artralgias hasta una artritis que puede ser deformante y en ocasiones hasta erosiva. La artritis se diagnostica en un 69-95% de los pacientes con LES. Se presenta en cerca de un 80% de los casos en el momento del diagnóstico y en un 50% de los brotes de actividad. El inicio típico de la artritis lúpica es en forma de poliartritis simétrica, intermitente, a nivel de pequeñas articulaciones, aunque cualquier articulación puede verse afectada. Habitualmente afecta a muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas y rodillas, siendo poco frecuente la artritis en codos, hombros y tobillos. La exploración física muestra dolor, enrojecimiento y tumefacción articular, menor a la presente en la AR, limitación de la movilidad articular y rigidez matinal.

El líquido sinovial suele ser claro, con una viscosidad mayor a la presente en la AR, con menos de 5.000 células en el recuento celular y predominio linfocitario. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y complemento no está recomendada por su escasa utilidad.

Mientras que la mayor parte de los pacientes no desarrolla deformidades, un pequeño porcentaje de estos puede evolucionar hacia una artritis deformante. La artropatía de Jaccoud (22), que puede simular una AR, se debe a una laxitud ligamentosa que ocasiona subluxaciones articulares reducibles. Se diferencia de la AR por la ausencia de erosiones radiológicas.

Se presenta en manos y pies, llegando a afectar a cerca de un 10% de los pacientes. Se asocia a un lupus de larga evolución y al síndrome de Sjögren, no siendo específica del LES, puesto que también está descrita en pacientes con esclerodermia y dermatomiositis.

Ocasionalmente, pacientes con LES pueden presentar una artritis erosiva que cumpliría criterios de AR.

Este cuadro de solapamiento también denominado “rhupus” se observa en cerca de un 2% de los casos, asociándose débilmente a la presencia de anticuerpos anti-CCP.

La afectación periarticular en forma de tendinosis, tenosinovitis o rotura tendinosa también está presente en él LES.

La ecografía de la mano a objetivado la presencia de tenosinovitis, indistinguible a la presente en AR, en un 44% de los pacientes.

La necrosis avascular del hueso u osteonecrosis se describió por primera vez en 1960 en pacientes con LES en tratamiento esteroideo. Desde entonces, otros factores de riesgo como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), la afectación del sistema nervioso central (SNC), la presencia de fenómeno de Raynaud y la vasculitis se han correlacionado específicamente con su aparición en pacientes con LES. La necrosis a vascular afecta a huesos largos, principalmente la cabeza femoral, humeral y platillos tibiales, simétricamente. Al inicio del cuadro, los pacientes presentan un dolor local, mecánico, intermitente, que suele evolucionar hacia un dolor continuo, aunque también se han diagnosticado casos en pacientes asintomáticos que reciben tratamiento crónico esteroideo a dosis altas.

### **Nefropatía lúpica**

La nefropatía lúpica (NL) constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en él LES. Afecta al 30-55% de los pacientes y se presenta al inicio de la enfermedad

en el 10% de los casos en el adulto y en el 30% en edad infantil. Pueden afectarse todos los componentes anatómicos del riñón, si bien destaca el daño glomerular (23).

La afectación renal puede ser secundaria a una glomerulonefritis, a nefritis intersticial, enfermedad tubular, microangiopatía trombótica, vasculitis, aterosclerosis o vasculopatía lúpica. La clasificación de nefropatía lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología y de la Sociedad de Patología Renal considera seis tipos de afectación renal (24).

Las características más comúnmente encontradas en la nefritis lúpica (41) son la proteinuria, presencia de cilindros urinarios, hematuria, piuria, aumento del nivel de creatinina e hipertensión

### **Manifestaciones del aparato respiratorio**

Las manifestaciones respiratorias se presentan en cerca de un 25% de los pacientes con LES. Se clasifican en primarias (debidas a la enfermedad) y secundarias a otras patologías. La afectación parenquimatosa pulmonar primaria es poco frecuente.

Se manifiesta en forma de enfermedad intersticial pulmonar crónica o neumonitis lúpica aguda. La prevalencia de la neumonitis lúpica alcanza un 0-14% de los pacientes, apareciendo en la mitad de los casos al inicio de la enfermedad(42).

Clínicamente se presenta de forma aguda en forma de disnea, fiebre, tos, dolor pleurítico e hipoxemia arterial. La radiología muestra un patrón acinar difuso en lóbulos inferiores, normalmente bilateral y con un derrame pleural acompañante en la mitad de los casos. La importancia del cuadro radica en su alta morbimortalidad. Hasta un 50% de los pacientes

fallece y la mitad de los supervivientes mantendrá infiltrados pulmonares con cronificación de la neumonitis (25).

Las principales causas de afectación parenquimatosa secundaria son el síndrome de distrés respiratorio del adulto, las infecciones, las neoplasias, la toxicidad por fármacos y la sarcoidosis. La realización temprana de una broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia está indicada en pacientes con afectación parenquimatosa, de cara al diagnóstico diferencial entre estas patologías.

La pleuritis, además de ser un criterio de clasificación, es la manifestación pulmonar más común asociada al LES.

Entre un 30 y un 50% de los pacientes desarrollan un derrame pleural durante el curso de la enfermedad. Cursa con dolor pleurítico, en la mayoría de los casos, fiebre, tos y dificultad respiratoria. La toracocentesis y el análisis del líquido pleural permiten realizar el diagnóstico diferencial con infecciones, neoplasias o insuficiencia cardíaca congestiva.

La afectación vascular pulmonar por el LES se divide en enfermedad tromboembólica, asociada a AAF, y no tromboembólica.

Dentro de esta última se incluyen la hemorragia difusa alveolar y la hipertensión arterial pulmonar. El primer caso produce un cuadro de insuficiencia respiratoria crítico que puede tener el desenlace fatal de no lograr una respuesta al tratamiento. La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente en el LES y tiene un curso análogo a la forma primaria. Globalmente, la afectación vascular se desarrolla en menos de un 10% de los pacientes.

El síndrome del pulmón encogido ocasiona una disnea de esfuerzo, que empeora con el supino, y dolor pleurítico. Se debe a una afectación de la musculatura diafragmática con

pérdida progresiva de volumen pulmonar que produce un patrón restrictivo, en ausencia de lesión parenquimatosa, y elevación del diafragma. La radiología simple y las pruebas de función respiratoria permiten su diagnóstico.

### **Manifestaciones cardíacas**

El LES puede afectar a las 3 capas tisulares cardíacas. La pericarditis, además de ser un criterio de clasificación, es la manifestación más frecuente, afecta a un 40% de los enfermos y se acompaña de una pleuritis en el 70% de los casos. Suele ser de intensidad leve-moderada y puede ser la primera manifestación de la enfermedad, por lo que debería descartarse LES ante una pericarditis aguda idiopática(43). La semiología clínica, el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma nos permiten llegar al diagnóstico estando, en caso de riesgo de taponamiento, indicada la realización de pericardiocentesis y el análisis del líquido pericárdico. El miocardio puede afectarse en forma de miocardiopatía o miocarditis lúpica. La miocarditis lúpica se define por la presencia de una taquicardia desproporcionada a la temperatura corporal, cambios en la onda T o ST en el ECG y la presencia de una o más de las siguientes alteraciones: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia sin derrame, ritmo de galope, trastorno del ritmo cardíaco o elevación de enzimas cardíacas. Algunos enfermos desarrollan una miocardiopatía con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca sin datos de miocarditis o actividad de la enfermedad (26).

Se debe descartar que se deba a una miocarditis previa o secundaria al tratamiento con antipalúdicos, los cuales se depositan en el miocardio en forma de espirales de alambre induciendo arritmias, bloqueos cardíacos y miocardiopatía restrictiva o dilatada. La ecocardiografía transesofágica es la prueba más sensible para analizar la afectación

endocárdica, cuya forma más clásica es la denominada endocarditis de Libman-Sacks(44), que produce verrugas fibroinflamatorias. Las válvulas más afectadas son la mitral y la aórtica, predominando, desde el punto de vista clínico, la insuficiencia valvular sobre la estenosis. Se pueden producir fenómenos cardioembólicos y predisponen para la sobreinfección valvular.

### **Manifestaciones neuropsiquiátricas**

Las manifestaciones neuropsiquiátricas(18) del LES incluyen síndromes neurológicos por afectación del SNC, periférico y autónomo, y cuadros psiquiátricos.

En 1999, un comité multidisciplinar de consenso del American College of Rheumatology (ACR) incluyó 19 síndromes neuropsiquiátricos dentro de los criterios de LES, así como los métodos de valoración más indicados, las causas a excluir y los posibles factores contribuyentes.

El comité de consenso incluyó 5 cuadros psiquiátricos dentro de los criterios de LES: la disfunción cognitiva, el delirio, la ansiedad, las alteraciones del estado de ánimo y la psicosis.

Globalmente afectan a un 17-75% de los pacientes y varían en cuanto a etiología, forma y momento de presentación. Los principales factores asociados a su aparición son la fisiopatología de la enfermedad, el uso de esteroides y los diversos estresores psicosociales relacionados con la cronicidad del LES. La ausencia de test diagnósticos sensibles y específicos hace que el diagnóstico requiera la realización de pruebas de imagen, test psiquiátricos y psicológicos, análisis inmunológicos y una valoración multidisciplinar en presencia de actividad de la enfermedad(45). Diversos anticuerpos, principalmente

anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-P ribosomal, antiantígeno reactivo cerebral, anti-N metil D aspartato y anticélulas endoteliales se han correlacionado con el desarrollo de la clínica, aunque su papel en la patogénesis de las manifestaciones está en investigación.

La afectación neurológica(46) puede causar alteraciones focales, difusas o una combinación de ambas siendo los signos y síntomas desde leves y transitorios hasta graves y potencialmente mortales. La enfermedad cerebrovascular (isquémica o hemorrágica) ocurre en cerca de un 15% de los pacientes y su incidencia en adultos jóvenes es 10 veces superior a la de la población normal debido a la arteriosclerosis acelerada asociada al LES. Otras manifestaciones del SNC son: la enfermedad desmielinizante, la cefalea, las convulsiones, los trastornos del movimiento, la meningitis aséptica, las neuropatías craneales y la mielopatía. La afectación del sistema nervioso periférico en forma de polineuropatía, mononeuritis múltiple, síndrome de Guillain-Barré o disfunción autonómica es poco frecuente.

### **Manifestaciones hematológicas**

Son frecuentes y afectan a las 3 series, así como al sistema de coagulación y fibrinolítico y varias de ellas son criterios clasificatorios del LES. La anemia es la alteración más frecuente y afecta a un 57-78% de los pacientes. La más característica es la forma hemolítica, pero la más frecuente es la secundaria a trastorno inflamatorio crónico. Adicionalmente puede ser debida a insuficiencia renal, ferropenia, fármacos, infección, hiperesplenismo, mielofibrosis, mielodisplasia o aplasia medular. La leucopenia y la linfopenia son frecuentes en el LES, no así la granulocitopenia o la agranulocitosis, y se

asocian habitualmente a enfermedad activa. La plaquetopenia en el LES puede estar producida por autoanticuerpos antiplaquetarios o dirigidos frente a los receptores de la trombopoyetina en los megacariocitos, asociada a anemia hemolítica microangiopática o a un síndrome antifosfolípido secundario o debida a toxicidad por fármacos. La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) puede ser la primera manifestación del LES, ya que entre un 6 y un 15% de pacientes con PTI aislada desarrollan años después un LES, por lo que en este tipo de pacientes la presencia de un test de ANA positivo obliga a realizar seguimiento de estos pacientes. La asociación de una trombocitopenia autoinmune y una anemia hemolítica autoinmune se denomina síndrome de Evans y es típica y casi exclusiva del LES. Las complicaciones hemorrágicas de la trombopenia no son esperables mientras la cifra de plaquetas no baje de las 30.000 (29).

Las adenopatías se suelen detectar al inicio de la enfermedad o asociadas a brotes de actividad y afectan al 50% de las manifestaciones del aparato digestivo se observan en el 2-30% de los pacientes, aunque síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas o vómitos se pueden ver hasta en el 50% de los casos(47).

Las úlceras orales constituyen uno de los criterios de la enfermedad y afectan a un 20% de los pacientes. Pueden ser eritematosas, discoides o úlceras dolorosas. Las lesiones eritematosas son indoloras, planas y se localizan en el paladar duro mientras que las discoides suelen ser levemente dolorosas y duras a la palpación, localizándose en la mucosa. A nivel faríngeo y gastroesofágico, las manifestaciones más comunes son la disfagia, el reflujo gastroesofágico y las úlceras.

El dolor abdominal, en un paciente con LES, puede ser debido a la propia enfermedad, secundario a efectos adversos del tratamiento o por causas no relacionadas con él LES y se presenta entre un 8 y un 37% de los pacientes. El diagnóstico diferencial exige, en ocasiones, la realización de pruebas invasivas como laparotomías exploradoras junto a pruebas de imagen y análisis clínicos. Las causas más graves son la vasculitis intestinal de pequeño vaso y la trombosis intestinal.

Clínicamente puede presentarse como una hemorragia gastrointestinal, ascitis o como un abdomen agudo secundario a isquemia e infarto con perforación posterior. La ascitis también puede ser debida a una inflamación del peritoneo o secundaria a un síndrome nefrótico o pericarditis constrictiva pudiendo, en ocasiones, tanto el tratamiento inmunosupresor como el esteroideo, enmascarar los síntomas. Otras manifestaciones intestinales son la seudoobstrucción intestinal, los cuadros de malabsorción o las enteropatías pierden proteínas y la colitis lúpica.

El aumento de tamaño del hígado y el bazo con aumento de las enzimas hepáticas es relativamente común en el lupus y generalmente es reversible. De forma más infrecuente se han descrito casos de hepatitis y pancreatitis autoinmune secundarias al LES, así como casos de síndrome de Budd-Chiari en pacientes con síndrome antifosfolípido secundario(48).

### **Hallazgos inmunológicos**

Las pruebas de laboratorio más características del LES son las inmunológicas. La presencia de ANA detectados por técnicas de inmunofluorescencia es el test más

representativo y su negatividad prácticamente descarta el diagnóstico de LES (31). El test de ANA puede presentar diversos patrones de inmunofluorescencia, el patrón homogéneo es el más específico de LES y el moteado el más frecuente. Adicionalmente se pueden detectar diversos autoanticuerpos anti diversos antígenos específicos (32).

Los anticuerpos anti ADN de doble cadena que se observan en un 70% de los pacientes son muy específicos, se asocian a la presencia de nefritis y sus títulos se correlacionan con la actividad de la enfermedad, por lo que se utilizan para monitorizarla.

También se pueden determinar diversos anticuerpos frente a determinantes antigénicos de distintas ribonucleoproteínas de localización nuclear como los anticuerpos anti Sm, totalmente específicos del LES pero únicamente presentes en un 30% de los casos, los anti-SSa, que se asocian a lesiones de lupus cutáneo subagudo, los anti-SSb o los anti-U1RNP, todos ellos presentes entre un 15 y un 25% de los pacientes.

Se han descrito otros muchos tipos de anticuerpos frente a otras estructuras moleculares o celulares como ser anticuerpos antiproteína P ribosomal, asociados por algunos autores a manifestaciones neuropsiquiátricas, anticuerpos anti Ku, antineuronales, anti Ciq, antinucleosomas, antihistonas, específicos del lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos o anti célula endotelial , pero todos menos prevalentes y relevantes que los anteriormente citados. Finalmente, un grupo de auto anticuerpos son los llamados Anticuerpos antifosfolípido (AAF) (anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti- $\beta$ 2 glucoproteína y el llamado anticoagulante lúpico y que se detecta mediante pruebas

coagulométricas). Estos anticuerpos se asocian a la presencia de un síndrome antifosfolípido secundario y su descripción más detallada se abordará en el capítulo correspondiente.

### **Marcadores Inmunológicos y Anticuerpos del Lupus**

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) se caracterizan por la formación de autoanticuerpos que pueden detectarse mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), inmunoblotting (IB), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) u otros enzimoimmunoanálisis (EIA).

Los factores reumatoides (FR) reconocen epítopes localizados en el fragmento Fc de la inmunoglobulina (Ig) G. Suelen ser de clase IgM (FR-IgM) y se detectan por nefelometría o ELISA en un 70-90% de los pacientes con artritis reumatoide (AR) grave, aunque en las unidades de asistencia primaria la sensibilidad es menor (20-36%).

### **ANTICUERPOS ANTINUCLEARES**

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son anticuerpos dirigidos contra autoantígenos localizados en los núcleos celulares. Pueden clasificarse de acuerdo con la estructura reconocida o las enfermedades asociadas. La mayoría de los ANA (33) y de los anticuerpos anticitoplasmáticos se detectan conjuntamente mediante IFI sobre células epiteliales humanas de carcinoma laríngeo (HEp-2). Los falsos negativos son poco frecuentes (< 1%), por lo que no están justificadas otras técnicas en sueros negativos. Son significativos los títulos superiores a 1:40 en adultos y a 1:20 en niños. La detección de ANA no es útil en pacientes sin signos o síntomas de ERAS. En otras enfermedades y en el 30%

de los individuos sanos pueden aparecer títulos bajos y el porcentaje aumenta con la edad. Los ANA son positivos en lupus eritematoso sistémico (LES) (sensibilidad 100%, especificidad 86%, VPP 12-49% (49)).

Anticuerpos antinucleosomas y anticromatina reaccionan con los complejos ADN-histona nativos, formados por series de nucleosomas. Se detectan hasta en un 70% de pacientes con LES, asociados a nefritis, y en otras ERAS.

### **Anticuerpos anti-ADN**

Los anticuerpos anti-ADN nativo reconocen epítopes comunes en los grupos fosfatodesoxirribosa del ADN bicatenario y monocatenario. Las técnicas más sensibles son el radioinmunoanálisis (RIA) con polietilenglicol, que detecta anticuerpos de alta avidéz, y el ELISA, que detecta los de alta y baja avidéz (sensibilidad 70% y especificidad 84% en LES). Las técnicas más específicas para detectar los anticuerpos anti-ADN nativo son el RIA clásico (prueba de Farr) y la IFI sobre hemoflagelados, *Crithidia luciliae*, que permite identificar los anticuerpos por su unión al ADN nativo del quinetoplasto (sensibilidad 62% y especificidad 99% en LES). Los anticuerpos anti-ADN nativo de alta avidéz se consideran patognomónicos de LES. Se detectan en el 60-70% de los casos y hasta en un 90% con enfermedad activa. Se han relacionado con nefropatía y manifestaciones del sistema nervioso central. Pueden aparecer o aumentar antes de las exacerbaciones, pero pueden verse concentraciones altas o bajas (3).

### **Anticuerpos antihistonas**

Pueden reaccionar con las fracciones aisladas (H1, H2A, H2B, H3 y H4), con el complejo ADN-histona (fenómeno LE) o con el octámero formado por los dímeros H2A-H2B y H3-H4. Son característicos del lupus inducido por fármacos, en particular por procainamida (anti-H1 y H2A-H2B), hidralazina (anti-H3-H4) e isoniazida. Se detectan mediante IB o ELISA en más de la mitad de los pacientes con LES sin correlación clínica (anti-H1 y H2A-H2B), en AR, AIJ y otras ERAS, y en individuos sanos.

### **Anticuerpos anti-Scl 70**

Los anticuerpos anti-Scl 70 reaccionan con la enzima ADN-topoisomerasa 1. Son específicos de la ES y se detectan por ELISA hasta en un 70% en las formas difusas y un 10-15% en las limitadas. Se asocian significativamente con enfermedad intersticial pulmonar, isquemia digital, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca grave y manifestaciones neurológicas. Pueden detectarse en algunos pacientes con LES, relacionados con hipertensión pulmonar y nefropatía. Los anticuerpos anti topoisomerasa II- $\alpha$ , identificados en fibrosis pulmonar idiopática, se detectan en el 22% de los pacientes con LES.

### **Anticuerpos anticentrómero**

Reconocen proteínas laminares del quineto core cromosómico (CENP), sobre todo la proteína centromérica B (19 kD). Se detectan mediante IFI, IB o ELISA en ES limitada (70-85%), ES difusa (10-30%) y en otras ERAS (< 5%).

### **Anticuerpos frente a otras proteínas no histonas asociadas al ADN**

Los anticuerpos antiláminas se detectan en algunos pacientes con hepatopatías autoinmunes, LES o esclerodermia lineal. Los anticuerpos anti-HMG (high-mobility group) aparecen en LES (30%), SS, AR y AIJ. Los anticuerpos anti-HMG 17 se asocian a nefropatía y mayor actividad clínica del LES. Los ANA de 14 kD o NA14 pueden ser útiles para diferenciar el SS primario (14%) del secundario y otras ERAS (< 5%). Los anticuerpos anti-Ku (Ki/SL) se detectan en el 10-20% de los pacientes con LES, ES limitada o PM. En la ES, los anticuerpos anti-p53 se relacionan con mayor duración de la enfermedad y menos fibrosis cutánea y pulmonar y los anti-ATF (activating transcription factor).

### **Anticuerpos anti-Sm y anti-U1RNP**

Reaccionan con partículas ribonucleicas, proteicas nucleares de pequeño tamaño (snRNP). Los anticuerpos anti-Sm precipitan varios tipos de ARN (U1, U4, U5 y U6-RNA) y reconocen los polipéptidos BB' (28/29 kD) y D (14 kD). Los anticuerpos anti-U1RNP precipitan U1-RNA y reaccionan con el polipéptido de 70 kD de la matriz nuclear y con las proteínas A (33 kD) y C (22 kD) U1snRNP. Suelen detectarse, como el resto de los ENA (extractable nuclear antigens), por ELISA o EIA. Los anticuerpos anti-Sm son específicos de LES, especialmente frente al polipéptido D. La frecuencia es variable, entre el 5 y el 60%. Son menos frecuentes en caucásicos que en asiáticos y afroamericanos.

Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB Reconocen complejos ribonucleoproteicos de pequeño tamaño nucleares o citoplasmáticos (scRNP). Los anticuerpos anti-Ro precipitan varios ARN humanos (hY 1-5) y reconocen isoformas de 2 proteínas, de 52 y 60 kD. Los anticuerpos anti-Ro60 suelen detectarse por ELISA en SS primario (60-70%), LES (30-40%) y otras ERAS. Son característicos del lupus neonatal, del lupus cutáneo subagudo, del lupus ANA-negativo y del lupus asociado a déficit congénito de complemento. En LES se asocian con lesiones cutáneas fotosensibles, trombocitopenia, FR, manifestaciones pulmonares, arritmias, vasculitis cutánea y SS secundario. En el SS primario se relacionan con manifestaciones extraglandulares, citopenias, FR, crioglobulinemia y disminución de complemento. Los anticuerpos anti-Ro52 se detectan por EIA o IB. Son más frecuentes en SS que en LES o en Lupus cutáneo subagudo(34).

### **Otros anticuerpos antirribonucleoproteínas**

Entre un 20 y un 40% de los pacientes diagnosticados de AR, LES o EMTC presentan anticuerpos anti-RNA 33, que reaccionan con una proteína del espliceosoma ligada al RNP heteronuclear (hnRNP-A2). Se detectan anticuerpos anti-U11/U12RNP en ES (3%), asociados a manifestaciones gastrointestinales y fibrosis pulmonar.

Anticuerpos antisintetasas y otros anticuerpos específicos de miositis Los anticuerpos antisintetasas más frecuentes son los dirigidos frente a la enzima histidil-t-RNA sintetasa de 50 kD (Jo1). Son específicos de PM y se detectan en el 20-30% de los pacientes. Los demás anticuerpos anti-sintetasas aparecen en menos de un 5% de pacientes (PL-

7/treonil-tRNA, PL-12/alanil-tRNA, EJ/glicil-tR-NA, OJ/isoleucil-tRNA, JS, KS, ZO, YRS). Se asocian con enfermedad intersticial pulmonar, artritis, fR, SS y anti-cuerpos anti-Ro52. Los anticuerpos frente a la proteína CADM (cancer as-sociated dermatomyositis)-140 reconocen la proteína 1 del dominio C de la helicasa ARN codificada por el gen 5 aso-ciado a la diferenciación del melanoma (MDA5). Estos anticuerpos se detectan en pacientes con Diabetes Mellitus 7-30% (3).

## **Disfunción Tiroidea**

La disfunción tiroidea se encuentra entre los desórdenes más comunes del sistema endocrino con un impacto sustancial debido a su alta prevalencia a nivel mundial y su relación con altas tasas de morbilidad, por ello se convierten en un tema de gran relevancia para el área de la salud (35).

Los desórdenes de la tiroides pueden ser categorizados en dos grupos generales, aquellos relacionados con la producción de hormonas tiroideas, tales como, hipotiroidismo e hipertiroidismo y aquellos con compromiso estructural, como el bocio y las neoplasias, siendo las relacionadas con la producción hormonal las más representativas estadísticamente(50).

El hipotiroidismo, es una condición en la cual la glándula tiroides no puede producir la suficiente cantidad de hormonas tiroideas necesarias para cumplir con el requerimiento tisular(51). Esta patología se ubica como el desorden más común de la tiroides y como una de las principales alteraciones endocrinas(27), por lo que es encontrada comúnmente en la

práctica clínica. La prevalencia del hipotiroidismo varía ampliamente entre los diferentes estudios, reportándose un promedio de 0,1 a 2%.

El hipertiroidismo es un término específico que hace referencia al incremento sostenido de las hormonas tiroideas debido a un aumento en la biosíntesis y secreción por la glándula tiroides que desencadena un estado de hipermetabolismo; esta entidad debe ser diferenciada de la tirotoxicosis, la cual se define como el exceso de hormonas tiroideas circulantes, sea tiroxina (T4), triyodotironina (T3) o ambas; es por tanto que el hipertiroidismo es un estado de tirotoxicosis, pero no siempre es el factor causal de ést(52).

Entre las principales causas de hiperfunción de la glándula tiroides se puede encontrar la enfermedad de Graves Basedow (EG), causal del 60-80% de los hipertiroidismos, de igual manera, el bocio multinodular tóxico, los adenomas, el cáncer, entre otros.

La presentación clínica de la tirotoxicosis es amplia y varía de asintomática o subclínica a una tormenta tiroidea que compromete seriamente la vida del paciente(50).

La tiroiditis es un grupo heterogéneo de padecimientos tiroideos, que tienen en común la inflamación, pero difieren en la etiología, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.

Son de naturaleza benigna, unos se autolimitan y no dejan secuelas, otros desarrollan disfunción tiroidea, la cual puede ser transitoria o definitiva. Algunos no son comunes, otros

como las de naturaleza autoinmune son muy frecuentes y constituyen la causa más común de hipotiroidismo primario no congénito.

La tiroiditis se ha tratado de clasificar de acuerdo al tiempo de evolución (aguda, subaguda, crónica) o según la etiología (infecciosa, farmacológica, etc.).

En este trabajo hablaremos solo de las Autoinmunes.

## **Enfermedades Tiroideas Autoinmunes**

### **Enfermedad de Graves Basedow**

Como ya se mencionó anteriormente, es la causa más frecuente de la elevación de hormonas tiroideas(53). Ésta es una patología de carácter autoinmune en la cual se presenta una sobre estimulación de la glándula tiroides por parte de anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (Hormona estimulante de la tiroides) que mimetizan la acción de dicha hormona, de igual manera los anticuerpos circulantes impiden una retroalimentación negativa adecuada, todo esto conlleva al cuadro clínico que caracteriza dicha enfermedad. Los individuos con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (hipertiroidismo, anemia perniciosa, miastenia gravis, entre otras) presentan mayor riesgo de desarrollar una EG.

Entre las enfermedades autoinmunes órgano-específicas más frecuentes están la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad de Graves-Basedow, la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa y la cirrosis biliar primaria. Las relacionadas con las glándulas exocrinas son las más comunes, como las tiroidopatías.

## **Enfermedad Tiroidea Autoinmune**

La ETA constituye la Enfermedad Autoinmune (EAI) más común, afectando entre el 2-5% de la población general, con variación étnica y geográfica(54).

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. LES generalmente afecta más a las mujeres. (43,44).

Las enfermedades tiroideas autoinmunes más comunes son la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves-Basedow, que afectan a 2 % de la población. Se basan en la producción de anticuerpos contra componentes de la glándula tiroidea como la tiroglobulina y la tiroperoxidasa o contra receptores estimuladores, los cuales están presentes hasta en 80 % de los pacientes con esas enfermedades y en 5 a 10 % de la población general, proporción que se incrementa con la edad sin que se conozcan los motivos. Además, se identifica una mayor incidencia con otros padecimientos autoinmunes como los síndromes poliglandulares, las enfermedades inflamatorias intestinales y las del tejido conectivo.

## **Fisiopatogenia de la Enfermedad Tiroidea**

Tanto en las enfermedades tiroideas autoinmunes como en algunas enfermedades del tejido conectivo, se han observado factores no genéticos y genéticos.

Entre los factores no genéticos, el estrés, la contaminación y las infecciones han demostrado ser desencadenantes de las enfermedades autoinmunes. La infección por *Yersinia enterocolitica* está relacionada con la tiroiditis de Hashimoto y las espondiloartropatías, al parecer por el modelo de mimetismo molecular. Entre los genéticos, hay una mayor prevalencia del antígeno leucocitario humano clase II en ambos grupos de enfermedades: el HLA-DR (en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y artritis psoriásica o espondilitis anquilosante) (28) y, con menor frecuencia, HLA-DQA1\*0301, HLA-DQB1\*0401 y HLADRB1\* 0405, los cuales se han relacionado con artritis reumatoide y enfermedades tiroideas autoinmunes; el HLA-DR15 puede estar implicado en los pacientes con esclerodermia y tiroiditis de Hashimoto (56).

Otro factor genético involucrado en las enfermedades tiroideas autoinmunes, enfermedades del tejido conectivo, espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide es la presencia de polimorfismos del gen CTLA-4 (que aparentemente predispone a dichos padecimientos)(48) y polimorfismos del gen PTPN22 (el cual expresa la enzima tirosina-fosfatasa, encargada de regular los linfocitos T, relacionados con la susceptibilidad a la autoinmunidad).(49,50)

También se ha informado variaciones en el gen de la interleucina 10 (la cual regula la respuesta inmunológica), la interleucina 12B y el receptor de la interleucina 2 en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide; así como polimorfismos del gen que codifica el receptor de quimiocina 6 (CCR6), tanto en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow como en pacientes con artritis reumatoide.

## **Tiroiditis de Hashimoto**

La tiroiditis de Hashimoto generalmente presenta un componente familiar y tiene mayor incidencia en el sexo femenino; también es llamada tiroiditis linfocítica crónica y en algunos países es considerada la enfermedad tiroidea más común(57). A la exploración física se identifica crecimiento homogéneo de la glándula tiroidea, sin embargo, en algunos pacientes hay crecimiento asimétrico de un lóbulo. Su evolución tiende al hipotiroidismo, ya sea subclínico o sintomático. En etapas iniciales, por la destrucción glandular se puede presentar un cuadro de tirotoxicosis transitoria. La fisiopatología de la enfermedad se basa en autoanticuerpos antiperoxidasas y antitiroglobulina, los cuales llevan a hipofunción y destrucción de la glándula(56).

En cuanto a la relación de la tiroiditis de Hashimoto con otros padecimientos autoinmunes, en 170 pacientes Biró et al observaron lupus eritematoso sistémico en 6.9 %, artritis reumatoide en 3.5 %, esclerosis sistémica progresiva en 2.4 %, enfermedad mixta del tejido conectivo en 20 %, síndrome de Sjögren en 16.5 % y dermatomiositis-polimiositis en 1.8 %.23

## **Enfermedad de Graves-Basedow**

Esta enfermedad provoca la producción y liberación acelerada de la hormona tiroidea, es más frecuente en las mujeres (8:1) y en la edad reproductiva. Suele acompañarse de manifestaciones extraglandulares como exoftalmopatía o dermatopatía infiltrativa. En su génesis están involucrados factores ligados al antígeno de histocompatibilidad B8 y DR3. Los mecanismos fisiopatológicos se basan en autoanticuerpos que se unen al receptor de la

hormona estimulante de la tiroides en las membranas celulares de la glándula, estimulándola y originando hiperfunción de la misma.

### **Fisiopatología de la Enfermedad de Graves Basedow**

Es un proceso caracterizado por destrucción tisular, que requiere la interrelación de factores genéticos y ambientales.

La ruptura de la inmunotolerancia puede ocurrir por varios mecanismos, por ejemplo, eliminación de las células autoreactivas, defectos en la tolerancia periférica y expresión de las moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad sobre las CPA (células presentadoras de antígenos) “no profesionales”. Existe evidencia de que el tirocito puede actuar per se como una CPA “no profesional”, presentar los antígenos a las células T y desencadenar la enfermedad, de la que hay dos variantes: la atrófica, relacionada con HLA-DR3, y la bociógena, vinculada con HLA-DR5. Se ha demostrado asociación con genes no relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad, como el CTLA-4, el cual es uno de los más importantes reguladores negativos en enfermedades autoinmunes, y otros, como el ZFAT (Zinkfinger), el de la tiroglobulina y el PTNP22.

Los factores ambientales identificados son: ingestión excesiva de yodo, pues al incrementarse la iodación de la tiroglobulina, aumenta la antigenicidad; la deficiencia de selenio, porque al disminuir la actividad del selenio proteínas, incluyendo las peroxidasas, se dispara el nivel de peróxidos, lo que favorece la inflamación; por último, el tabaquismo y ciertos fármacos(54).

## **Cuadro clínico de la Enfermedad de Graves Basedow**

En la etapa asintomática, la función tiroidea es normal, la única evidencia de enfermedad son marcadores inmunológicos como los anticuerpos antitiroideos positivos (Ac+). Amén lo anterior, existen tres situaciones clínicas cuya presencia permite sospechar de la patología: primero, el desarrollo de hipotiroidismo con la administración de yodo y otros fármacos, al exacerbar defectos subclínicos del metabolismo yódico que remiten con la suspensión del fármaco; segundo, alteraciones reproductivas (abortos, parto prematuro, muerte fetal y preeclampsia); tercero, cromosomopatías o enfermedades autoinmunes endocrinas o no. En estos casos, la determinación de anticuerpos antitiroideos está indicada para hacer el diagnóstico.

En la segunda etapa, el bocio es la primera evidencia clínica. En la mayor parte de los casos el crecimiento de la glándula es difuso y discreto: se descubre en forma accidental; en ocasiones, empero, adquiere grandes dimensiones e incluso puede producir dolor y manifestaciones de obstrucción de estructuras vecinas (disfagia, disnea); la consistencia es ahulada, puede presentar lobulaciones o nódulos de distinta densidad, que deberán evaluarse para descartar neoplasia maligna.

Mediante las pruebas de función tiroidea se identifican dos fases: la primera, un hipotiroidismo subclínico caracterizado por elevación de TSH y niveles normales de hormonas tiroideas circulantes; su duración puede variar de unos cuantos meses hasta varios años; la segunda, un hipotiroidismo clínico que aparece conforme se reduce la reserva

tiroidea, esta etapa se confirma por la disminución de los niveles circulantes de las hormonas tiroideas.

Las manifestaciones de hipotiroidismo pueden presentarse desde el inicio en el 20% de los casos y, por lo regular, es irreversible; sin embargo, 20% remite por disminución de los niveles de los anticuerpos bloqueadores.

Por otro lado, la asociación con enfermedad de Graves puede dar lugar a la oftalmopatía eutiroides (orbitopatía, bocio eutiroides con TSH elevada), o bien a hashitoxicosis (hipertiroidismo, anticuerpos antitiroideos positivos y un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo ante exposición a drogas antitiroideas, cirugía o <sup>131</sup>I. Otro cuadro posible es el de pacientes con hipertiroidismo que de pronto desarrollan hipotiroidismo, suponiéndose que es por predominio de los anticuerpos bloqueadores o citotóxicos sobre los estimulantes (53).

### **Diagnóstico de Hipotiroidismo**

a) Definitivo. Bocio difuso, hipotiroidismo clínico o subclínico, anticuerpos antiperoxidasas positivos (AcTPO+).

b) Probable. Hipotiroidismo no congénito, AcTPO+, o bien AcTPO+ sin disfunción tiroidea, con patrón ecosonográfico hipoeogénico y heterogéneo de la glándula tiroidea.

La determinación de AcTPO y antitiroglobulina es la prueba diagnóstica más útil, sobre todo con la utilización de ensayos inmunométricos más específicos.

## **Trastornos Tiroideos en el Paraguay**

No existe un registro nacional sobre prevalencia de trastornos tiroideos en el Paraguay, existen algunas investigaciones aisladas que aportan algo de luz en el tema.

Jara y colaboradores en el año 2000 realizaron un estudio utilizando la ecografía para determinar el tamaño y las características de la glándula tiroides; fueron examinados 1034 escolares de ambos sexos de 13 distritos del Paraguay, los cuales tenían antecedentes de bajo consumo de sal yodada con valores de yoduria por debajo de 50  $\mu\text{g/L}$ . Encontraron que el 82.9% del volumen tiroideo de los alumnos resultó dentro de los límites normales, detectaron un volumen tiroideo aumentado en el 17.1% de los niños según la edad y sexo y en 22% según la superficie corporal. El 53% de los distritos presentaron medias urinarias de yodo por encima de 200  $\mu\text{g/dL}$  con un promedio de 301.3  $\mu\text{g/dL}$ . El 40% de los distritos presentaron yodurias óptimas (entre 100 y 199  $\mu\text{g/dL}$ ) con una media de 145  $\mu\text{g/dL}$ (58).

En el año 2012 Vera y colaboradores publicaron un trabajo realizado en el Hospital Nacional (Itaiguá) entre diciembre 2010 a mayo 2011, obteniendo datos demográficos de los pacientes y estimaron las patologías asociadas a partir de las alteraciones laboratoriales de los valores del TSH (hormona estimulante de la tiroides), T3 y la FT4. Revisaron 312 historias clínicas en las cuales finalmente encontraron que la alteración de las hormonas tiroideas se registró en 34% de la población en estudio, mayoritariamente en mujeres en un 81% y la patología asociada de mayor relevancia fue el hipotiroidismo primario(59).

Ascurra y colaboradores publicaron en el 2011 un estudio de prevalencia de hipotiroidismo congénito en el Paraguay; recolectaron 53.360 muestras de sangre obtenidas por punción del talón y recogidas en papel de filtro, de octubre de 1999 a febrero del 2007, en 76 sitios distribuidos en 14 de las 18 regiones sanitarias del Paraguay. Obtuvieron El 0,08% (40/52.526) positivas y se confirmó Hipotiroidismo Congénito en 35 casos, incidencia de 1 por cada 1.501 recién nacidos, con una razón de 6:1 para el sexo femenino: masculino; siendo la incidencia de hipotiroidismo congénito es la más alta reportada para Latinoamérica.(60)

Queda claro que falta realizar investigaciones en el Paraguay de tal manera a conocer la incidencia y prevalencia de los trastornos tiroideos, así como de otras patologías.

## **Lupus y Tiroides**

La glándula tiroides es de gran importancia para casi todos los órganos y tejidos humanos porque produce hormona tiroidea. Además, la disfunción tiroidea es una de las enfermedades endocrinas más comunes, que se encuentra con mayor frecuencia en las mujeres. Dado que el Lupus Eritematoso Sistémico y la disfunción tiroidea son más frecuentes en las mujeres, varios estudios han encontrado la coexistencia de una relación entre ellas(61,62). En los últimos años muchos estudios han indicado que la prevalencia de disfunción tiroidea es mayor en pacientes con LES que en la población general(24) en general en mujeres. Y los datos de los estudios sugieren fuertemente que las pacientes con LES deben someterse a seguimiento periódico(25) de la función tiroidea y tratamientos apropiados cuando sea necesario.

En Israel Mader y colaboradores estudiaron a setenta y siete pacientes que cumplieron con los criterios de clasificación del American College of Rheumatology para LES y los compararon con cincuenta y dos individuos del grupo control. Recolectaron datos demográficos, clínicos y de actividad de la enfermedad de LES (SLEDAI) de todos los pacientes. Se analizaron los sueros de todos los participantes para determinar la tiroxina libre (FT4), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la antitiroglobulina (ATg) y la peroxidasa antitiroidea (TPO). Una puntuación SLEDAI de  $\geq 6$  se consideró clínicamente significativa. Los niveles de anticuerpos anti tiroideos se compararon entre los pacientes con una puntuación SLEDAI de  $\geq 6$  con aquellos con una puntuación SLEDAI de  $< 6$ . Se pudo detectar hipotiroidismo en el 11,6% de los pacientes con LES en comparación con el 1,9% en el grupo control. Ninguno de los pacientes o controles tenía evidencia de hipertiroidismo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ATg o TPO entre el grupo de estudio y el grupo control. No se encontró correlación entre los niveles de anticuerpos anti tiroideos y el grado de actividad de la enfermedad. Entre las diferentes variables evaluadas en este estudio, el hipotiroidismo fue el único hallazgo anormal significativo en pacientes con LES. No se encontró asociación entre el puntaje SLEDAI y la prevalencia de la producción de anticuerpos anti tiroideos(63).

Appenzeller y colaboradores revisaron las historias clínicas de pacientes con LES seguidos en la unidad de reumatología de la Universidad de Campinas - San Pablo, para determinar la prevalencia y las asociaciones clínicas de la enfermedad tiroidea autoinmune y lo compararon con la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune en 50 mujeres adulta. Observaron que 6,1% (32/524) de los pacientes tenían enfermedad tiroidea

autoinmune sintomática y en los controles fue de 1 de 50 (  $P > 0.05$ ), predominantemente hipotiroidismo (28 pacientes con LES versus en 1 control). El 11,5% (60/524) de los pacientes lupicos tenían enfermedad Tiroidea subclínica; y detectaron anticuerpos anti tiroideos positivos en ausencia de enfermedad tiroidea en 17% (89/524) en personas con LES. Los auto anticuerpos tiroideos precedieron a la aparición de enfermedad tiroidea autoinmune clínica en el 70% de los pacientes con LES. Finalmente concluyeron que en pacientes con LES tenían una alta prevalencia de hipotiroidismo sintomático y significativamente más subclínico y auto anticuerpos tiroideos positivos. Los auto anticuerpos tiroideos pueden preceder a la aparición de enfermedad autoinmune clínica(64).

El estudio retrospectivo de Liu y col publicado en el 2016(65) , sobre 2796 pacientes con LES en un centro médico en Taiwán entre los años 2000 a 2013, comparó la tasa de hipertiroidismo, hipotiroidismo y enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) en pacientes con LES y los 11,184 controles de coincidencia, encontraron que en comparación con los controles pareados, la incidencia acumulada de enfermedad de la tiroides, incluido el hipertiroidismo, el hipotiroidismo y la AITD, fue mayor en los pacientes con LES ( $p < 0,0001$ ). La edad promedio de los pacientes con LES con enfermedades de la tiroides era mayor que aquellos sin enfermedades de la tiroides ( $p = 0.002$ ). Además encontraron que los riesgos de enfermedades de la tiroides son aún mayores en presencia del síndrome de superposición. Finalmente concluyeron que los pacientes con LES y enfermedades de la tiroides tenían mayor riesgo de afectación renal y del SNC.

Antonelli y colaboradores estudiaron 213 pacientes con LES y lo compararon con 426 controles pareados de la misma zona geográfica, en cuanto a sus resultados encontraron que el odds ratio para el hipotiroidismo subclínico para las pacientes con LES con respecto a los controles fue de 4.5 intervalo de confianza del 95%, (2.5- 8.4); la positividad del anticuerpo anti peroxidasa (AbTPO), fue 2.6 (IC 95%, 1.7-4.1). Además encontraron que los valores medios de la hormona estimulante de la tiroides y la AbTPO fueron más altos en las pacientes con LES que en los controles ( $P < .01$ ). Se observó una prevalencia significativamente mayor ( $P < .01$ ) de hipotiroidismo clínico y enfermedad de Graves en pacientes con LES que en los controles. No se detectaron diferencias significativas entre los pacientes con LES y los controles con respecto a la triyodotironina libre y tiroxina(66).

Varios estudios hacen pensar que él LES está asociado con un mayor riesgo de disfunción tiroidea(23). Cabe destacar que Lin y col (67) encontraron algo opuesto, por lo tanto, la relación entre él LES y la disfunción tiroidea sigue siendo controvertida. El objetivo de este trabajo es analizar la muestra de pacientes con Lupus e identificar la presencia de la disfunción tiroidea y anticuerpos anti tiroideos.

## **Capítulo 3. Materiales y Métodos**

## 4. Metodología

4.1. *Diseño.* Estudio observacional de corte transversal, descriptivo con componente analítico

### 4.2. *Muestreo.*

No probabilístico a conveniencia de casos consecutivos.

### 4.3. *Sujetos.*

4.3.1 Población enfocada: Pacientes con LES que tengan o no enfermedad tiroidea conocida.

4.3.2. Población accesible: hombres y mujeres de 18 a 71 años de edad, con diagnóstico de LES que acuden regularmente a la consulta externa en hospitales públicos de Paraguay.

4.3.3. Marco temporal: pacientes que acudan a la consulta entre el 1 de mayo 2019 a 5 de junio de 2019.

4.3.4. Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de LES, con duración > 12 meses que acepten participar del estudio, tengan o no trastorno tiroideo conocido.

4.3.5. Criterios de exclusión: el no dar conformidad a participar de este estudio, embarazo, intervenciones recientes, pulsos de corticoides y/o sustancias radioiodada, tratamiento con amiodarona e historia de hospitalización en los últimos 6 meses.

#### 4.3.6. Reclutamiento de datos.

Fue solicitada la participación voluntaria de pacientes ambulatorios que asistieron a diferentes centros asistenciales en el Paraguay, que accedan a participar libremente del estudio.

Luego se realizó una entrevista y examen físico de los pacientes seleccionados, y la toma de datos clínicos y laboratoriales.

#### 4.4. Variables.

Anticuerpos anti TPO, ANA, anti DNA, C3-C4, TSH, edad, sexo, actividad de LES por SLEDAI(45), edad, sexo, tiempo de diagnóstico, fiebre, cefalea, artralgias, serositis, Orina simple.

#### 4.5. Mediciones.

Anticuerpos anti TPO, ANA, anti DNA, C3-C4, PCR, ASTO, Eritrosedimentación, Glóbulos Blancos, Linfocitos, Neutrófilos, Plaquetas, Proteinuria de 24 hs, TSH, ft3, T4.

Laboratorio:

Las muestras de sangre fueron analizadas para TSH y anti TPO según: TSH 3<sup>a</sup> generación (Hormona estimulante de la tiroide)  $\mu\text{UI/mL}$  por el método:

Quimioluminiscencia (CLIA) - Immulite 2000 XPi. Rango: Adultos Eutiroideos: 0.400 a 4.000  $\mu$ UI/mL

Microsomales (TPO) anticuerpos UI/mL Método: Quimioluminiscencia (CLIA) - Immulite 2000 XPi Sensibilidad del método: 5.0 IU/mL

Hombres y mujeres sanos: Hasta 35 UI/mL

Laboratorio Díaz Gill (Paraguay, empresa contratada para el servicio)

#### 4.7. *Tamaño de muestra.*

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

En donde

Z = nivel de confianza 90%: 1,645

P = probabilidad de éxito, o proporción esperada 0,80

Q = probabilidad de fracaso 0,20

D = precisión (error máximo admisible en términos de proporción) 8

N: 67

#### *4.8. Análisis y gestión de datos.*

Se utilizó Excel 8.0, Epi Info 3.5.4 y se evaluaron las variables por medias y porcentajes, y la correlación con la prueba correlación de Pearson. Un valor de  $p \leq 0,05$  será considerado significativo.

#### *4.9. Control de Calidad.*

Una vez aprobado el protocolo se procedió a realizar una prueba de las planillas y cuestionarios a pacientes con criterio de LES y Tiroiditis en la Facultad de Medicina, que fueron evaluados y finalmente se inició el trabajo de investigación propiamente dicho.

### **5. Asuntos Éticos**

Primeramente se solicitaron los permisos correspondientes al Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas y al Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital de Clínicas, para poder acceder a los pacientes y a ellos también solicitar la autorización correspondiente para realizar el estudio.

Se respetó a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio.

Los pacientes estudiados fueron instruidos previamente a la realización del estudio y firmaran un consentimiento informado de acuerdo a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes recibieron un informe final con sus resultados, y aquellos que requieran tratamiento o ajustes de dosis fueron administrados.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de la investigadora, y los datos sólo fueron usados con fines investigativos y sin revelar o vulnerar la identificación de los participantes. No se publicaron ni se dieron a conocer datos de casos particulares.

El protocolo fue puesto a consideración del Comité de Ética del Instituto de Previsión Social y del Comité de Investigación de la FCM – UNA para su aprobación previa a la realización del Estudio (adjunto Aprobación de Comité de Ética).

## **Capítulo 4. Resultados**

Se incluyeron a 54 pacientes con criterios de LES. El valor de la media de la edad fue de  $37,40 \pm 12,86$  años. El 92% era de sexo femenino, tal como se observa la tabla 1. Las características clínicas de los pacientes se describen en la misma tabla.

Tabla 1. Características de los pacientes con LES incluidos en este estudio

	Pacientes (N)
Total	54
Sexo F	50
M	4
Edad	$37,40 \pm 12,86$ años
N con Enfermedad Tiroidea previa	23/54 (42,6%)
N de Paciente con TPO positivo	11/54 (20,4%)
Media de Anti TPO	$100 \pm 14$ mU/l
Media de TSH	$4,2 \pm 3$ mU/l
Tiempo de evolución de LES	8 años (1-12)

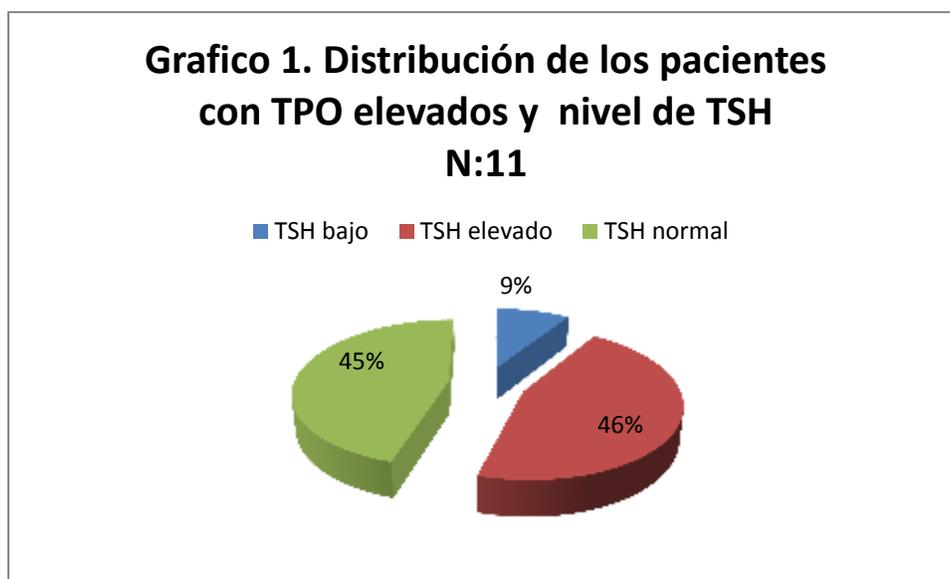
De los pacientes con LES incluidos 38,88 % (21/54) tenían conocimiento de presentar una Enfermedad Tiroidea Autoinmune previa y el 10% (6/54) no lo sabían.

Del total de pacientes incluidos 20,37 % (11 /54) presentaban anti TPO positivo siendo del sexo masculino 18,18% (2/11) y 81% (9/11) del sexo femenino, de los cuales 7/11 (63,63%) tenían diagnóstico previo de Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETA), y 4/11 (36,36 %) no se conocían portadores de ETA.

De pacientes con diagnóstico de Enfermedad Tiroidea y LES, el 77,7 % (21/27) de pacientes recibían tratamiento con levotiroxina. De estos presentaban un valor de la media

del TPO  $128 \pm 6$  mU/L, frente a los 22,22% (6/27) que no recibían tratamiento con un valor de la media de  $40,64 \pm 20$  mU/L.

En relación al perfil tiroideo de los pacientes con TPO positivo, el 55 % de los pacientes tenían niveles de TSH alterado con concentraciones de la TSH  $27,48 \pm 4,4$  mU/L, tal y como se observa en el grafico 1.



En relación a la actividad de la enfermedad, el valor de la media del SLEDAI de los pacientes es de  $4 \pm 3,49$ . No se constató asociación entre la presencia de TPO positivo y la presencia de algún parámetro de actividad o SLEDAI elevado tal y como se observa en la tabla 2.

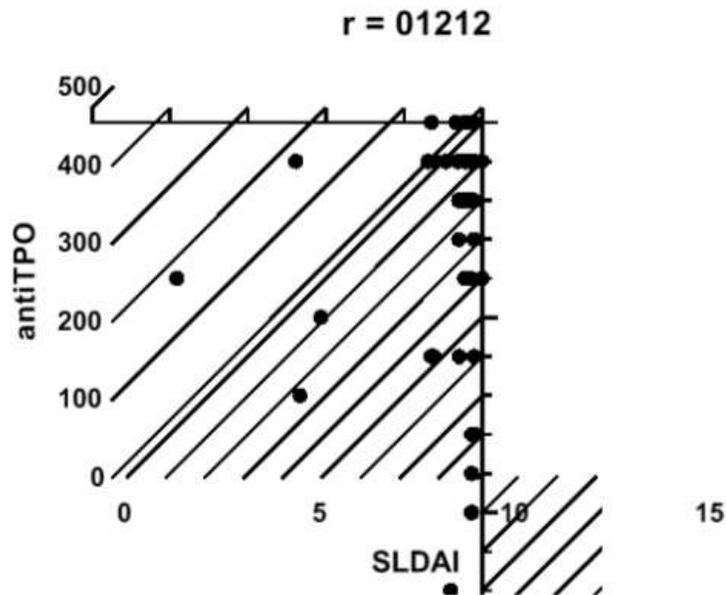
Los pacientes con anti-TPO positivos tuvieron una asociación de 3,42 veces más que los pacientes sin anti TPO de tener actividad elevada del LES, pero esta asociación no presenta una significancia estadística,  $p: 0,06$ .

El análisis de asociación se observa en la siguiente tabla.

Tabla 2. Parámetros de actividad en pacientes con LES y anti TPO positivo.

Parámetros de actividad	N: 11 Pctes con TPO elevado (positivo)	N:43Pctes con TPO Bajo (negativo)	P OR
Anti DNA	11		
- Positivo	6	13	0,2
- Negativo	5	30	
Complementos			
- C3 disminuido	2	12	0,87
- C4 disminuido	3	15	
SLEDAI	11	43	
- Moderado	6	9	0,8
- Bajo	5	34	

**Gráfico 2.** Correlación entre Actividad del LES y nivel de TPO



## **Capítulo 5. Discusión y Conclusión**

## 5.1. Discusión

Varios estudios han evaluado la asociación entre LES y la autoinmunidad tiroidea(53,68), pero los resultados de estos estudios han sido inconsistentes. Además, la mayoría de estos estudios utilizaron un tamaño de muestra pequeño, lo que limita su poder para detectar si una asociación entre SLE y autoinmunidad tiroidea está presente. El meta-análisis de Xi-Feng Pan(33), evaluó cuantitativamente si existe una asociación entre autoinmunidad tiroidea y LES, el metaanálisis mostró que la prevalencia de autoanticuerpos tiroideos en pacientes con LES era significativamente mayor que en los grupos de control. Con respecto a anti -TPO, hubo una asociación positiva entre la positividad anti -TPO y LES en poblaciones africanas y europeas (OR = 4,55, IC 95% = 1.33–15.49; OR = 2,32; IC del 95% = 1,62-3,32, respectivamente), pero no se observó en Asia ni en las poblaciones estadounidenses (OR = 0,66, IC 95% = 0,16–2,76; OR = 1,10, IC 95% = 0,55–2,24, respectivamente).

En éste estudio se constató una prevalencia de coexistencia de LES y Enfermedad Tiroidea Autoinmune del 38,8 %, un porcentaje superior a encontrada en otro estudio publicado por Falahi y col, donde se observó que el 14,3% presentaban esta coexistencia(57), de los cuales un 20,3% tenían niveles de anticuerpos antitiroideos elevados al momento del estudio. Esta mayor frecuencia de Enfermedad Tiroidea Autoinmune puede estar relacionada con la mayor frecuencia de Hipotiroidismo en el Paraguay(69),67), probablemente asociado a factores genéticos, ambientales, además de la influencia de la dieta con alimentos de la región con alto contenido de elementos bocígenos ejemplo la mandioca.

Cabe aclarar que tener niveles elevados de anticuerpos antitiroideos no significa que se tenga la enfermedad, ni gradúa la misma, es por eso que solo el 20,37% tenían títulos elevados de anticuerpos anti tiroideos al momento del estudio.

El estudio de Kumar(71) col muestra que 12 % fueron positivos para anticuerpos contra la tiroides, en esta investigación se encontró un poco más en frecuencia (20,37%), pero cercano a este resultado, otros estudios citados en el trabajo de Kumar revelan rangos que oscilan entre 15 a 20%; podría estar asociado a la prevalencia de Trastornos tiroideos Autoinmunes en el Paraguay como lo refiere el estudio de Pomata donde encontró causa Autoinmunes (9,4%) sobre 627 casos de pacientes que recibieron tiroidectomía total(70).

Es llamativo que los pacientes en tratamiento con levoiroxina hayan presentado niveles inferiores de Anti TPO a los pacientes no tratados.

La población estudiada estaba compuesta principalmente por mujeres, con edad media similar a la encontrada por Dominguez(22) y colaboradores de  $35,5 \pm 12,1$  años en su estudio realizado en Brasil en el 2016.

Con respecto a la actividad de la enfermedad del LES en los pacientes con función tiroidea alterada se encontró mayor actividad, siendo principalmente moderada, en comparación con el estudio de Domínguez donde encontraban en menor número.

Estudios previos (Mader y coll) no han establecido que el anticuerpos anti TPO fluctúe con el estado de actividad de la enfermedad del LES, se puede asumir, por tanto, que la producción de Anticuerpos Antitioideos no está relacionada con la actividad de la enfermedad. En la presente investigación tampoco se encontró relación entre tener anticuerpos TPO positivos y la actividad del LES, así como tampoco con los demás anticuerpos(63).

Con respecto a los niveles Anticuerpos Antitioideos y la asociación con la actividad de la enfermedad probablemente deban realizarse más investigaciones para afirmarlo o no, con una población incluida más definida tanto por los niveles de actividad del SLEDAI como por la presencia de niveles de anti TPO.

Probablemente un estudio a largo plazo y un seguimiento de los pacientes pueda aportar mayores datos.

## 5.2. Conclusiones:

1. Se ha encontrado que 38,88 % de los pacientes tenían previamente una Enfermedad Tiroidea, y 11,11% fueron detectados durante el estudio.

2. Del total de pacientes incluidos 20,37 % (11 /54) presentaban anti TPO elevado los cuales tenían enfermedad Tiroidea asociada.

3. En relación al perfil tiroideo de los pacientes con TPO elevado, el 55 % de los pacientes tenían niveles de TSH elevados con concentraciones de la TSH  $27,48 \pm 4,4$  mU/l.

4. De los 11 pacientes con niveles de TPO elevados y LES, el 45,45 % presentó niveles de hormonas tiroideas compatibles con hipotiroidismo.

5. En relación a la actividad de la enfermedad, el valor de la media del SLEDAI de los pacientes es de  $4 \pm 3,49$  DE. No se constató asociación entre la presencia de anti TPO positivo y la presencia de algún parámetro de actividad o SLEDAI elevado.

6.- Con respecto a la relación entre los niveles de anti -TPO y la actividad del LES y demás parámetros de actividad, no se ha constatado asociación estadísticamente significativa.

## **Capítulo 6. Bibliografía**

1. Española RA. Diccionario de la lengua española [Internet]. 23º Edició. Diccionario de la lengua española. Madrid: DOYMA; 2014. p. [Online].; 2018 [cited 2019 Abril 27]. Available from: <https://www.rae.es/diccionario-de-la-lengua-espanola/la-23a-edicion-2014>
2. Smith C D; Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 1988;14(1):1–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3041483>
3. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Lupus eritematoso sistémico: ¿es una sola enfermedad? *Reumatol Clínica* [Internet]. 2016;12(5):274–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X16000103>
4. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):2006–17.
5. Villa Blanco I.; Calco Alén J. Lupus Eritematoso Sistémico. In: LÓPEZ MA, editor. *Manual SER de Reumatología*. 6ta. Madrid: Elsevier; 2014. p. 335–47.
6. 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(4):257–68.
7. Scolnik M ; MJ I. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation-based study. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1).
8. Scolnik M, Marin J, Valeiras SM, Marchese MF, Talani AS, Avellaneda NL, et al. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires , Argentina : a 11-year health

- management organisation-based study. 2014;1–7.
9. Spezzia S, Calvoso J R. Influencia das Doencas Periodontais Na Atividade Do Lupus Eritematoso Sistémico. *UNINGA Rev.* 2012;11(1):55–60.
  10. Informatica D de. Reporte de consultas Instituto de Previsión Social (IPS). 2018.
  11. Mello M. Cátedra y Servicio de Reumatología. 2019.
  12. Día H. Hospital Nacional de Itaugua. 2019.
  13. Cui Y Sysx. Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWA. *J Autoimmun.* 2013;41:25–33.
  14. Wu H, Fu S, Zhao M, Lu L, Lu Q. Dysregulation of cell death and its epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus. *Molecules.* 2017;22(1):1–13.
  15. Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends Mol Med* [Internet]. 2017;23(7):615–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.05.006>
  16. Weidenbusch M, Kulkarni OP, Anders H-J. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus. *Clin Sci* [Internet]. 2017;131(8):625–34. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20160415>
  17. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegeds L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2015;4(3):149–63. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000438750>
  18. Sistémico-les E, I IAC, I GA, I MEA, I AA, Ii OC. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Clinical and laboratory manifstations in Systemic Lupus

- Erythematosus. 2016;14(1).
19. Anaya JM, 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(3):256–64.
  20. Alcázar C, Juan DS, Real C. cartas al director Lupus eritematoso sistémico e hipotiroidismo central cartas al director. 2011;763–4.
  21. Barragán-Garfias JA, Záratab A. Relación entre las enfermedades tiroideas autoinmunes y las del tejido conectivo. (Spanish). *Relat between autoimmune Thyroid Dis Connect tissue Dis [Internet].* 2013;51(2 tiroides conectivo):CITA1. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=89291623&lang=es&site=ehost-live>
  22. Domingues S L; Torres Gonçalves F; Mendonça M L; Pereira J ; Limongi J E ; Ranza R ; Jorge P T. High Prevalence of Hyrotioidism in Systemic Lupus Eritematosus Patients Without an Increase in Circulatiing Anti-Thyroid Antibodies. *Endocr Pract.* 2017;23(11):1304–11.
  23. Vera-lastra OL, Medina-garcía G, Guadalupe-reséndiz-pérez L, Ángeles-garay U, Jara LJ. Prevalencia de hipotiroidismo y anticuerpos con esclerosis sistémica. 2007;143(6):471–5.
  24. Maxzud MC, Rasjido LG, Fregenal M, Arias F, Lanus MC, Urso MD, et al. Prevalencia de Disfunción Tiroidea en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. 2016;355–8.
  25. González MR, Machado ILB, César II, Silverio E. La función tiroidea en pacientes con enfermedades autoinmunes *Thyroid function in patients with autoimmune diseases.* 2018;90(3):1–15.
  26. Lanas A, Letelier C, Caamaño E, Massado T, Gonzalez P, Araya AV. Alta frecuencia de

- anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO) positivos en sujetos adultos, sin patología tiroidea conocida, de Santiago de Chile. *Rev Med Chil* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Nov 7];138(1):15–21. Available from:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
27. Ramírez Pulgarín S ; Martínez Sánchez L ; Jaramillo Jaramillo L. Enfermedad tiroidea: Una aproximación clínica y genética. *Arch Med Manizales*. 2016;57(70):359–72.
  28. Pérez de Alejo Rodríguez M, Martínez Delgado JF, Silverio Martínez E. Alteraciones de la tiroides en el lupus eritematoso sistémico. *Acta Médica del Cent* [Internet]. 2010;4(4):9–13. Available from: [http://www.actamedica.sld.cu/r4\\_10/tiroides.htm](http://www.actamedica.sld.cu/r4_10/tiroides.htm)
  29. César Oswaldo G-G, Ramírez Ligia Odeth Y, Xajil Irma Patricia V, Yos Gladys Jeanneth X. Enfermedad autoinmune múltiple. *Rev Med Interna Guatemala*. 2015;(02):7–16.
  30. Dirección General de Estadística E y C. Anuario Estadístico del Paraguay 2015. Fernando de la Mora; 2017.
  31. Martínez-Godoy M ; Oliva-Gutiérrez E ; Zapata-Zúñiga M ; Sánchez-Rodríguez H. L. Lupus Eritematoso Generalizado: Características Generales, Immunopatogenia y Antígenos de Relevancia. *iMedPub Journals*. 2012;8(1):2.
  32. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2017 Nov 28];9(5):281–96. Disponible en:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X13000922>
  33. Pan X-F, Gu J-Q, Shan Z-Y. Patients with Systemic Lupus Erythematosus Have Higher

- Prevalence of Thyroid Autoantibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2015;10(4):e0123291. Available from:  
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0123291>
34. Tan E M , Cohen A S , Fries J F , Masi A T, McShane D J, Rothfield N F, Schaller J G, Tala1 N WRJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271–7.
  35. Hochberg M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
  36. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
  37. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–12.
  38. Kuhn A; Landman. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2014;14(48–49):14–9.
  39. Sato JO, Corrente JE, Magalhaes CS. Correlation between the european consensus lupus activity measurement (ECLAM) and the modified systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (M-SLEDAI 2K) in juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE). *Ann Rheum Dis Conf Annu Eur Congr Rheumatol Eur Leag Against Rheum EULAR.* 2014;73(no pagination):1–6.
  40. Kuhn A ; Ruland V ; Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in

- cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(9):1036-46.
41. Ordi-Ros J ; Torres MT ; Segarra A ; Vilardell M. Nefropatía lúpica. In: Cervera R ; Jimenez-Alonso J, editor. *Avances en lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: Marge Medica Books; 2011. p. 97–122.
  42. Memet B ; Ginzler E M. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):441–50.
  43. Doria A ; Iaccarino L ; Sarzi-Puttini P ; Atzeni F ; Turriel M ; Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683–9.
  44. Saldarriaga, C ; Múnera, A G.; Duque M. Libman-Sacks endocarditis. *Rev Colomb Cardiol*. 2015;22(3):148144.
  45. Bombardier. Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico. SLEDAI. *Lupus*. 1992;1992.
  46. Díaz-Cortés D ; Correa N ; Díaz C ; Martín J ; et al. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Colomb Reumatol*. 2015;22(1):16–30.
  47. Fern AM, Mart MG, Garda NN. *Reumatología clínica*. 2011;7(6):404–6.
  48. Tejón Menendez P PRJ. Síndrome antifosfolípido. In: ELSEVIER, editor. *Manual Ser de Enfermedades Reumaticas*. 6ta Edicio. Madrid; 2014. p. 645.
  49. Gelpí S C. Anticuerpos en las enfermedades autoinmunitaria sistémicas. Especial mención al lupus eritematoso sistémico. *ReumatolClin*. 2008;4(1):11–6.
  50. Vargas G. Tiroiditis. In: Dorantes Cuéllar A ; Martínez Sibaja C ; Guzmán Blanno A ; Mendoza Murillo C, editor. *Endocrinología clínica*. 4ta Edició. Mexico: Manual Moderno; 2012. p. 117–25.
  51. Bergoglio LM, Mestman JH. *Guía de Consenso para el Dianóstico y Seguimiento de la*

- Enfermedad Tiroidea. Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea. 2010. 1–130 p.
52. D WKM. Enfermedad Tiroidea Autoinmune Pruebas de diagnóstico y seguimiento. 2004;(3):47–54.
53. Tello DN. Asociación de tiroiditis autoinmune y lupus eritematosos sistémico en pacientes que asisten a ala unidad de reumatología del Hospital roosevelt [Internet]. Universidad de San Carlos de Guatemala. 1998. Available from: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_7775.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_7775.pdf)
54. Rodríguez Rial J M. Rodríguez Rial JM. Daño y respuesta inmune en las tiroiditis. Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune Damage and immune response in thyroiditis. Pathogenesis of autoimmune thyroid disease. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014;(5):9–12. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014;5:9–12.
55. Blanco Jarava A, Alonso Campón E, Vizueté Calero A, Beteta López A, Galán Ladero M, Almazán García R, et al. Revista Clínica Española. Rev Clin Esp [Internet]. 2014;214:2565. Available from: <http://www.revclinesp.es/>
56. Rodríguez Rial JM. Daño y respuesta inmune en las tiroiditis. Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune Damage and immune response in thyroiditis. Pathogenesis of autoimmune thyroid disease. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014;(5):9–12.
57. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev [Internet]. 2015;14(2):174–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
58. Jara Y JA, Pretell EA, Zaracho de Irazusta J, Goetting S, Riveros C. Prevalencia de Bocio Endémico por el Método Ecográfico, Determinación de Yodurias y Yodo en sal en

- Escolares del Paraguay. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2004 Dec [cited 2019 Nov 6];31(3):287–95. Available from:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182004000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182004000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
59. Vera L, K M, Kaimen F, Saldivar C. Perfil Tiroideo de pacientes ambulatorios que acudieron al Laboratorio del Hospital Nacional. *Rev Nac.* 2012;4(2):35–40.
60. Ascurra M, Rodríguez S, Valenzuela A, Blanco F, Ortiz L, Samudio M. Incidencia de Hipotiroidismo Congénito en 14 Regiones Sanitarias del Paraguay. *Rev Soc Bol Ped.* 2011;50(1):51–6.
61. El-Hadidi KT, Mansour MA, El-Wakd MM, El-Emary AE. Thyroid dysfunction and anti-thyroid antibodies in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Correlation with clinical musculoskeletal manifestations. *Egypt Rheumatol* [Internet]. 2014;36(4):173–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2014.01.006>
62. Rasaei N, Shams M, Kamali-Sarvestani E, Nazarinia MA. The Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2015;17(12). Available from:  
[http://www.ircmj.com/?page=article&article\\_id=17298](http://www.ircmj.com/?page=article&article_id=17298)
63. 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(11):1891–4.
64. Appenzeller S, Pallone AT, Natalin RA, Costallat L. Prevalencia de disfunción tiroidea en lupus eritematoso sistémico. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2009;15(3):117–9. Available from:

[https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2009/04000/Prevalence\\_of\\_Thyroid\\_Dysfunction\\_in\\_Systemic.4.aspx](https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2009/04000/Prevalence_of_Thyroid_Dysfunction_in_Systemic.4.aspx)

65. Liu Y chuan, Lin W ya, Tsai M chin, Fu L shien. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease – Experience in a single medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(3).
66. Alessandro A, Fallahi P, Mosca M, Martina SF, Rufinelli Ilaria, Corti A, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism.* 2010;59(6):896–900.
67. Lin WY, Chang CL, Fu LS, Lin CH, Lin HK. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease: A 10-year study. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2015;48(6):676–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.03.004>
68. Alessandro A, Martina SF, Alda C, Andrea D, Poupak F. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(2):174–80. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997214002377>
69. Martínez L. Frecuencia de hiper e hipotiroidismo subclínicos en pacientes derivados al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. *Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud.* 2008;6(2):25–31.
70. Pomata CD. Frecuencia de Patologías Tiroideas con Tratamiento Quirúrgico Frequency of Thyroid Diseases with Surgical Treatmen. *Rev Salud Pública Parag* [Internet]. 2015;5 n°(Enero-Junio 2015):9–17. Available from: <http://www.ins.gov.py/revistas/index.php/rspp/article/viewFile/317/251>
71. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):73–8.

## **10. Anexos**

## Anexo 1

### **Criterios de Clasificación de la SLICC de LES**

Petri et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686. DOI 10.1002/art.34473

### **Criterios Clínicos**

1.- Lupus cutáneo agudo - Rash malar lúdico

- Lupus bulloso
- Variante lúpica de la necrosis epidérmica tóxica
- Rash lúpico maculopapular
- Rash lúpico fotosensible

Lupus cutáneo subagudo (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuleven sin cicatriz aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)  
(*en ausencia de desmatomiositis*)

2.- *Lupus cutáneo crónico* - Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello)

- Lupus hipertrófico (verrucoso)
- Paniculitis lúpica (profunda)
- Lupus mucoso
- Lupus eritematoso tumidus
- Sabañones lúpicos
- Overlap entre lupus discoide y lichen plano

3.- Úlceras orales/nasales - Paladar, boca, lengua

- Nariz  
(*en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida*)

4.- Alopecia no cicatricial - Adelgazamiento difuso

- Fragilidad capilar con pelos rotos visibles  
(*en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica*)

5.- Sinovitis - Inflamación de  $\geq 2$  articulaciones

- Artralgias de  $\geq 2$  articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina

6.- Serositis - Dolor pleurítico típico más de 1

día / líquido pleural / roce pleural

- Dolor pericárdico típico más de 1 día / líquido pericárdico / roce pericárdico / pericarditis en el ECG

(*en ausencia de otras causas como infección, uremia, pericarditis de Dressler*)

7.- Nefropatía lúpica - Índice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h

- Cilindros hemáticos en orina

8.- Neurolupus - Convulsiones

- Psicosis
- Mononeuritis múltiple
- Mielitis
- Neuropatía periférica o craneal
- Estado contusional agudo

*ausencia de otras causas como vasculitis, primaria del SNC, infecciones, diabetes mellitus, uremia, drogas, intoxicación)*

9.- Anemia hemolítica

10.- Leucopenia < 4.000/mm<sup>3</sup>

- Linfopenia < 1.000/mm<sup>3</sup>

*(en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal)*

11.- Trombocitopenia < 100.000/mm<sup>3</sup> *(en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trombocitopénica)*

### **Criterios Inmunológicos**

1.- ANA positivo *(según el límite de referencia del laboratorio local)*

2.- Anti-DNAs positivo *(según el límite de referencia del laboratorio local o > 2 veces el rango de referencia si testado con ELISA)*

3.- Anti-Sm positivo

4.- Anticuerpos

antifosfolípido positivos

- Anticoagulante lúcido positivo

- RPR luético falso positivo

- Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM)

- Anti- $\beta$ 2-glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM)

5.- Hipocomplementemia - C3 bajo

- C4 bajo

- CH50 bajo

6.- Test de Coombs directo positivo *(en ausencia de anemia hemolítica)*

El paciente debe reunir:

- **4 criterios** de los cuales al menos **1 debe ser clínico** y **otro inmunológico**

- Presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAs

**CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN “ Niveles de Anti TPO y su relación con la Actividad de LES en pacientes de consulta externa ”.**

Yo:.....

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante \_\_\_\_\_ Firma del Participante \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_ Día/mes/año \_\_\_\_\_

Si es analfabeto Un testigo que sepa leer y escribir debe firmar ( si es posible, esta persona debiera seleccionarse por el participante y no debiera tener conexión con el equipo de investigación). Los participantes analfabetos debieran incluir su huella dactilar también.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Y Huella dactilar del participante

Firma del testigo \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Día/mes/año \_\_\_\_\_

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que el individuo ha dado consentimiento libremente.

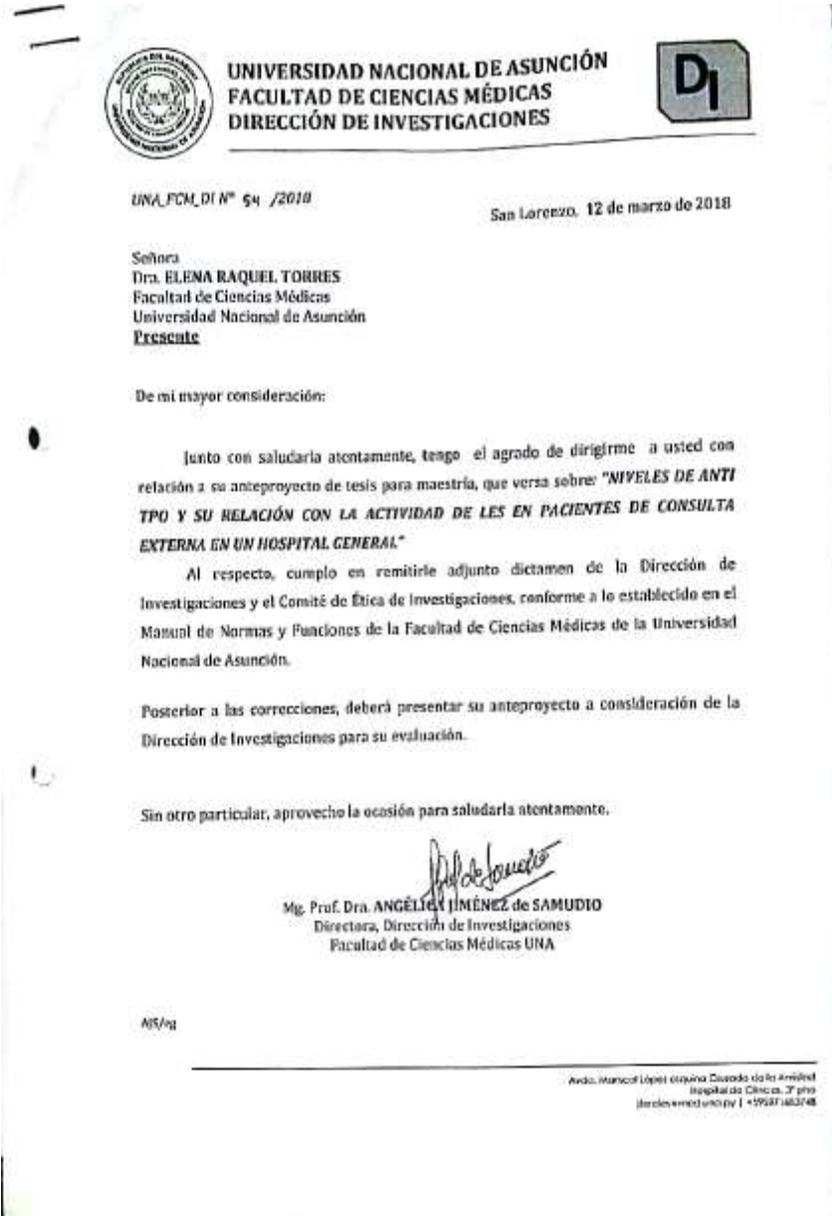
Nombre del Investigador \_\_\_\_\_

Firma del Investigador \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Día/mes/año \_\_\_\_\_

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado \_\_\_\_\_(iniciales del investigador/asistente)

Anexo 3

Aceptación del Comité de Ética





INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL

■ TETÁ REKUJAI  
■ GOBIERNO NACIONAL

Participar  
de la gente

**INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO: NIVELES DE ANTI TPO Y SU RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD DE LES EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA EN UN HOSPITAL CENTRAL.
AUTORES: ELMA RAQUEL TORRES AGUILAR
TUTORES: PROF. MG. DR. JORGE Y JIMÉNEZ
SERVICIO: ENDOCRINOLOGÍA, LABORATORIO CENTRAL.
PROMOCIÓN: -----
OBJETIVOS GENERALES: -----
OBJETIVOS ESPECÍFICOS: -----
ASUNTOS ÉTICOS: -----

**DICTAMEN:**

AVALADO	X
AVALADO CON RECOMENDACIONES	
NO AVALADO PENDIENTE	

Nº de protocolo original  
Fecha 12 / 31 / 2018

RESPONSABLE:

Dra. Lorena de

*Lorena de*  
Lic. Lorena de  
Lic. Lorena de

Lic. Lorena de

Lic. Lorena de

**Supervisión:**

Este es un documento producido por el Comité de Ética en Investigación.

Se debe cumplir con la obligación de informar a los sujetos de la investigación sobre los riesgos y beneficios de la investigación y obtener el consentimiento informado de los sujetos de la investigación.

La validez de este documento depende de la aprobación del Comité de Ética en Investigación y el consentimiento informado de los sujetos de la investigación.