



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Asociación de la enfermedad tiroidea
autoinmune y las enfermedades autoinmunes
sistémicas

Association between autoimmune thyroid
disease and systemic autoimmune disease

Autor: Esther Gracia Soguero

Director: Luís Sáez Comet

Facultad de Medicina de Zaragoza

2017-2018

Índice

| | |
|--|----|
| Abstract..... | 3 |
| 1. Introducción | 5 |
| 2. Material y métodos..... | 7 |
| 3. Resultados | 8 |
| 3.1- Descripción de la muestra | 8 |
| 3.2- Asociación de la ETAI con cada EAIS | 12 |
| 3.3- Asociación de los anticuerpos antitiroideos con el resto de los autoanticuerpos | 12 |
| 3.4- Comparación de la gravedad entre EAIS y la EAIS asociada a ETAI..... | 13 |
| 3.5- Comparación de exitus entre la EAIS y la EAIS asociada a ETAI..... | 16 |
| 4. Discusión..... | 18 |
| 5. Conclusiones | 21 |
| 6. Bibliografía..... | 22 |
| Anexo | 26 |

Abstract

Introducción: ETAI es más frecuente en pacientes diagnosticados de algunas EAIS en comparación con la población general. Los objetivos del presente estudio son investigar la asociación de la ETAI con diferentes EAIS, así como entre sus anticuerpos y analizar la gravedad y mortalidad de las EAIS con o sin ETAI.

Material y métodos: los pacientes fueron seleccionados a partir de la base de datos de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Miguel Servet desde Julio de 2017 a enero de 2018, obteniendo una muestra final de 2133 pacientes. Se definió como caso aquellos pacientes con una EAIS junto con ETAI (anticuerpos antitiroideos positivos y/o diagnóstico en historia clínica de hipotiroidismo autoinmune o enfermedad de Hashimoto). La gravedad de las distintas patologías se evaluó con escalas semicuantitativas en función de los tratamientos empleados. Se utilizaron las técnicas estadísticas de Chi cuadrado para variables cualitativas y t de Student para variables cuantitativas, utilizando el paquete estadístico SPSS 23 y considerando significativa una $p \leq 0.05$.

Resultados: El 81.5% de la muestra fueron mujeres con una $M=49.25$, $SD=19$. La EAIS más frecuente fue el SAF (86.3%) y los anticuerpos más frecuentes los ANA (60.5%) y AL (43.40%). El anticuerpo más frecuente de la ETAI fue el anti-TPO, principalmente en LES (10.60%) y EITC (13.9%). Para la asociación entre SAF y la ETAI se obtuvo $OR=1.230$, $IC (1.056-1.433)$, $p=.004$, mientras que para SAF y EITC $OR= 0.624$, $IC (0.525-0.743)$, $p=< .01$. Los anticuerpos anti-TPO y anti-TBG se asociaron negativamente con AL y Scl70. El anticuerpo anti-TPO también presentó una asociación negativa con ANA y el anti-TBG con IgM AB2. Las puntuaciones en las escalas de gravedad fueron mayores en pacientes con ESP y SAF junto con ETAI: $M=5.71$, $SD= 4.008$ frente $M=3.40$, $SD= 3.443$, $p= .018$; $M= 3.28$, $SD= 3.525$ frente $M= 2.57$, $SD= 3.448$, $p= .005$. Se objetivaron dos casos de exitus en el SS con ETAI (5.26%).

Conclusiones: el SAF parece tener una menor asociación con la ETAI mientras que la EITC parece ser la que más se asocia. Los anticuerpos antitiroideos se asocian negativamente con el Scl70 y AL. La presentación conjunta de ESP o SAF con ETAI parece asociarse a una mayor gravedad. La mortalidad parece ser mayor en el SS con ETAI.

Palabras clave: enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedades autoinmunes sistémicas, anti-TPO, tiroiditis de Hashimoto.

Abreviaturas: enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI), enfermedades autoinmunes sistémicas (EAIS), anticoagulante lúpico (AL), antiperoxidasa (anti-TPO), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC), síndrome antifosfolípido (SAF), antitiroglobulina (anti-TBG), esclerosis sistémica progresiva (ESP).

Introduction: ETAI is more frequent in patients diagnosed with some EAIS compared to the general population. The objectives of the present study are to investigate the association of ETAI with different EAIS, as well as between its antibodies and to analyze the severity and mortality of the EAIS with or without ETAI.

Material and methods: patients were selected from the Systemic Autoimmune Diseases Unit of the Miguel Servet University Hospital database from July 2017 to January 2018, obtaining a total of 2,133 patients. Cases taken were patients with a EAIS diagnosis along with ETAI clinical history (positive antithyroid antibodies and / or autoimmune hypothyroidism or Hasimoto's disease). The severity of the different pathologies was evaluated with semiquantitative scales depending on treatment. Statistical techniques of Chi square for qualitative and T Student for quantitative variables were used, taking statistical package SPSS 23 and considering significant a $p \leq 0.05$.

Results: 81.5% of the sample were women with a $M = 49.25$, $SD = 19$. The most frequent EAIS was SAF (86.3%) and the most frequent antibodies were ANA (60.5%) and AL (43.40%). The most frequent antibody to ETAI was anti-TPO, mainly in SLE (10.60%) and EITC (13.9%). For the association between SAF and ETAI, $OR = 1.230$, $CI (1.056-1.433)$, $p = .004$, while for SAF and EITC $OR = 0.624$, $CI (0.525-0.743)$, $p = <.01$. Anti-TPO and anti-TBG antibodies were negatively associated with AL and Scl70. Anti-TPO antibody also showed a negative association with ANA and the anti-TBG with IgM AB2. Scores on the severity scales were higher in patients with ESP and SAF along with ETAI: $M = 5.71$, $SD = 4.008$ versus $M = 3.40$, $SD = 3.443$, $p = .018$; $M = 3.28$, $SD = 3.525$ versus $M = 2.57$, $SD = 3.448$, $p = .005$. Two cases of death in the SS with ETAI (5.26%) were observed.

Conclusions: the SAF seems to have the lower association with the ETAI while the EITC seems to be the most associated. Antithyroid antibodies are negatively associated with Scl70 and AL. Joint presentation of ESP or SAF with ETAI seems to be associated with greater severity. Mortality seems to be higher in SS with ETAI cases.

Key words: autoimmune thyroid disease, systemic autoimmune diseases, anti-TPO, Hashimoto's thyroiditis.

Abbreviations: autoimmune thyroid disease (ETAI), systemic autoimmune diseases (EAIS), lupus anticoagulant (AL), antiperoxidase (anti-TPO), systemic lupus erythematosus (SLE), undifferentiated connective tissue disease (EITC), antiphospholipid syndrome (SAF), antithyroglobulin (anti-TBG), progressive systemic sclerosis (ESP).

1. Introducción

A grandes rasgos, las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAIS) comprenden un grupo extenso de patologías en las que se evidencia una respuesta inapropiada contra moléculas propias del organismo, bien a nivel sistémico o específico de un órgano. Su diagnóstico se basa en la asociación de una serie de hallazgos analíticos característicos junto con una sintomatología propia. Pero puesto que no estamos trabajando con una ciencia exacta, son muchas las ocasiones en la que nos encontramos con falta de criterios diagnósticos a pesar de una alta sospecha clínica, superposición de entidades o bien marcadores analíticos aislados.(1)

Las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI), especialmente la enfermedad de Graves y Hashimoto, son consideradas como enfermedades autoinmunes órgano específicas. Se caracterizan por la infiltración linfocitaria de la glándula tiroides, la presencia de anticuerpos antitiroideos como anti-tiroglobulina (anti-TGB), antitiroidea peroxidasa (anti-TPO) y anti-receptores de la TSH (anti-TSI), así como por los trastornos hormonales derivados, siendo el hipotiroidismo la manifestación más frecuente. Como consecuencia, se estima que un 46.8% de los pacientes necesitan tratamiento hormonal sustitutivo. (2,3)

La prevalencia de ETAI en la población general varía en función de la zona geográfica a estudio, apareciendo un claro predominio en el sexo femenino. (3,4) Son muchos los estudios que muestran una mayor prevalencia de ETAI o sus anticuerpos en pacientes diagnosticados de otras enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), asociándose en menor medida a la esclerosis sistémica progresiva (ESP), síndrome Sjögren (SS) y síndrome antifosfolípido (SAF)(1,3,5-8).

Por otro lado, diversos estudios revelan que la presencia de anticuerpos anti-TPO son más frecuente que los anti-TGB en pacientes con LES y AR: se detectaron en un 85% y 55% en LES y en un 50% y 37.5% en AR. (2)

Además, se ha descrito que pacientes diagnosticados de LES junto con otra enfermedad autoinmune presenta un riesgo todavía más elevado de padecer hipotiroidismo y ETAI, pero no de hipertiroidismo en relación con pacientes con un único diagnóstico. (9) Por otro lado, la presentación conjunta de las EAIS supone un 41%, siendo la asociación de LES-ESP la forma más frecuente.(8)

En consecuencia, las Unidades de Enfermedades Autoinmunes deberían subrayar la importancia del proceso diagnóstico de las ETAI, dada su elevada prevalencia en este grupo de pacientes.

En la actualidad, se desconoce la explicación exacta por la que se produce esta asociación entre EAIS. Se asume que se trata de una predisposición genética común a un mismo defecto unido a determinados factores ambientales que pueden actuar como desencadenantes (la luz ultravioleta en el LES, niveles bajos de vitamina D, infecciones, la dieta, estrés, el tabaco...)(2,10). Otra posible justificación a este hecho es lo que se conoce bajo el término de microquimerismo, que se define como la presencia de un pequeño número de células fetales en la madre, así como células maternas en el feto. (2)

Así, podemos afirmar que los anticuerpos antitiroideos, sobre todo los anti-TPO, presentan una clara conexión con las diferentes EAIS, siendo el hipotiroidismo la manifestación clínica más frecuente y, en consecuencia, el descenso de las hormonas tiroideas y el aumento de la TSH el hallazgo analítico más característico.

La presencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes sin patología asociada supone un mayor riesgo de sufrir ETAI, pero ¿cuál es el significado de su presencia en pacientes diagnosticados de EAIS?

Para tratar de responder la presente hipótesis, hemos marcado como objetivos de este:

- Investigar las posibles asociaciones entre ETAI y los autoanticuerpos más frecuentes en el diagnóstico y seguimiento de las EAIS.
- Determinar las diferencias demográficas, clínicas, inmunológicas y de tratamientos entre las principales EAIS con y sin enfermedad tiroidea autoinmune:
 - Lupus eritematoso sistémico (LES)
 - Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC)
 - Síndrome antifosfolípido primario y secundario (SAF)

- Esclerosis sistémica progresiva (ESP)
- Síndrome de Sjögren (SS)
- Analizar la gravedad y progresión de las enfermedades citadas anteriormente en pacientes con antitiroideos y/o ETAI positivos y negativos.
- Analizar la mortalidad de las EAIS en pacientes con antitiroideos y/o ETAI positivos y negativos.

2. Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, tipo casos y controles en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Los pacientes fueron seleccionados a partir de la base de datos del servicio desde Julio de 2017 a enero de 2018, obteniendo una muestra final de 2133 pacientes. Se consideraron casos los pacientes con EAIS que además presentaban anticuerpos antitiroideos positivos (anti-TPO, anti-TBG y anti-TSI) y/o ETAI diagnosticada o en tratamiento (tiroiditis de Hashimoto). Se consideraron controles los pacientes con EAIS sin patología tiroidea asociada ni anticuerpos antitiroideos.

Para el diagnóstico y clasificación de las diferentes EAIS se utilizaron los criterios diagnósticos validados para cada una de ellas, tal y como se muestra en el anexo, exceptuando la EITC. Los pacientes diagnosticados de EITC fueron aquellos que presentaban criterios de LES sin llegar a sumar el total para poder ser considerados incluidos en este grupo. Además, para el SAF fueron creados dos grupos: uno está constituido por pacientes diagnosticados de SAF según los criterios de clasificación de Sidney de 2006 recibiendo el nombre de “SAF Criterios” y otro por pacientes que o bien sólo reúnen criterios inmunológicos o únicamente criterios clínicos de SAF, enmarcados en el grupo “SAF Original”. Los pacientes constituyentes del segundo grupo de SAF, no fueron eliminados por representar un gran número de la muestra y porque su manejo en la práctica clínica es similar al de los pacientes que cumplen todos los criterios de SAF.

En primera instancia, se llevó a cabo un estudio descriptivo donde se obtuvieron las frecuencias de las diferentes EAIS y ETAI, junto con sus anticuerpos y fármacos empleados durante el proceso asistencial. Del mismo modo, se analizaron las diferentes características de la muestra (media de edad, sexo, procedencia).

La evaluación de la gravedad de las distintas EAIS se realizó de forma indirecta, utilizando los diferentes tratamientos como referencia, ya que suelen tratarse de forma escalonada. Para ello, se crearon dos escalas diferentes, una para el SAF y otra para el resto de las patologías.

La escala del SAF se obtuvo asignando el valor 1 a la abstención terapéutica, 2 a la utilización de antiagregantes y 3 a los anticoagulantes, de tal manera que los pacientes fueron clasificados en tres grandes grupos: leves, moderados y graves en función de la puntuación que obtuvieron en la escala (1,2,3 respectivamente).

La gravedad del resto de EAIS se cuantificó según la siguiente escala aditiva:

- 0.- abstención terapéutica
- 1.- antiinflamatorios
- 2.- inmunomoduladores
- 3.- corticoides
- 4.- inmunosupresores
- 5.- biológicos

En consecuencia, la escala puede adquirir desde el valor 0 hasta el 15. Posteriormente, se realizó una división arbitraria, de tal manera que los pacientes quedaron divididos en tres grupos en función de la puntuación obtenida en la escala: 1-5 se consideraron leves, 5-10 moderados y más de 10 graves.

La comparación entre casos y controles se llevó a cabo mediante dos test estadísticos fundamentales: Chi2 para variables cualitativas y T de Student para cuantitativas.

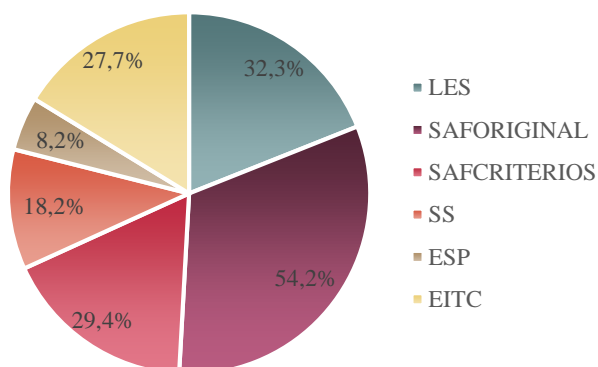
Para la ejecución de la investigación, se utilizó como herramienta estadística el programa SPSS versión 24. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$.

3. Resultados

3.1- Descripción de la muestra

De los 2133 pacientes seleccionados para el estudio, 688 (32.3%) eran LES, 1157 SAF que no reunían los criterios completos (54.2%), 628 SAF con criterios (29.4%), 389 SS (18.2%), 174 ESP (8.2%) y 590 EITC (27.7%), siendo el 81.5% de la muestra mujeres con una media de edad de 49.25 +/- 19 años.

Frecuencia enfermedades autoinmunes sistémicas



| | ENFERMEDAD TIROIDEA + | ANTI-TPO + | ANTI-TBG + | ANTI-TSI + |
|------------------------------|--------------------------|------------|---------------|------------|
| LES (N=688) | 75 (10.9%) | 73 (10.6%) | 18 (2.6%) | 0 |
| SAF ORIGINAL (N=1157) | 98 (8.5%) | 93 (8%) | 29 (2.5%) | 2 (0.2%) |
| SAF CRITERIOS (N=628) | 46 (7.3%) | 44 (7%) | 16 (2.5%) | 2 (0.3%) |
| SS (N=389) | 38 (9.8%) | 36 (9.3%) | 13 (3.3%) | 0 |
| ESP (N=174) | 14 (8%) | 14 (8%) | 4 (2.3%) | 0 |
| EITC (N=590) | 91 (15.4%) | 82 (13.9%) | 32 (5.4%) | 0 |

Tabla 1. Frecuencia de la enfermedad tiroidea autoinmune en las diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.

LES: lupus eritematoso sistémico.

SAF: síndrome antifosfolípido.

SS: síndrome de Sjögren

ESP: esclerodermia

EITC: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.

Anti-TPO: anti peroxidasa

Anti-TBG: anti tiroglobulina

Anti-TSI: anti receptor de la TSH.

| | CASOS | CONTROLES |
|------------------------------|------------|--------------|
| LES (N=688) | 75 (10.9%) | 613 (89.1%) |
| SAF ORIGINAL (N=1157) | 98 (8.5%) | 1059 (91.5%) |
| SAF CRITERIOS (N=628) | 46 (7.3%) | 582 (92.7%) |
| SS (N=389) | 38 (9.8%) | 351 (90.2%) |
| ESP (N=174) | 14 (8%) | 160 (92%) |
| EITC (N=590) | 91 (15.4%) | 499 (84.6%) |

Tabla 2. Número y porcentajes de casos y controles en cada EAIS

| ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE | MEDIA | N | DESVIACIÓN ESTÁNDAR |
|--------------------------------------|-------|------|------------------------|
| SÍ | 45.28 | 217 | 16.521 |
| NO | 47.91 | 1863 | 14.435 |
| TOTAL | 47.63 | 2080 | 16.333 |

Tabla 3. Media de edad casos y controles.

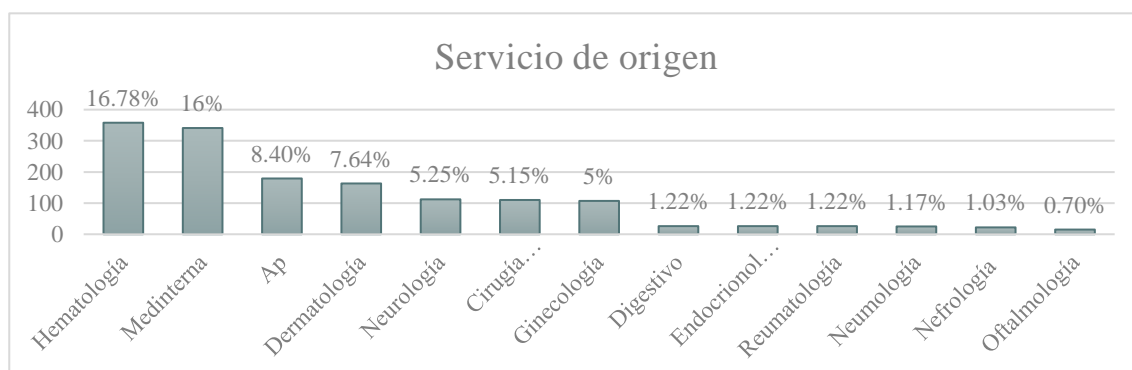
| ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA | MEDIA | N | DESVIACIÓN ESTÁNDAR |
|---------------------------------------|-------|------|------------------------|
| LES (N=688) | 44.53 | 671 | 15.393 |
| SAF ORIGINAL (N=1157) | 46.97 | 1137 | 16.222 |
| SAF CRITERIOS (N=628) | 47.74 | 621 | 15.925 |
| SS (N=389) | 54.63 | 377 | 15.226 |
| ESP (N=174) | 55.89 | 171 | 15.757 |
| EITC (N=590) | 44.40 | 581 | 15.895 |

Tabla 4. Media de edad en cada EAIS

| ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE | MUJER | HOMBRE | TOTAL |
|--------------------------------------|---------------|--------------|---------------|
| SÍ | 210 (96.33%) | 8 (3.70%) | 218 (10.22%) |
| NO | 1529 (79.84%) | 386 (20.15%) | 1915 (89.80%) |
| TOTAL | 1739 (81.5%) | 394 (18.5%) | 2133 |

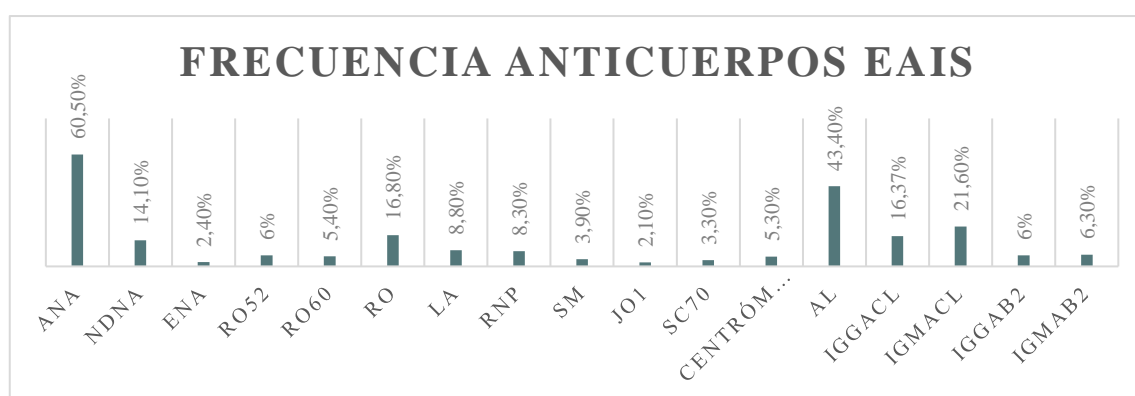
Tabla 5. Sexo casos y controles.

La entrada en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes puede iniciarse desde varios servicios, siendo los más significativos: 341(16%) pacientes de Medicina Interna de todos los sectores de Aragón, 163 (7.64%) de Dermatología, 358 (16.78%) de Hematología, 110 (5.15%) de Cirugía Vascular, 112 (5.25%) de Neurología, 179 (8.40%) de Atención Primaria, 107 (5%) de Ginecología, 26 (1.22%) de Digestivo, 25 (1.17%) de Neumología, 26 (1.22%) de Reumatología, 26 (1.22%) de Endocrinología, 15 (0.70%) de Oftalmología, 22 (1.03%) de Nefrología.

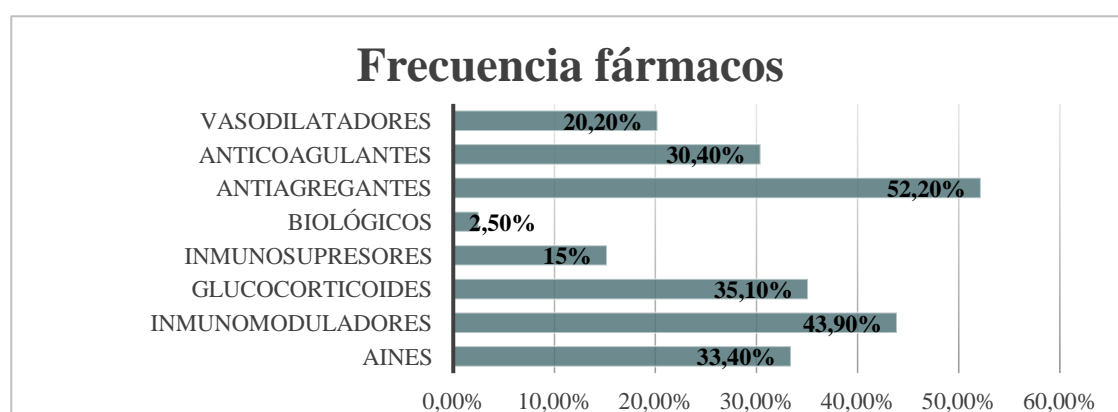


Por otro lado, del total de la muestra, 218 (10.22%) pacientes, presentaban enfermedad tiroidea autoinmune, obteniéndose el siguiente perfil inmunológico: 206 tenían anti-TPO + (9.7%), 63 anti-TBG + (3%) y tan sólo 2 anti-TSI + (0.1%). De todos ellos, 102 (46.8%) estaban en tratamiento sustitutivo con la hormona tiroidea (Eutirox o Levothroid).

Además, se estudiaron las frecuencias de los anticuerpos empleados para el diagnóstico de las EAIS: ANA (60.5%), nDNA (14.1%), ENA (2.4%), Ro (16.8%), Ro 52 (6%), Ro 60 (5.4%), La (8.8%), RNP (8.3%), Sm (3.9%), Scl70 (3.3%), Jo1 (2.1%), anticentrómero (5.3%), AL (43.4%), IgGACL (16.7%), IgMACL (21.6%), IgGAB2 (6%) e IgMAB2 (6.3%).



Para finalizar con el estudio descriptivo, se obtuvieron las frecuencias de los tratamientos más utilizados en el contexto de EAIS.



3.2- Asociación de la ETAI con cada EAIS

| | Enfermedad tiroidea autoinmune + | Odds ratio | Enfermedad tiroidea autoinmune - | Odds ratio | P |
|----------------------|--|-------------------------------|--|-------------------------------|-------|
| LES | 75 (10.9%) | | 613 (89.1%) | | .474 |
| SAF Original | 98 (8.5%) | 1.230 IC: (1.056-1.433) | 1059 (91.5%) | 0.812 IC: (0.713-0.925) | .004 |
| SAF Criterios | 46 (7.3%) | 1.440 IC: (1.104-1.878) | 582 (92.7%) | 0.882 IC: (0.819-0.951) | .004 |
| SS | 38 (9.8%) | | 351 (90.2%) | | .745 |
| ESP | 14 (8%) | | 160 (92%) | | 0.232 |
| EITC | 91 (15.4%) | 0.624 IC: (0.525-0.743) | 499 (84.6%) | 1.269 IC: (1.131-1.425) | < .01 |

Tabla 6. Chi cuadrado enfermedades autoinmunes sistémicas (EAIS) vs enfermedades tiroideas autoinmunes (ETAI).

3.3- Asociación de los anticuerpos antitiroideos con el resto de los autoanticuerpos

| | ANTI-TPO + | ANTI-TPO - | P |
|-----------------------|-------------|--------------|-------|
| ANA | 158 (12.2%) | 1132 (87.8%) | < .01 |
| DNA | 29 (9.7%) | 271 (90.3%) | .996 |
| ENA | 2 (3.9%) | 49 (96.1%) | .160 |
| RO52 | 13 (10.1%) | 116 (89.9%) | .868 |
| RO60 | 9 (7.8%) | 107 (92.2%) | .476 |
| RO | 31 (8.6%) | 328 (91.4%) | .472 |
| LA | 18 (9.6%) | 169 (90.4%) | .988 |
| RNP | 11 (6.2%) | 166 (93.8%) | .105 |
| SM | 4 (4.8%) | 80 (95.2%) | .121 |
| JO1 | 6 (13.3%) | 39 (86.7%) | .399 |
| SC70 | 13 (18.3%) | 58 (81.7%) | .012 |
| ANTICENTRÓMERO | 9 (8%) | 103 (92%) | .550 |
| AL | 69 (7.5%) | 857 (92.5%) | .003 |
| IGGACL | 35 (9.8%) | 322 (90.2%) | .918 |
| IGMACL | 45 (9.8%) | 415 (90.2%) | .918 |
| IGG AB2 | 13 (10.1%) | 116 (89.9%) | .868 |
| IGMAB2 | 13 (9.6%) | 122 (90.4%) | .991 |

Tabla 7. Chi cuadrado anticuerpos EAIS vs anticuerpo antiperoxidasa (anti-TPO).

| | ANTI-TBG + | ANTI-TBG - | P |
|----------------|------------|--------------|------|
| ANA | 45 (3.5%) | 1245 (96.5%) | .071 |
| DNA | 5 (1.7%) | 295 (98.3%) | .156 |
| ENA | 0 | 51 (100%) | .207 |
| RO52 | 3 (2.3%) | 126 (97.7%) | .664 |
| RO60 | 2 (1.7%) | 114 (98.3%) | .421 |
| RO | 10 (2.8%) | 349 (97.2%) | .837 |
| LA | 6 (3.2%) | 181 (96.8%) | .829 |
| RNP | 6 (3.4%) | 171 (96.6%) | .720 |
| SM | 3 (3.6%) | 81 (96.4%) | .733 |
| JO1 | 1 (2.2%) | 44 (97.8%) | .770 |
| SC70 | 5 (7%) | 66 (93%) | .038 |
| ANTICENTRÓMERO | 1 (0.9%) | 111 (99.1%) | .186 |
| AL | 19 (2.1%) | 907 (97.9%) | .031 |
| IGGACL | 8 (2.2%) | 349 (97.8%) | .383 |
| IGMACL | 16 (3.5%) | 444 (96.5%) | .453 |
| IGG AB2 | 1 (0.8%) | 128 (99.2%) | .132 |
| IGMAB2 | 8 (5.9) | 127 (94.1%) | .035 |

Tabla 8. Chi cuadrado anticuerpos EAIS vs anticuerpo antitiroglobulina (anti- TBG).

| | ANTI-TSI + | ANTI-TSI - | P |
|----------------|------------|--------------|------|
| ANA | 1 (0.1%) | 1289 (99.9%) | .762 |
| DNA | 0 | 300 (100%) | .567 |
| ENA | 0 | 51 (100%) | .825 |
| RO52 | 0 | 129 (100%) | .720 |
| RO60 | 0 | 116 (100%) | .734 |
| RO | 0 | 359 (100%) | .524 |
| LA | 0 | 187 (100%) | .661 |
| RNP | 0 | 177 (100%) | .670 |
| SM | 0 | 84 (100%) | .775 |
| JO1 | 0 | 45 (100%) | .835 |
| SC70 | 0 | 71 (100%) | .793 |
| ANTICENTRÓMERO | 0 | 112 (100%) | .739 |
| AL | 2 (0.2%) | 924 (99.8%) | .106 |
| IGGACL | 0 | 357 (100%) | .526 |
| IGMACL | 1 (0.2%) | 459 (99.8%) | .328 |
| IGG AB2 | 0 | 129 (100%) | .720 |
| IGMAB2 | 1 (0.7%) | 134 (99.3%) | .011 |

Tabla 9. Chi cuadrado anticuerpos EAIS vs anticuerpo anti receptor TSH (anti-TSI).

3.4- Comparación de la gravedad entre EAIS y la EAIS asociada a ETAI

| P=.328 | | Gravedad LES | | | | Total |
|--------------------------------|----|--------------|---------------|---------------|-------------|---------------|
| | | Grave | Leve | Moderado | No tratado | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 25 4.08% | 252 41.10% | 287 46.81% | 49 8% | 613 89.10% |
| | Sí | 2 2.7% | 38 50.7% | 32 42.7% | 3 4% | 75 10.90% |
| Total | | 27 3.92% | 290 42.15% | 319 46.37% | 52 7.56% | 688 |

Tabla 10. Chi cuadrado gravedad LES vs LES + enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI).

| | | Gravedad ESP | | | | Total |
|---------------------------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| | | Grave | Leve | Moderado | No tratado | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 1 0.625% | 54 33.75% | 50 31.25% | 55 34.375% | 160 91.95% |
| | Sí | 1 7.15% | 5 35.71% | 7 50% | 1 7.15% | 14 8.04% |
| Total | | 2 1.14% | 59 33.90% | 57 32.75% | 56 32.18% | 174 |

Tabla 11. Chi cuadrado gravedad ESP vs ESP + ETAI.

Se realizó una prueba t con las puntuaciones de la gravedad en la ESP para evaluar si su media era estadísticamente diferente de 174.

| T de Student Gravedad ESP | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|--------------|----------------------------|--------------------------------|
| P=.018 T(172)=-2.380 | Enfermedad tiroidea autoinmune | N | Media | Desviación estándar | Media de error estándar |
| Escala de puntuación | No | 160 | 3,40 | 3,443 | ,272 |
| | Sí | 14 | 5,71 | 4,008 | 1,071 |

Tabla 12. T de Student gravedad ESP vs ESP + ETAI

| | | Gravedad EITC | | | | Total |
|---------------------------------------|-----------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| | | Grave | Leve | Moderado | No tratado | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 5 1% | 221 44.30% | 52 10.42% | 221 44.30% | 499 84.57% |
| | Sí | 0 0% | 42 46.15% | 14 15.38% | 35 38.46% | 91 15.42% |
| Total | | 5 0.85% | 263 44.57% | 66 11.19% | 256 43.39% | 590 |

Tabla 13. Chi cuadrado gravedad EITC vs EITC+ ETAI

| P=.639 | | Gravedad SS | | | | Total |
|---------------------------------------|-----------|-------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| | | Grave | Leve | Moderado | No tratado | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 7 2% | 155 44.16% | 119 33.90% | 70 19.94% | 351 90.23% |
| | Sí | 2 5.26% | 16 42.10% | 12 31.57% | 8 21.05% | 38 9.76% |
| Total | | 9 2.31% | 171 43.96% | 131 33.67% | 78 20.05% | 389 |

Tabla 14. Chi cuadrado gravedad SS vs SS+ ETAI.

| P=.032 | | Gravedad SAF Original | | | | Total |
|---------------------------------------|-----------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | | 0 | Grave | Leve | Moderado | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 97 9.15% | 324 30.59% | 440 41.54% | 198 18.70% | 1059 91.52% |
| | Sí | 13 13.26% | 33 33.67% | 44 44.80% | 8 8.16% | 98 8.47% |
| Total | | 110 9.50% | 357 30.85% | 484 41.83% | 206 17.80% | 1157 |

Tabla 15. Chi cuadrado gravedad SAF original vs SAF original + ETAI

Se realizó una prueba t con las puntuaciones de la gravedad en el SAF para evaluar si su media era estadísticamente diferente de 1157

| T de Student Gravedad SAF Original | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------|--------------|----------------------------|--------------------------------|
| P=.005 T(1150)=-1.943 | Enfermedad tiroidea autoinmune | N | Media | Desviación estándar | Media de error estándar |
| Escala de puntuación | No | 1059 | 2,57 | 3,448 | ,106 |
| | Sí | 98 | 3,28 | 3,525 | ,356 |

Tabla 16. T de Student gravedad SAF Original vs SAF Original + ETAI.

| P= .111 | | Gravedad SAF Criterios | | | | Total |
|---------------------------------------|-----------|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 0 | Grave | Leve | Moderado | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 26 4.46% | 235 40.38% | 161 27.66% | 160 27.49% | 582 92.67% |
| | Sí | 1 2.17% | 25 54.34% | 14 30.43% | 6 13.04% | 46 7.32% |
| Total | | 27 4.30% | 260 41.40% | 175 27.86% | 166 26.43% | 628 |

Tabla 15. Chi cuadrado gravedad SAF criterios vs SAF criterios + ETAI

3.5- Comparación de exitus entre la EAIS y la EAIS asociada a ETAI.

| P= .681 | | Exitus Les | | Total |
|---------------------------------------|-----------|---------------|-------------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 601 98.04% | 12 1.95% | 613 89.10% |
| | Si | 73 97.33% | 2 2.66% | 75 10.90% |
| Total | | 674 97.96% | 14 2.03% | 688 |

Tabla 16. Chi cuadrado exitus LES vs LES+ETAI

| P=.748 | | Exitus SAF Original | | Total |
|---------------------------------------|-----------|---------------------|-------------|----------------|
| | | No | Sí | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 1044 98.58% | 15 1.12% | 1059 91.52% |
| | Sí | 97 98.97% | 1 1.02% | 98 8.47% |
| Total | | 1141 98.62% | 16 1.38% | 1157 |

Tabla 17. Chi cuadrado exitus SAF original VS SAF original +ETAI

| P=.424 | | Exitus SAF Criterios | | Total |
|---------------------------------------|-----------|----------------------|------------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 574 98.62% | 8 1.37% | 582 92.67% |
| | Sí | 46 100% | 0 | 46 7.32% |
| Total | | 620 98.72% | 8 1.27% | 628 |

Tabla 18. Chi cuadrado exitus SAF criterios vs SAF criterios + ETAI

| P=.006 | | Exitus en SS | | Total |
|---------------------------------------|-----------|---------------|------------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 349 99.43% | 2 0.56% | 351 90.23% |
| | Sí | 36 94.73% | 2 5.26% | 38 9.77% |
| Total | | 385 98.97% | 4 1.02% | 389 |

Tabla 19. Chi cuadrado exitus SS vs SS + ETAI

| P=.172 | | Exitus ESP | | Total |
|---------------------------------------|-----------|---------------|--------------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 141 88.12% | 19 11.87% | 160 91.95% |
| | Sí | 14 100% | 0 | 14 8.04% |
| Total | | 155 89.08% | 19 10.91% | 174 |

Tabla 20. Chi cuadrado exitus ESP vs ESP + ETAI

| P=.458 | | Exitus EITC | | Total |
|---------------------------------------|-----------|---------------|------------|---------------|
| | | No | Sí | |
| Enfermedad tiroidea autoinmune | No | 496 99.39% | 3 0.60% | 499 84.57% |
| | Sí | 91 100% | 0 | 91 15.42% |
| Total | | 587 99.50% | 3 0.50% | 590 |

Tabla 21. Chi cuadrado EITC vs EITC + ETAI

4. Discusión

Se ha realizado un estudio retrospectivo unicéntrico intentando encontrar asociaciones entre ETAI y EAIS, sus anticuerpos y si la presencia de ETAI junto con las EAIS supone una mayor gravedad o mortalidad. Se ha objetivado una menor asociación de la ETAI con el SAF, principalmente en el grupo de “SAF Criterios” donde únicamente un 7.3% presentaban ETAI asociada. Por el contrario, la EITC es la EAIS que más parece asociarse con ETAI, apareciendo en un 15.4%.

Además, se ponen en evidencia asociaciones negativas entre determinados anticuerpos de EAIS y ETAI (fundamentalmente scl70 y AL), mayor mortalidad en SS con ETAI y una mayor gravedad en pacientes diagnosticados de ESP y SAF junto con ETAI.

Acorde con la mayoría de los estudios realizados, nuestros pacientes con ETAI presentan mayor prevalencia de anti-TPO (56.8%), siendo más frecuente en la EITC y LES (13.9% y 10.6% respectivamente), que del resto de anticuerpos tiroideos. El antitiroideo menos frecuente es el anti-TSI, apareciendo únicamente en 4 casos. Puesto que el anti-TSI es el que más se relaciona con la enfermedad de Graves y de todos los pacientes con ETAI, el 46.8% estaban bajo tratamiento hormonal sustitutivo, podemos afirmar que parece que el hipotiroidismo es la manifestación clínica más frecuente, aunque sin datos contundentes.

La prevalencia de la ETAI será mayor en personas que padecen una EAIS en comparación con la población general, y así se ha descrito en la mayoría de la literatura científica(2,3,6,11,12). Así, queda remarcada la importancia de conocer cuál es el significado de esta asociación en el curso de las diferentes EAIS, para así poder anticiparnos a ellas o bien mejorar la actitud terapéutica, y por consiguiente el pronóstico de pacientes autoinmunes.

En nuestro estudio hemos encontrado una menor asociación del SAF con la ETAI en comparación con el resto de EAIS estudiadas, especialmente en el grupo de “SAF Criterios”, en el cual únicamente un 7.3% presentaban ETAI. Por el contrario, pacientes diagnosticados de EITC parecen asociarse más a la ETAI que el resto de EAIS (15.4% de pacientes con EITC presentan ETAI concomitante).

Por otro lado, en este estudio se pone de manifiesto una asociación negativa entre diferentes anticuerpos: anti-TPO y anti-TBG con AL y Scl70. También se encuentra asociación negativa entre el anti-TPO y ANA, y el anti-TBG con IgMAB2.

Estos hallazgos pueden ser explicados principalmente por la discordancia en cuanto al tamaño entre casos y controles, siendo siempre mayor el grupo control.

Sin embargo, acorde con nuestros resultados, Innocencio et al (13,14) en dos de sus artículos expresa que rara vez se ponen de manifiesto anticuerpos antitiroideos en el SAF, y por consiguiente no se relaciona con la ETAI. Además, este resultado se ve reforzado por Díez et al (15) que al estudiar pacientes con anticuerpos del SAF, en concreto anticardiolipina, no encuentra un incremento de anticuerpos antitiroideos, y por consiguiente de ETAI. Cabe señalar que varios estudios han obtenido como resultado una mayor proporción de anticuerpos propios del SAF en pacientes con ETAI, pero en ningún caso presentaron clínica propia de este síndrome (trombosis o patología ginecológica), por lo que dicha asociación fue considerada un epifenómeno (16–18).

Aunque son menos los estudios que tratan de explicar la asociación de la ETAI con la EITC, Irena et al (19) encuentra asociación estadísticamente significativa entre la ETAI y el LES y la EITC pero no para el SS y la ESP. Además, se expone que la tiroiditis autoinmune es la manifestación tiroidea en la EITC con un 6.6% (20).

El anticuerpo ANA y AL están presentes en un 60.50% y 43.50% respectivamente en nuestra muestra. Como hemos dicho anteriormente, el número de controles es muy superior al de casos, por lo que, al ser anticuerpos muy frecuentes, presentan una mayor probabilidad de aparecer en pacientes sin ETAI, justificando esta asociación negativa.

Sin embargo, Lazúrová et al (21) revela que el ANA es el anticuerpo no órgano específico más frecuente en la ETAI. Se sabe que la positividad de los anticuerpos precede en multitud de ocasiones a la enfermedad autoinmune, por lo que Elnady et al (22) van un paso más allá y demuestran que pacientes con ETAI y ANA positivos tienen un riesgo más elevado de padecer una EAIS, en concreto un 6.5% de sus pacientes con estas características desarrollaron un SS.

En cuanto a la gravedad, nuestros datos revelan que pacientes diagnosticados de ESP o SAF junto con ETAI parecen tener una mayor gravedad. Pacientes que presentan ESP y ETAI concomitante presentan una T de Student (172)=-2.380, p=.018 con M=5.71, SD=4.008 frente a una M=3.40, SD=3.443 para pacientes sin ETAI. Del mismo modo, pacientes con SAF y ETAI obtuvieron una T de Student (1150)=-1.943 con M= 3.28, SD=3.525 frente M=2.57, SD=3.448.

Tanto la ESP como el SAF pueden desencadenar una sintomatología sistémica grave por sí misma, siendo la hipertensión arterial pulmonar (HTP) y trombosis respectivamente las más características. Por otro lado, el mayor tamaño de pacientes diagnosticados de SAF y la media de edad más elevada de los pacientes con ESP, hace que sea más probable la coexistencia de otras patologías, autoinmunes o no, que supongan una sombra en la evolución y pronóstico de ambos.

Existe una buena evidencia de que el hipertiroidismo incrementa la morbilidad cardiovascular al relacionarse con los predictores de la mortalidad cardiovascular como la fibrilación auricular, hipertrofia y disfunción ventricular (23–25). Su antagonista, presenta una relación más indirecta, ya que se relaciona con la aterosclerosis y la hipertensión (23,24). Además, aunque la asociación es rara, se han descrito varios casos de pacientes con enfermedad de Graves, SAF y enfermedad trombótica (25,26).

La enfermedad de Graves ha sido considerada como una situación procoagulante, ya que produce un aumento del factor VIII y fibrinógeno así como una mayor actividad del factor X (18).

Finalmente, nuestros resultados muestran una mayor proporción de exitus en pacientes con SS junto con ETAI, aunque con un número reducido de casos (sólo dos casos en el grupo control y en el grupo de casos).

Este dato puede explicarse por la media de edad más elevada de este grupo en comparación con el resto. Cabe señalar que este grupo no solo está formado por SS primario sino también por SS secundario, siendo este último de mayor tamaño.

Así, la coexistencia de SS con otras EAIS hace más probable que la causa del incremento de la mortalidad no sea por el propio SS, ya que es una enfermedad autoinmune limitada a la afectación glandular, y por consiguiente con poca afectación que suponga un riesgo elevado.

A la luz de estos datos, podemos afirmar que la coexistencia de varios trastornos autoinmunes es una realidad (27–30). Son muchos los estudios que tratan de justificar este acontecimiento conocido en la literatura científica como síndrome “overlap”, conduciendo todos ellos a la suma de varios factores.

Uno de ellos consiste en que todas ellas presentan un mecanismo patológico común: la producción de anticuerpos y/o poblaciones celulares autorreactivas (29). Por otro lado, tendencias genéticas comunes, en sujetos predispuestos, junto con factores desencadenantes capaces de modular la actividad del sistema inmune.

La elevada prevalencia del síndrome “overlap” entre las enfermedades autoinmunes aviva la necesidad de investigar su impacto en la progresión de estas. Elnady et al y Chambers et al(22,31), aunque de manera poco contundente, muestran como los pacientes con más de una enfermedad autoinmune tienen puntuaciones de daño más grave a los 5 años del diagnóstico que los pacientes con una única enfermedad autoinmune. En consecuencia, se describe una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con superposición de patologías.

Las limitaciones del presente estudio son, en primer lugar, consecuencia de sus características: retrospectivo, unicéntrico, utilización de un muestreo no probabilístico, distribución asimétrica de la muestra en cuanto al tamaño en el grupo de casos y controles, así como el manejo de una muestra en la que todos los integrantes están diagnosticados de alguna EAIS, por lo que no se puede comparar con población sana. En segundo lugar, dada la alta sensibilización con el SAF y la participación de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Miguel Servet en las consultas de alto riesgo de embarazo del mismo hospital, puede existir una sobreestimación de los anticuerpos del SAF, y por consiguiente de su diagnóstico. Finalmente, para la valoración de la gravedad de las EAIS no hemos utilizado las escalas validadas, sino que hemos creado una a partir de los diferentes tratamientos, por lo que los resultados no son contundentes.

Las principales ventajas del estudio son una muestra amplia, probablemente supone la mayor cantidad de pacientes con EAIS de Aragón, así como la gran variedad de patologías autoinmunes y sus respectivos anticuerpos.

5. Conclusiones

- El SAF parece tener una menor asociación con la ETAI (7.3%). Por el contrario, la EITC es la EAIS que más se asocia con la ETAI (15.4%)
- Los anticuerpos anti-TPO y anti-TBG se asocian negativamente con AL y Scl70. El anticuerpo anti-TPO también presenta una asociación negativa con ANA y el anti-TBG con IgM AB2.
- Los pacientes con ESP o SAF que además padecen ETAI se asocian a una posible mayor gravedad, en función de los tratamientos utilizados.
- La mortalidad parece ser mayor en SS con ETAI.

Se necesitan más estudios, multicéntricos y prospectivos, para evaluar estas posibles asociaciones. Futuros estudios podrían ir encaminados a conocer cómo influye la coexistencia de varias enfermedades autoinmunes en su evolución y pronóstico, y qué proporción de daño es atribuible a la cada una de ellas.

6. Bibliografía

1. Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J Autoimmun.* 1 de febrero de 2014;48-49(Supplement C):50-2.
2. El-saadany H, Abd Elkhaliq M, Moustafa T, Abd El bar E. Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Its impact as a cardiovascular risk factor. *Egypt Rheumatol.* 1 de abril de 2014;36(2):71-8.
3. A. Nazarinia M, Ghaffarpasand F, Rasaee N, Shams M. The prevalence of thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1 de enero de 2011;29:175-175.
4. Chronic Autoimmune Thyroiditis | NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. [citado 31 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199607113350206>
5. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffilli I, Corti A, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism.* 1 de junio de 2010;59(6):896-900.
6. Costa CCB, Medeiros M, Watanabe K, Martin P, Skare TL, Costa CCB, et al. Hashimoto thyroiditis may be associated with a subset of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension. *Rev Bras Reumatol.* octubre de 2014;54(5):366-70.
7. Mavragani CP, Danielides S, Zintzaras E, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antithyroid antibodies in antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical associations. *Lupus.* octubre de 2009;18(12):1096-9.
8. Ozgen AG, Keser G, Erdem N, Aksu K, Gümüşdis G, Kabalak T, et al. Hypothalamus-hypophysis-thyroid axis, triiodothyronine and antithyroid antibodies in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2001;20(1):44-8.

9. Liu Y, Lin W, Tsai M, Fu L. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease – Experience in a single medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 13 de julio de 2017 [citado 31 de enero de 2018];0(0). Disponible en: [http://www.e-jmii.com/article/S1684-1182\(17\)30084-1/fulltext](http://www.e-jmii.com/article/S1684-1182(17)30084-1/fulltext)
10. Nancy A-L, Yehuda S. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. *Arch Dermatol Res*. 1 de enero de 2009;301(1):57-64.
11. 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]. 23 de abril de 2015 [citado 5 de marzo de 2018];10(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408090/>
12. Zhang M, Li X-M, Wang G-S, Qian L, Tao J-H, Ma Y, et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a meta analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 15 de agosto de 2014;7(9):6270-3.
13. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Anticuerpos antitiroideos en enfermedades autoinmunes. *Med B Aires*. junio de 2004;64(3):227-30.
14. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. High prevalence of thyroid autoantibodies in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis but not in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol*. diciembre de 2003;22(6):494.
15. Díez JJ, Doorno RA, Iglesias P, Sastre J, Gómez-Pan A, Borbujo J. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Immunol*. 1993;40(3):125-34.
16. Nabriski D, Ellis M, Ness-Abramof R, Shapiro M, Shenkman L. Autoimmune thyroid disease and antiphospholipid antibodies. *Am J Hematol*. mayo de 2000;64(1):73-5.
17. Mehdi AA, Salti I, Uthman I. Antiphospholipid Syndrome: Endocrinologic Manifestations and Organ Involvement. *Semin Thromb Hemost*. febrero de 2011;37(01):049-57.
18. Versini M. Thyroid Autoimmunity and Antiphospholipid Syndrome: Not Such a Trivial Association. *Front Endocrinol* [Internet]. 21 de julio de 2017 [citado 5 de marzo de 2018];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519533/>

19. Irena K, Zivancevic Simonovic S, Mirjana B, Dimitrijević L. Thyroid function and antithyroid autoantibodies in patients with connective tissue diseases. *Medicus*. 1 de julio de 2006;7.
20. Danieli MG, Rossetti L, Fraticelli P, Malcangi G, Testa I, Danieli G. Autoimmune thyroid diseases in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2000;19(1):42-6.
21. Lazúrová Ivica, Benhatchi Karim, Rovenský Jozef, Kozáková Darina, Wagnerová Hedviga, Tajtáková Mária, et al. Autoimmune Thyroid Disease and Autoimmune Rheumatic Disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 1 de septiembre de 2009;1173(1):211-6.
22. Elnady BM, Kamal NM, Shaker RHM, Soliman AF, Hasan WA, Alghamdi HA, et al. Prevalence and clinical significance of nonorgan specific antibodies in patients with autoimmune thyroiditis as predictor markers for rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 23 de septiembre de 2016 [citado 5 de abril de 2018];95(38). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5044881/>
23. Dörr M, Völzke H. Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol*. diciembre de 2005;30(4):199-216.
24. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke*. octubre de 2005;36(10):2302-10.
25. Khochtali I, Hamza N, Gassab E, Baba A, Kacem M, Frih M, et al. Graves' Disease Associated with Cerebrovascular Disease and Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2010 [citado 8 de abril de 2018];2010. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939437/>
26. Jain A. Antiphospholipid Antibody Syndrome Associated with Graves' Disease Presenting As Inferior Vena Cava Thrombosis with Bilateral Lower Limb DVT. *Clin Med Insights Case Rep*. 16 de abril de 2014;7:37-9.
27. Molinelli E, Giuliadori K, Campanati A, Brisigotti V, Offidani A. Coexistence of systemic lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis, and bilateral breast cancer in the same patient: a random association? *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(3):55-7.
28. Jury E, D'Cruz D, Morrow W. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol*. mayo de 2001;54(5):340-7.

29. Lorber M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. The coexistence of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum.* octubre de 1994;24(2):105-13.
30. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity.* mayo de 2005;38(3):219-23.
31. Chambers SA, Charman SC, Rahman A, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a multiethnic cohort of patients with systemic lupus erythematosus with reference to damage and mortality. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2007;66(9):1173-7.

Anexo

Tabla 1. Criterios de clasificación SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) para LES

| Criterios clínicos | |
|-----------------------------|---|
| 1. Lupus cutáneo agudo | <ul style="list-style-type: none"> • 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 resuelven sin cicatriz, aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias) en ausencia de dermatomiositis |
| 2. Lupus cutáneo crónico | <ul style="list-style-type: none"> • 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 timidus • Sabañones lúpicos • Overlap entre lupus discoide y liquen plano |
| 3. Úlceras nasales y orales | <ul style="list-style-type: none"> • Paladar, boca, lengua • Nariz <p>(en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida)</p> |
| 4. Alopecia no cicatricial | <ul style="list-style-type: none"> • Adelgazamiento difuso • Fragilidad capilar con pelos rotos visibles <p>(en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica)</p> |

| | Criterios clínicos |
|---|---|
| 5. Sinovitis | <ul style="list-style-type: none"> • Inflamación de ≥ 2 articulaciones • Artralgias de ≥ 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina |
| 6. Serositis | <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>(en ausencia de otras causas como infección, uremia, pericarditis de Dressler)</p> |
| 7. Nefropatía lúpica | <ul style="list-style-type: none"> • Índice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h • Cilindros hemáticos en orina |
| 8. Neurolupus | <ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones • Psicosis • Mononeuritis múltiple • Mielitis • Neuropatía periférica o craneal • Estado confusional agudo <p>(en ausencia de otras causas como vasculitis, primaria del SNC, infecciones, diabetes mellitus, uremia, drogas, intoxicación)</p> |
| 9. Anemia hemolítica | |
| 10. Leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$)/linfopenia ($<1.000/\text{mm}^3$) | (en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal) |
| 11. Trombopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) | (en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trompetica 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 antifosfolípidos | <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante lúcido positivo • RPR luético falso positivo • Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM) • Anti-β₂-glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM) |
| 5. Hipocomplementemia | <ul style="list-style-type: none"> • C3 bajo • C4 bajo • CH50 bajo |
| 6. Test de Coombs directo positivo | (en ausencia de anemia hemolítica) |

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

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

Tabla 2. Resumen declaración del Consenso Sydney sobre la clasificación SAF.

El SAF está presente si se cumplen al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio.

| Criterios clínicos | Criterios laboratorio |
|--|---|
| <p>1. Trombosis vascular: Uno o más episodios documentados de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos validados. Para la confirmación histológica, la trombosis debe estar presente sin una inflamación significativa de la pared del vaso.</p> <hr/> <p>2. Morbilidad embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en o más allá de la décima semana de gestación, con morfología fetal normal, documentada por ultrasonido o examen directo del feto. • Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la 34ª semana de gestación por eclampsia o preeclampsia diagnosticada por definiciones estándar, o características reconocidas de la insuficiencia placentaria. • Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la 10ª semana de gestación, con anormalidades maternas u hormonales, y anomalías maternas y causas cromosómicas paternas excluidas. | <p>1. Anticoagulante lúpico (AL) presente en el plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectado según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.</p> <hr/> <p>2. Anticuerpo anticardiolipina (aCL) del isotipo IgG y / o IgM en suero o plasma, presente en título medio o alto (> 40 GPL o MPL, o > percentil 99), en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por un ELISA estandarizado.</p> <hr/> <p>3. Anticuerpo anti-β2 glicoproteína-I (anti-β2GPI) del isotipo IgG y / o IgM en suero o plasma con un título > percentil 99, en dos o más ocasiones, al menos 12 semanas de diferencia, medido por un ELISA estandarizado.</p> |

Adaptado de Miyakis et al. J Thromb Haemost. 2006; 4: 295-306 [1]. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. Blood Reviews. 1 de noviembre de 2017;31(6):406-17

Tabla 3. EULAR/ACR criterios para la clasificación ESP.

| Ítems | Subítems | Puntuación |
|--|---|------------|
| Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente) | | 9 |
| Engrosamiento de la piel de los dedos (solo cuenta la puntuación más alta) | Dedos hinchados | 2 |
| | Esclerodactilia de los dedos | 4 |
| Lesiones en la punta de los dedos (solo cuenta la puntuación más alta) | Úlceras digitales en punta de los dedos | 2 |
| | Escaras en punta de los dedos | 3 |
| Telangiectasias | | 2 |
| Capilaroscopia patológica | | 2 |
| Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad intersticial pulmonar* (*máxima puntuación 2) | HTP EPI | 2 |
| Raynaud | | 3 |
| Autoanticuerpos** (cualquiera de los anticentrómero y antitopoisomerasa) | | 3 |
| Anti-Scl70, anti-RNA polimerasa III (**máxima puntuación 3) | | |
| PUNTUACIÓN TOTAL | | |

van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. Arthritis Rheum. noviembre de 2013;65(11):2737-47.

Los pacientes que tienen una puntuación total de 9 o más se clasifican como pacientes con esclerosis sistémica definitiva.

HTP es la hipertensión arterial pulmonar. La definición es HTP comprobada mediante cateterismo cardíaco derecho.

EPI es la enfermedad pulmonar intersticial definida como fibrosis pulmonar en la TCAR o radiografía de tórax, más pronunciada en las porciones basales de los pulmones, o la presencia de crepitantes de "velcro" en la auscultación no debida a otra causa como la insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 4. Definición de los ítems de los criterios ESP.

| Ítem | Definición |
|--|---|
| Engrosamiento de la piel | Engrosamiento o endurecimiento de la piel no debido a cicatrices después de una lesión, trauma, etc. |
| Esclerodactilia | Dedos hinchados: un aumento difuso, que generalmente no deja espacio, en la masa de los tejidos blandos que se extiende más allá de los límites normales de la cápsula articular. Los dedos normales se estrechan distalmente con los tejidos siguiendo los contornos del hueso digital y las estructuras articulares. La hinchazón de los dedos borra estos contornos. No es debido a otras razones, como dactilitis inflamatoria. |
| Úlceras o escaras en la punta de los dedos | Úlceras o cicatrices distales o en la articulación PIP que no se cree que sean debidas a un trauma. Las cicatrices con picaduras digitales son áreas deprimidas en las puntas digitales como resultado de la isquemia, en lugar de traumatismos o causas exógenas |
| Telangiectasias | Las telangiectasias son redondas y bien demarcadas y se encuentran en manos, labios, dentro de la boca. Las telangiectasias son vasos sanguíneos superficiales dilatados maculares visibles; que colapsan con la presión y se llenan lentamente cuando se libera la presión; distinguibles de angiomas y dilataciones de venas superficiales. |
| Capilaroscopia | Capilares dilatados y / o pérdida capilar con o sin hemorragias pericapilares en el pliegue ungueal y se pueden ver en la cutícula. |

| Ítem | Definición |
|----------------------------------|--|
| Hipertensión arterial pulmonar | Hipertensión arterial pulmonar diagnosticada por cateterismo cardíaco derecho de acuerdo con las definiciones estándar. |
| Enfermedad intersticial pulmonar | Fibrosis pulmonar en TCAR o radiografía de tórax, más pronunciada en las porciones basales de los pulmones, o presencia de crepitaciones de tipo "Velcro" en la auscultación no debida a otra causa como insuficiencia cardíaca congestiva. |
| Raynaud | Autoinforme o informado por un médico con al menos un cambio de color de dos fases en el (los) dedo (s) y con frecuencia dedo (s) que consiste en palidez, cianosis y/o hiperemia reactiva en respuesta a la exposición al frío o la emoción; usualmente una fase es palidez. |
| Anticuerpos específicos ESP | Anticuerpo anti-centrómero o patrón de centrómero en la prueba de anticuerpos antinucleares (ANA); anticuerpo anti-topoisomerasa I (también conocido como anticuerpo anti-Scl70); o anticuerpo anti-ARN polimerasa III. Positivo de acuerdo con los estándares locales de laboratorio. |

van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. Arthritis Rheum. noviembre de 2013;65(11):2737-47.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Sjögren

Screening: sequedad de ojos y de boca > 3 meses

Posible evaluación básica:

Caudal salival no estimulado,
Prueba de Schirmer,
Prueba de verde de Lisamina o fluoresceína,
Inmunofluorescencia de ANA,
Título ANA, título Ro / SSA,
Biopsia de glándula salival labial,
Puntuación de enfoque ≥ 1 enfoque / 4 mm²

Evaluación de diagnóstico extendida (ejemplos dependiendo de los síntomas / ESSDAI):

PFT, HRCT, prueba de caminata de 6 minutos, Cabeza MRI, ENMG,
espina dorsal,
Precaución: linfoma no Hodgkin,
Durante el embarazo: Precaución: bloqueo cardíaco congénito

Stefanski A-L, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. Deutsches
Arzteblatt International. 19 de mayo de 2017;114(20):354-6

ANA: anticuerpo antinuclear;

ENMG: electroneuromiografía;

ESSDAI, EULAR: Índice de actividad SS;

HRCT: tomografía computarizada de alta resolución;

PFT: test función pulmonar.