



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

**“ PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES QUE
SE PRESENTAN EN CONSULTA EXTERNA DE
REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA ”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

P R E S E N T A:

SANDY BADILLO DE LA PEÑA

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Facultad de Medicina



DIRECTOR DE TESIS:

DR. CANDIDO FLORES LORENZO.

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2018

AUTORIZACIONES

Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Director de Planeación, Enseñanza e Investigación.

Dr. Víctor Orlando Cortes Moreno
Coordinador de Enseñanza

Dr. Erick Obed Martínez herrera
Subdirector de investigación

Dr. Rodolfo Pinto Almazán
Asesor Metodólogo:

Dr. Candido Flores Lorenzo.
Asesor Clínico

Dr. Eliseo Pérez Silva
Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Interna

PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES DEL PROTOCOLO

Título de protocolo: Prevalencia de disfunción tiroidea en enfermedades reumatológicas autoinmunes que se presentan en consulta externa de reumatología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Área: Medica

Especialidad: Medicina Interna, Endocrinonología y Reumatología

II. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Datos generales del investigador principal:

Nombre del investigador: Badillo de la Peña Sandy

E-mail: sandy.bdlp@gmail.com

Teléfono: 59729800

Extensión: 1019/1020

Celular: 044 (55) 64585757

Área: Médica

Extracto curricular (máximo media cuartilla):

Datos generales del coinvestigador (investigador externo a la institución):

Nombre del coinvestigador: Flores lorenzo Candido

E-mail: kndido@hotmail.com

Teléfono: 59729800

Extensión: 1019/1020

Celular: 044 (55) 36480041

Área: Médica

Institución adscrita: Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Domicilio (institucional): Carretera Federal, México-Puebla Km 34.5, Pueblo de Zoquiapan, Municipio de Ixtapaluca.

Extracto curricular (máximo media cuartilla):

TÍTULO DEL PROYECTO

Prevalencia de disfunción tiroidea en enfermedades reumatológicas autoinmunes que se presentan en consulta externa de reumatología del hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca.

AUTORES E INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Badillo de la Peña Sandy Hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca.

Flores Lorenzo Candido Hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca.

Perez Silva Eliseo Hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca.

Gil Velázquez Israel N. Hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca.

RESUMEN

El objetivo es conocer la prevalencia de disfunción tiroidea, asociada con enfermedades reumatológicas autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide), de pacientes de la consulta externa de reumatología, se ha visto que las enfermedades tiroideas como hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico y en menor medida el hipertiroidismo, presentan cuadros clínicos atípicos debutando con síndrome de poliartritis haciendo confuso el diagnóstico de enfermedades reumatológicas autoinmunes, así como la asociación entre estas entidades, a pesar de iniciar el tratamiento con escasa respuesta terapéutica. La intención es identificar estas asociaciones para solicitar estudios paraclínicos de escrutinio en busca de descartar alguna de estas patologías asociadas y optimizar el manejo del paciente.

ANTECEDENTES O MARCO TEÓRICO

Los desórdenes de la glándula tiroides se pueden tener diversas etiologías ya sean congénitos, autoinmunes, secundario al uso de medicamentos, provocando

una producción excesiva de hormonas tiroideas como en el hipertiroidismo o disminución en la producción de dichas hormonas conocido como hipotiroidismo. Además de presentar otras entidades como el síndrome eutiroideo enfermo, hipotiroidismo o hipertiroidismo subclínico.

Las enfermedades sistémicas agudas y crónicas se han asociado con una reducción significativa de T3 total y libre, una situación conocida como síndrome de T3 baja (síndrome eutiroideo enfermo, síndrome de enfermedad no tiroidea), descrita en pacientes con diversas condiciones clínicas y quirúrgicas y después del uso de drogas, como amiodarona, propranolol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides. Los corticosteroides inhiben levemente la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), mientras que los AINE interfieren con la unión con las proteínas transportadoras, reduciendo la concentración sérica de las hormonas tiroideas. La prevalencia de ese síndrome es controvertida, oscilando entre 0% -47.8%, según diferentes autores⁵. Este fenómeno se ha observado en pacientes con AR, probablemente es el resultado de un trastorno en la conversión periférica de tiroxina en triyodotironina debido al proceso inflamatorio crónico.

El hipotiroidismo subclínico se define bioquímicamente como un nivel elevado de tirotrópina en suero en combinación con un nivel de T4 libre en suero que está dentro del rango de referencia de la población. La incidencia del hipotiroidismo subclínico varía entre las poblaciones y varía entre 3 y 15%, con una mayor incidencia asociada con el aumento de la edad, el sexo femenino y un estado de yodo subóptimo. El hipotiroidismo subclínico puede verse como una forma leve de falla tiroidea, que es causada por la enfermedad tiroidea autoinmune en la mayoría de los casos. Un nivel de corte de tirotrópina de 10 mUI por litro se usa comúnmente para distinguir entre el hipotiroidismo subclínico leve y el más grave. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen un nivel de tirotrópina de menos de 10 mUI por litro. El riesgo de progresión del hipotiroidismo subclínico al hipotiroidismo manifiesto es de aproximadamente 2 a 6% por año; el riesgo es mayor en el sexo femenino mujeres que entre el sexo masculino y entre las personas con mayores niveles de tirotrópina, las que tienen niveles más altos de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y las que tienen niveles de T4 libre bajos y normales. Entre las personas que tienen un solo medida de tirotrópina elevada de menos de 7 mUI por litro, el nivel de tirotrópina se normaliza en hasta 46% dentro de los 2 primeros años¹⁴.

Por otro lado, el hipertiroidismo clínico los niveles séricos de T4 libre y triyodotironina (T3) o los niveles de T3 solo son elevados, y los niveles séricos de tirotrópina están suprimidos. La prevalencia de hipertiroidismo manifiesto oscila entre el 0,7 y el 1,8% en poblaciones con suficiente yodo y del 2 al 15% en personas con deficiencia leve de yodo²¹.

El hipertiroidismo subclínico se define bioquímicamente en una baja concentración sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) sin manifestaciones clínicas. Entre el 65% y el 75% de las personas con hipertiroidismo subclínico tienen niveles séricos de tirotrópina de 0.1 a 0.4 mU por litro (denominado hipertiroidismo subclínico leve), y el resto tienen niveles de tirotrópina de menos de 0.1 mU por

litro (hipertiroidismo subclínico grave). La progresión a hipertiroidismo manifiesto puede ocurrir, especialmente cuando los niveles séricos de tirotropina son menores a 0.1 mU por litro. Incluso sin progresión a hipertiroidismo manifiesto, el hipertiroidismo subclínico puede asociarse con resultados adversos, que incluyen enfermedad cardiovascular (p. Ej., Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria), pérdida ósea, fracturas y demencia, particularmente en personas mayores de 65 años. edad con enfermedad grave. Aunque faltan datos de ensayos clínicos aleatorizados para guiar las decisiones de tratamiento, las organizaciones profesionales recomiendan el tratamiento del hipertiroidismo subclínico en personas mayores de 65 años y mujeres posmenopáusicas, especialmente cuando los niveles séricos de tirotropina son menores de 0,1 mU por litro²¹.

Las causas de hipertiroidismo clínico y subclínico incluyen bocio multinodular tóxico o adenoma tóxico y enfermedad de Graves, y este último representa el 40% de los casos en poblaciones con suficiente ingesta de yodo. Es importante descartar otras causas que producen niveles bajos de tirotropina sérica antes de realizar el diagnóstico de hipertiroidismo subclínico como la enfermedad grave no tiroidea, administración de medicamentos que suprimen los niveles séricos de tirotropina (p. Ej., Dopamina, altas dosis de glucocorticoides, dobutamina, análogos de somatostatina, anfetaminas, bromocriptina y bexaroteno), Edad avanzada (es decir, cambios inducidos por la edad en el eje tiroideo hipotalámico-hipofisario en áreas del mundo con deficiencia de yodo)²¹. Debido a estos factores Las anomalías en la función tiroidea y la presencia de autoanticuerpos tiroideos se han descrito con frecuencia en pacientes con enfermedades reumatológicas siendo más prevalente en diversos estudios el hipotiroidismo^{5,9}. Se han realizado diversos estudios para determinar la prevalencia de la disfunción tiroidea en enfermedades autoinmunes reumatológicas, en la que se ha demostrado que la artritis reumatoide se asocia con el hipotiroidismo, mientras que lupus eritematoso sistémico se asocia con hipotiroidismo subclínico y clínico el cual se estima aproximadamente 5,7%, cinco veces más frecuente que en la población general. La asociación entre LES y enfermedad de Graves se ha descrito con menos frecuencia oscilando entre 0% y 8,9% sin aumento en la prevalencia en comparación con la población sana⁵.

Hipotiroidismo manifiesto tiene una prevalencia 0.3%, mientras que el hipotiroidismo subclínico su prevalencia es de 4-10%. El cual se define como un nivel de TSH sérica por encima del límite superior del rango de referencia con un nivel de T4 libre de suero dentro del rango de referencia. El rango de referencia para la TSH sérica en la población adulta en general (excluyendo a las mujeres embarazadas) es aproximadamente 0.4-4.0 mUI / l⁴.

Se ha observado que la autoinmunidad tiroidea es más común en pacientes con enfermedades reumáticas que en poblaciones sanas^{2,3}. Los principales antígenos que controlan la aparición de los autoanticuerpos tiroideos son la tiroglobulina (Tg), la tiroidea oxidasa (TPO) y el receptor de la hormona estimulante de la tiroidea (TSH-R). La Tg es una proteína a partir de la cual se producen las hormonas tiroideas (T3 y T4), anticuerpos antitiroideos persistentemente elevados evolucionen a la enfermedad tiroidea en el futuro, considerando que estos se

pueden encontrar en el suero muchos años antes de que aparezca la enfermedad. Tiene de cuatro a seis epítomos que se cree que son reconocidos por las células B que están involucradas en la respuesta del autoanticuerpo. La TPO, anteriormente conocida como antígeno microsomal, es una enzima que cataliza la yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina para formar monoyodotirosina y diyodotirosina. La TPO se encuentra en la superficie apical y el citoplasma de las células foliculares tiroideas. A diferencia de la Tg, la TPO es capaz de inducir citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y se considera más específica para la enfermedad tiroidea autoinmune. La enfermedad tiroidea autoinmune más común es la tiroiditis de Hashimoto, que se caracteriza por insuficiencia tiroidea gradual con o sin desarrollo de bocio. Casi todos los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen concentraciones séricas altas de anticuerpos contra uno o más antígenos tiroideos producidos por linfocitos en el interior en la glándula tiroidea o, en pequeña medida, por los ganglios linfáticos regionales o la médula ósea².

El hipotiroidismo y las enfermedades reumáticas comparten hallazgos clínicos comunes, como artralgias, artritis, mialgias, miopatía y fatiga que deben ser diagnosticados correctamente para ser tratados adecuadamente. Es posible especular que el componente articular de la autoinmunidad tiroidea puede contribuir a aumentar los síntomas dolorosos. El lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), se han asociado con una mayor presencia de tiroiditis de Hashimoto y/o autoanticuerpos tiroideos. Sin embargo, el grado de tales asociaciones parece ser diferente según la muestra estudiada, dado que tanto las enfermedades reumáticas como las enfermedades tiroideas están influenciadas por los antecedentes genéticos y la exposición a factores desencadenantes del entorno. Además, la ingesta de yodo es otra variable que debe tenerse en cuenta².

Debido a este antecedente se han realizado estudios donde el objetivo es determinar la prevalencia de autoanticuerpos tiroideos en pacientes con enfermedad reumática sistémica y el grado de asociación entre su presencia y actividad inflamatoria. En donde observaron más anticuerpos antitiroideos en pacientes con LES más hipotiroidismo mientras que en artritis reumatoide no hubo una significancia estadística; además de que no hubo ningún vínculo entre la presencia de autoanticuerpos tiroideos y la actividad de la enfermedad o deterioro funcional^{2,6}.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune crónica caracterizada por inflamación sinovial poliarticular, asociada a discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, muerte temprana y altos costos. La AR tiene una prevalencia de aproximadamente el 1% en todo el mundo que aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres¹. La función anormal de la tiroidea y/o la enfermedad tiroidea autoinmune se observa hasta un 6% a 33.8% de los pacientes con artritis reumatoide (AR). La presencia concomitante de estas enfermedades es más frecuente en mujeres que en hombres¹².

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen un alto riesgo de padecer condiciones comórbidas que aumentan la mortalidad, los ingresos hospitalarios, los costos de atención y la incapacidad. Se realizó un estudio transversal donde

evaluaron la prevalencia de comorbilidades en pacientes mestizos mexicanos con AR y determinaron los factores de riesgo asociados. De las enfermedades más frecuentemente asociadas se encontró hipotiroidismo en el 6.2%; la importancia del estudio se debe a la alta frecuencia de comorbilidades entre los pacientes con AR, es importante seguir las recomendaciones existentes para su detección y manejo oportuno; ya que la presencia de comorbilidades afecta la actividad de la enfermedad, reduciendo la posibilidad de lograr la remisión hasta en un 25%¹. Es bien conocido que la AR incrementan considerablemente el riesgo cardiovascular siendo una de las principales causas de muerte, recientemente se ha informado acerca de otra comorbilidad en pacientes con AR que parece ser un amplificador importante del riesgo cardiovascular: el hipotiroidismo^{1,10,11}. Ya que el hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico puede estar relacionada con una disfunción endotelial de base inflamatoria secundaria a niveles reducidos de óxido nítrico; además de las anomalías lipídicas quienes desempeñan un papel en la aterosclerosis, caracterizado por el contenido reducido de lipoproteínas de alta densidad (HDL)^{11,12,13}. Se ha encontrado una mayor formación de ateroma en pacientes con AR e hipotiroidismo en comparación con aquellos con AR sola. La inflamación es un importante contribuyente a la aterogénesis, una relación que se refleja en la correlación entre proteína C reactiva elevada y enfermedad cardiovascular. No hay un consenso si el reemplazo tiroideo altera el riesgo cardiovascular, aunque algunos estudios indican que el reemplazo de la hormona tiroidea puede mejorar la función cardíaca; otros niegan dicha mejoría¹⁰. En la literatura sobre las asociaciones entre la AR y el hipotiroidismo, que se remonta a la década de 1960, uno de los primeros estudios informó la tiroiditis en hasta el 12% de los pacientes con AR^{7,22}. La causa del hipotiroidismo en pacientes con AR puede deberse a la actividad antitiroidea de uno de los anticuerpos producidos. Un factor genético como el antígeno leucocitario humano (HLA), con mayor frecuencia HLADR, es una posible explicación de la presencia de dos o más enfermedades autoinmunes en un individuo²¹. Sin embargo, es importante no olvidar que los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y los agentes biológicos como los bloqueadores del factor de necrosis tumoral podrían mejorar la función tiroidea en pacientes clínicamente hipotiroideos²², y recientemente se demostró que el tratamiento con adalimumab mejoró la función tiroidea en pacientes con hipotiroidismo y AR. Además de la asociación con el incremento del riesgo cardiovascular, también se ha estudiado el hipotiroidismo subclínico y su asociación con la resistencia a la insulina en el cual encontraron que hubo mayor asociación con resistencia a la insulina, además de dislipidemia incrementado considerablemente el riesgo cardiovascular. Por sí solo el hipotiroidismo está relacionado con obesidad y dislipidemia, incrementando el riesgo de resistencia a la insulina, si sumamos un estado inflamatorio constante como es el caso de AR aumenta el riesgo de presentar resistencia a la insulina lo que apoyaría la idea de iniciar terapia de reemplazo, sin embargo no existen pruebas fiables de que el tratamiento precoz con L-tiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico impida el desarrollo de hiperlipidemia y aterosclerosis y con esto disminuir el riesgo cardiovascular, por lo tanto, esos pacientes deberían recibir profilaxis de aterosclerosis en particular^{11,12}.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune secundario a una respuesta aberrante, la cual fue descrita desde el siglo XIX; que afecta piel, riñones, sistema musculoesquelético y hematológico, se caracteriza por la presencia de diversos autoanticuerpos, especialmente el ácido desoxirribonucleico bicatenario y el ácido ribonucleico vinculante nuclear a proteínas^{6,15}. Se presenta más comúnmente en mujeres en el grupo de edad reproductiva, aunque el lupus se reconoce cada vez más después de los 40 años, particularmente en los europeos¹⁶. La prevalencia varía de 20 a 150 casos por 100.000 habitantes, con la mayor prevalencia notificada en Brasil, y parece estar aumentando a medida que la enfermedad se reconoce más fácilmente y aumenta la supervivencia. En los Estados Unidos, las personas de ascendencia africana, hispana o asiática, en comparación con las de otros grupos raciales o étnicos, tienden a tener una mayor prevalencia de LES y una mayor participación de órganos vitales. La tasa de supervivencia a 10 años es de alrededor del 70%. Cuando se considera a un paciente con un posible diagnóstico de lupus, se requiere una historia clínica detallada y un examen para identificar las características clínicas relevantes, incluida la evaluación de los parámetros hematológicos y renales. El diagnóstico no debe hacerse sin evidencia de al menos uno de los autoanticuerpos o niveles bajos de complemento para respaldar el diagnóstico de esta enfermedad autoinmune, de acuerdo con los criterios de clasificación de SLICC 2012 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics). Sin embargo, debido a la heterogeneidad clínica del LES y la falta de características o pruebas patognomónicas plantean un desafío diagnóstico para el clínico. Se debe tomar en cuenta que tanto los criterios ACR (American College of Rheumatology) como SLICC no son criterios para el diagnóstico, ya que solo son criterios de clasificación, debido que no cubren todas las manifestaciones clínicas del Lupus pero sirven como guía para ayudar a identificar algunas de las características clínicas más importantes al realizar el diagnóstico¹⁶.

La asociación entre LES y la disfunción tiroidea se describió por primera vez en 1961. Aunque el estudio de Scofield no ha demostrado un mayor riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con LES, varios estudios han demostrado esa asociación⁵. A pesar de la asociación de las enfermedades reumatológicas autoinmunes y la disfunción tiroidea se debe tomar en cuenta factores interferentes, como la edad del paciente, el uso de inmunosupresores y la actividad de la enfermedad^{18,19}. Como se menciona previamente algunos estudios alrededor del mundo han descrito una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea en el lupus eritematoso sistémico, sigue siendo controvertido si es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad tiroidea. Dado que las mujeres adultas jóvenes tienen un mayor riesgo de LES y de enfermedad tiroidea autoinmune y esta puede ser una asociación fortuita¹⁸. Además, es de suma importancia tomar en cuenta la variación de la ingesta de yodo para diferentes regiones geográficas ya que podría explicar las discrepancias en los resultados, dado que el nivel de ingesta de yodo es relevante en la patogénesis de las enfermedades tiroideas¹⁹. La prevalencia informada previamente de enfermedad tiroidea clínica (3.9% -24%) en LES y la frecuencia de anticuerpos antitiroideos en LES (11%-51%)¹⁸. En los diversos estudios se ha demostrado una mayor prevalencia por hipotiroidismo¹⁹.

Las manifestaciones reumáticas ocurren con frecuencia en pacientes con hipotiroidismo se manifiesta e imitan la presentación de enfermedades bien definidas del tejido conectivo, con mayor frecuencia artralgias^{8,18}.

En la evaluación de pacientes con LES, es importante recordar que las quejas clínicas de hiper e hipotiroidismo pueden ser idénticas a las que resultan de la actividad de la enfermedad en sí misma. Los autoanticuerpos tiroideos positivos pueden aparecer antes de la evidencia clínica de enfermedad tiroidea autoinmune, por lo tanto, los pacientes deben someterse a prueba en varias ocasiones¹⁸.

La mayoría de los estudios realizados han demostrado la asociación de enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) la cual se refiere a un espectro de enfermedad que incluye la tiroiditis de Graves y la tiroiditis linfocítica crónica (CLT), también conocida como tiroiditis de Hashimoto. El diagnóstico de CLT puede realizarse sobre la base de la presencia de anticuerpos antitiroideos, incluidos anticuerpos contra la tiroideas peroxidasa (aTPO) y antitiroglobulina (aTG), que se encuentran en 20-50 y 90-95% de los pacientes, respectivamente. La prevalencia de autoanticuerpos antitiroideos en la población de EE. UU. Sin enfermedad tiroidea manifiesta se ha estimado en alrededor del 11%⁸. Se ha demostrado que los pacientes con AR que fueron positivos para anticuerpos TPO mostraron una mayor progresión del grosor de la íntima carotídea, lo que sugiere que este anticuerpo puede amplificar el riesgo cardiovascular en esta enfermedad².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipotiroidismo y las enfermedades reumáticas comparten hallazgos clínicos comunes y el conocer el grado de asociación entre las enfermedades reumáticas y tiroideas puede ayudar al médico a tomar la decisión correcta. En general, las enfermedades autoinmunes se han asociado con una mayor presencia de tiroiditis de Hashimoto o autoanticuerpos tiroideos. Sin embargo, las asociaciones parece ser diferente según la población estudiada, dado que tanto las enfermedades reumáticas como las tiroideas están influenciadas por antecedentes genéticos y la exposición a desencadenantes ambientales. En México no existe una estadística de prevalencia de afección tiroidea en pacientes con enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, en el presente trabajo es un estudio descriptivo que aborda la pregunta: ¿Cuál es la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con artritis reumatoide y Lupus Eritematosos Sistémico?.

JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS

Las enfermedades reumáticas abarcan un importante grupo de condiciones clínicas y enfermedades específicas que afectan a una proporción significativa de la población mundial. Sin embargo la mayoría de la información relacionada con la prevalencia e influencia de la enfermedad reumática proviene de países desarrollados y es muy escasa en países en vías de desarrollo, particularmente en América Latina.

Las enfermedades reumatológicas son frecuentes en el país, particularmente se han realizado varios estudios en población de escasos recursos. En el estudio mexicano, el 63.0% de las personas que obtuvieron resultados positivos en el cuestionario central COPCORD en la comunidad tenían una enfermedad reumática.

Peláez-Ballestas I¹, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, Rodríguez-Amado J, Goycochea-Robles MV, Madariaga M, Zamudio J, Santana N, Cardiel MH; Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). **Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico**. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011 Jan;86:3-8. doi: 10.3899/jrheum.100951.

Existe la asociación potencial entre las enfermedades reumatológicas y tiroideas. Sin embargo, su prevalencia en México no se ha estudiado específicamente. A través de este estudio se podrá conocer la prevalencia de enfermedades tiroideas en población con enfermedad reumatológica. Los resultados se difundirán mediante carteles, congresos y publicaciones. Otorgando el crédito correspondiente a los autores e instituciones participantes.

OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS)

Estimar la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Específicos

- Determinar el número de casos de disfunción tiroidea en pacientes con artritis reumatoide y Lupus Eritematosos Sistémico.
- Estimar la prevalencia de casos de disfunción tiroidea en pacientes con artritis reumatoide y Lupus Eritematosos Sistémico.

HIPÓTESIS

No aplica debido que es un estudio descriptivo.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de Tipo descriptivo, transversal. Se trata de una revisión de expedientes, de la población de la consulta externa de reumatología con enfermedad reumatológica autoinmune confirmada ya sea lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide que contaban con pruebas de función tiroidea. La evaluación incluyó perfil inmune serológico correspondiente para LES o AR; incluyendo: proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA's), complemento (C3, C4), anti-DNA doble cadena, además de niveles séricos de pruebas de funcionamiento tiroideo (TSH, T4 libre y total, T3 libre y total); solo en algunos pacientes se midieron títulos de anticuerpos antitiroideos.

Las características de la población para lupus eritematoso sistémico:

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE LES	
SEXO	14 (100%)
EDAD	36.6
TSH	3.04
T3 TOTAL	0.85
T3 LIBRE	2.4
T4 TOTAL	8.21
T4 LIBRE	0.96
ANTI-TIROGLOBULINA	18.97
ANTI-PEROXIDASA TIROIDEA	143.87
ANA's	
HOMOGENEO 1:640	6 (42%)
MOTEADO FINO	4 (28%)
MOTEADO GRUESO	2 (14%)
CENTRÓMERICO	1 (7.14%)
PUNTEADO NUCLEAR	1 (7.14%)
Anti-DNA	6 (42%)
C3	81.1
C4	10.42
CH50	83.45
RO	44.36
LA	44.8
RNP	>200
SMITH	78.78

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE AR	
MUJERES	32
HOMBRES	1
EDAD	49.6
TSH	6.82
T3 TOTAL	1.02
T3 LIBRE	2.74
T4 TOTAL	9.32
T4 LIBRE	1.02
ANTI-TIROGLOBULINA	27.41
ANTI-PEROXIDASA TIROIDEA	12.385
FR	29 (87.7%)
ANTI-CCP	28 (84%)
PCR	31.86
PCR-US	49.41
VSG	39.73

Se determinará adicionalmente el diagnóstico de enfermedad reumática autoinmune bajo los siguientes criterios ACR (American College of Rheumatology) 2010 para Artritis reumatoide:

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 1 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.
 - Presencia de erosiones típicas de AR.
 - Presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.
 - En escenarios de artritis de muy reciente comienzo, en individuos que no cumplan en un momento dado los criterios pero que los cumplan con la evolución del tiempo.

Tabla 1

Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
<i>Reactantes de fase aguda</i>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Antonio Gómez, et al. **Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide.** *Reumatol Clin.* 2011;6(S3):S33–S37

JASVINDER A. SINGH, et al. **2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.** *American College of Rheumatology*

Para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con apoyo de los criterios de clasificación ACR 1997 cumpliendo al menos al menos 4 de 11 criterios o 4 de los 17 criterios, incluidos al menos 1 de los 11 criterios clínicos y uno de los seis criterios inmunológicos, o que el paciente tenga nefritis confirmada por biopsia compatible con LES en presencia de antinucleares (ANA) o anticuerpos anti-ADN bicatenario (dsDNA) por criterios de SLICC 2012:

TABLE 4 The ACR criteria for classification of SLE^a

Criterion	Definition
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
Arthritis	Non-erosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling or effusion
Serositis	Pleuritis: convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion OR Pericarditis: documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
Renal disorder	Persistent proteinuria >0.5 g/day or > 3+ if quantitation not performed OR Cellular casts: may be red cell, haemoglobin, granular, tubular or mixed
Neurologic disorder	Seizures: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g. uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance OR Psychosis: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g. uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance
Haematologic disorder	Haemolytic anaemia with reticulocytosis OR Leukopenia <4000/mm ³ total on two or more occasions OR Lymphopenia <1500/mm ³ on two or more occasions OR Thrombocytopenia <100 000/mm ³ in the absence of offending drugs
Immunologic disorder	Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titre OR Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen OR Positive finding of aPLs on: an abnormal serum level of IgG or IgM aCL; a positive test result for LA using a standard method, or; a false positive test result for at least 6 months confirmed by <i>Treponema pallidum</i> immobilization or the fluorescent treponemal antibody absorption test
ANA	An abnormal titre of ANA by immunofluorescence, or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus syndrome

^aThe proposed classification is based on 11 criteria. For the purpose of identifying patients in clinical studies, a person shall be said to have SLE if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation. Adapted from Tan EM *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271–7, copyright 1982 [255]; and Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, copyright 1997 [256], with permission from John Wiley & Sons. Anti-Sm: anti-Smith antibody.

TABLE 4 The ACR criteria for classification of SLE^a

Criterion	Definition
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
Arthritis	Non-erosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling or effusion
Serositis	Pleuritis: convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion OR Pericarditis: documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
Renal disorder	Persistent proteinuria >0.5 g/day or > 3+ if quantitation not performed OR Cellular casts: may be red cell, haemoglobin, granular, tubular or mixed
Neurologic disorder	Seizures: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g. uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance OR Psychosis: in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g. uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance
Haematologic disorder	Haemolytic anaemia with reticulocytosis OR Leukopenia <4000/mm ³ total on two or more occasions OR Lymphopenia <1500/mm ³ on two or more occasions OR Thrombocytopenia <100 000/mm ³ in the absence of offending drugs
Immunologic disorder	Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titre OR Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen OR Positive finding of aPLs on: an abnormal serum level of IgG or IgM aCL; a positive test result for LA using a standard method, or; a false positive test result for at least 6 months confirmed by <i>Treponema pallidum</i> immobilization or the fluorescent treponemal antibody absorption test
ANA	An abnormal titre of ANA by immunofluorescence, or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus syndrome

^aThe proposed classification is based on 11 criteria. For the purpose of identifying patients in clinical studies, a person shall be said to have SLE if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation. Adapted from Tan EM *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-7, copyright 1982 [255]; and Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, copyright 1997 [256], with permission from John Wiley & Sons. Anti-Sm: anti-Smith antibody.

Caroline Gordon, et al. **The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults.** Volumen 57, Issue 1, 1 January 2018, Pages e1–e45.

Los resultados serán expresados en forma de prevalencia de pacientes con disfunción tiroidea entre la población reumatológica.

Nombre	Conceptual	Operacional	Tipo de variable	Unidad
Disfunción tiroidea	Concentraciones inadecuadas de hormonas tiroideas	Supresión o aumento de la TSH. Disminución o incremento de T4 libre, Disminución o incremento de T3 libre	cualitativa	Si / No
Tipo de hipotiroidismo	Clase de hipotiroidismo de acuerdo a su	Hipotiroidismo primario: concentración sérica	cualitativa	Hipotiroidismo o clínico

	etiología: Primario	alta de TSH > 6 mUI/L y una baja concentración sérica de tiroxina libre (T4) < 0.6 ng/dL. Hipotiroidismo subclínico: se define bioquímicamente como una concentración normal libre de T4 en presencia de una concentración elevada de TSH > 6 mUI/L.		Hipotiroidismo o subclínico
Tipo de hipertiroidismo	Clase de hipertiroidismo de acuerdo a su etiología	Hipertiroidismo:	cualitativa	Hipertiroidismo
Prevalencia de disfunción tiroidea	número de casos de disfunción tiroidea en una población y en un momento dado.		Cuantitativa	Casos por pacientes reumatológicos

Criterios de inclusión:

Hombres y mujeres de entre 18-75 años, enfermedades autoinmunes reumatológicas confirmada (LES, AR), pacientes de la consulta externa de reumatología, pacientes que contarán con 2 perfiles tiroideos.

Criterio de exclusión:

Pacientes que no contarán con al menos 2 perfiles tiroideo, que no tuvieran confirmado diagnóstico de AR o LES. Pacientes hospitalizados o con enfermedad en estado crítico.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Las variables clínico-demográficas se expresarán mediante medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas. La distribución de población con distiroidismo entre la población reumatológica se expresará como prevalencia.

Se hicieron revisión de expedientes electrónicos de 4 años un total de 196 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y 234 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, se excluyeron todos aquellos que no contaban al menos con dos perfiles tiroideo, quedando un total de 47 pacientes, de los cuales 14 tenían LES y 33 artritis reumatoide. De los 14 pacientes con LES se calculo una prevalencia de disfunción tiroidea 0.64%, clasificando cada una de las

alteraciones de la siguiente manera: Síndrome eutiroides enfermo 4 pacientes (28%), hipotiroidismo clínico (0%), hipotiroidismo subclínico 4 pacientes (28%), hipertiroidismo clínico (0%), hipertiroidismo subclínico 1 paciente (7.14%).

De los 14 pacientes con LES solo 3 contaban con anticuerpos anti-tiroideos de éstos 2 presentaban disfunción tiroidea, uno de ellos en el segundo perfil tiroideo caracterizado por hipertiroidismo subclínico grave y el otro paciente con hipotiroidismo subclínico.

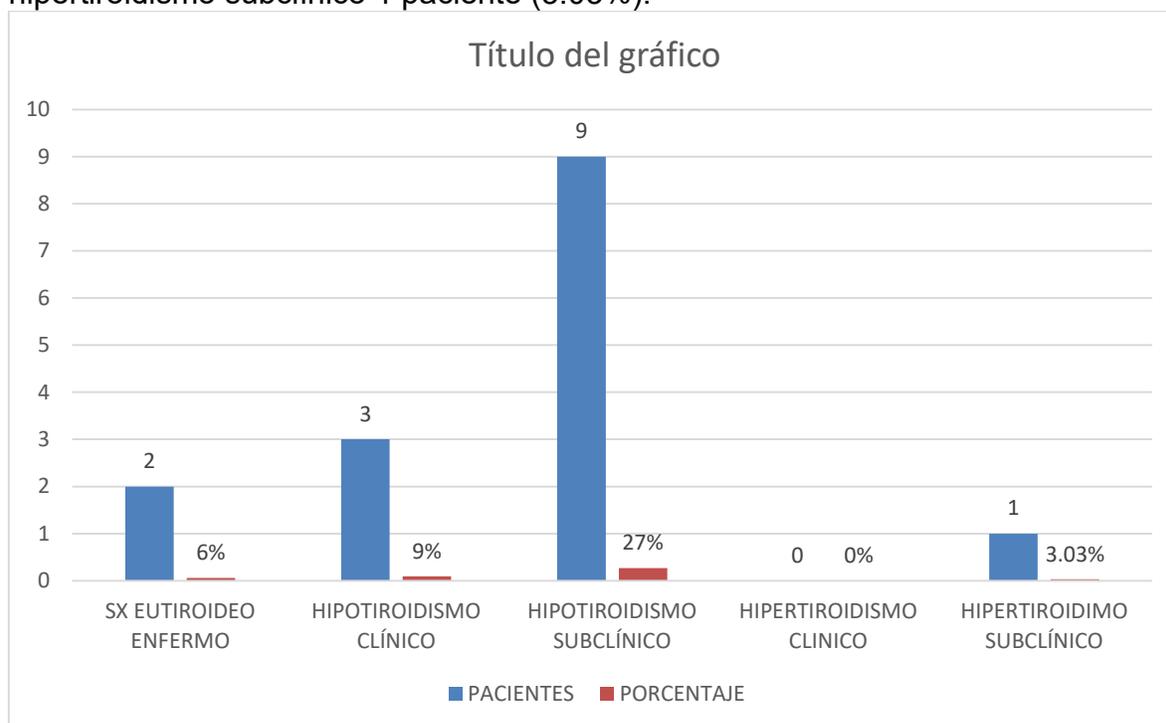
De los 33 pacientes de AR solo 6 pacientes contaban con anticuerpos anti-tiroideos, siendo positivos solo en 2 de ellos, el resto no contaba con anticuerpos, de estos pacientes solo 1 presento alteraciones en las pruebas de función tiroidea por hipotiroidismo primario.

LUPUS ERITEMATOSO	
TOTAL DE PACIENTES	PACIENTES CON DISFUNCIÓN TIROIDEA
14	9
100%	64%

CLASIFICACIÓN	PACIENTES	PORCENTAJE
SX EUTIROIDEO ENFERMO	4	28%
HIPOTIROIDISMO CLÍNICO	0	0%
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	4	28%
HIPERTIROIDISMO CLINICO	0	0%
HIPERTIROIDIMO SUBCLÍNICO	1	7.14%



De los 33 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide 15 presentan disfunción tiroidea, calculando una prevalencia 0.45%, con la siguiente distribución: síndrome eutiroideo enfermo 2 pacientes (6%), hipotiroidismo clínico 3 pacientes (9%), hipotiroidismo subclínico 9 pacientes (27%), hipertiroidismo clínico (0%) e hipertiroidismo subclínico 1 paciente (3.03%).



Conclusiones:

A pesar de que se han realizado diversos estudios de la asociación de disfunción tiroidea con enfermedades reumatológicas autoinmune, en este estudio se abordó en AR y LES, no hay estudios de prevalencia en México. La importancia radica en que estos padecimientos comparten espectros clínicos que pueden interferir en la adecuada respuesta al tratamiento de cada padecimiento. Como se ha observado en otros estudios previos la mayor prevalencia es el hipotiroidismo y se ha demostrado que puede causar dislipidemia caracterizada por colesterol elevado de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol total (CT) por la inducción de una disminución de la absorción de LDLc por las células hepáticas. El hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular y se asocia con dislipidemia relacionada con la resistencia a la insulina en pacientes con AR¹³. En pacientes con AR, la disfunción tiroidea es incluso tres veces más frecuente que en la población general^{12, 13}. Se debe prestar atención al hecho de que solo 3 de 10 pacientes estudiados con AR concomitante y disfunción tiroidea tenían manifestaciones clínicas que sugerían la enfermedad tiroidea. El curso clínico asintomático o levemente sintomático de las enfermedades tiroideas en pacientes con AR puede enmascarse por la enfermedad subyacente, cuyos síntomas predominan en la manifestación clínica, lo que plantea riesgos de diagnóstico y tratamiento tardíos, lo que también se ha

detectado previamente¹². El hipotiroidismo y las enfermedades reumáticas comparten hallazgos clínicos comunes, como artralgias, artritis, mialgias, miopatía y fatiga, que deben ser diagnosticados correctamente para ser tratados de forma adecuada. Conocer el grado de asociación entre las enfermedades reumáticas y tiroideas puede ayudar al médico a tomar la decisión correcta². Se ha informado que los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune pueden tener manifestaciones reumáticas incluso sin disfunción glandular, Artralgias e incluso artritis de articulaciones pequeñas como la muñeca y la mano se encuentran en pacientes con autoinmunidad tiroidea sin enfermedad concomitante del tejido conectivo. Debido a la alta prevalencia de enfermedades autoinmunes tiroideas y anticuerpos antitiroideos en pacientes con enfermedades reumatológicas, es clínicamente importante evaluar a estos pacientes por la presencia de autoinmunidad tiroidea. Además, la ocurrencia de hipotiroidismo en pacientes con AR tiene relevancia clínica, ya que estos pacientes son más propensos al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, con aproximadamente el doble de riesgo en comparación con la población general⁷. Recomendamos que las pruebas de función tiroidea se incluyan en la evaluación clínica de pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune además de solicitar anticuerpos anti-tiroideos ya que se ha observado la presencia de éstos con la posterior instauración del cuadro clínico. En el caso de los pacientes que presentaron disfunción tiroidea subclínica se recomienda la toma nuevamente del perfil tiroideo en un período de 2 a 3 meses, el interés de solicitar en estos paciente anti-TPO se debe que es una causa de hipotiroidismo autoinmune subclínico y se asocia con un riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto que es aproximadamente el doble del riesgo asociado con una prueba negativa para anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (incidencia acumulada a los 9 años, 59% vs. 23%).

Limitantes del estudio es que se ha reportado mayor asociación en la literatura de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedades reumatológicas autoinmunes, dicha asociación debida a la presencia de autoanticuerpos, sin embargo, no todos los pacientes contaban con estos estudios solicitados. El tamaño de la muestra fue muy pequeño ya que no todos los pacientes contaban con dos mediciones de pruebas de función tiroidea lo que los excluía del estudio.

RECURSOS

Computadora, papel, internet.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

No aplica

INFRAESTRUCTURA

Referir la infraestructura con la que se cuenta para la realización del proyecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Dionicio A. Galarza-Delgado, et al. Prevalence of comorbidities in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (2017), pp.
- 2.- Rayana Taques Posselt, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in patients with systematic autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2017; 135(6):535-40
- 3.- REGINA M. INNOCENCIO, et al. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2004; 64: 227-230.
- 4.- Faiza Lamine, et al. Subclinical hypothyroidism: new trials, old caveats.
- 5.- Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi, et al. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(3):417-430
- 6.- Akif Acay et al. Assessment of Thyroid Disorders and Autoimmunity in Patients with Rheumatic Diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2014, 14, 182-186
- 7.- HENNIE G. RATERMAN, et al. Hypothyroidism in Rheumatoid Arthritis -- To Screen or Not to Screen? *J Rheumatol* 2012;39;885-886
- 8.- Clement E. Tagoe, et al. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. *Rheumatol Int* (2013) 33:1745–1752.
- 9.- A.P. ANDONOPOULOS, et al. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clinical rheumatology*, 1996 pp. 599-603
- 10.- Sara McCoy, M.D. et al. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012 May ; 39(5): 954–958
- 11.- Patrick H. Dessen, et al. Subclinical Hypothyroidism is Associated with Insulin Resistance in Rheumatoid Arthritis. Volume 14, Number 6, 2004; pp. 443-446
- 12.- Małgorzata Przygodzka, et al. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Jan-Feb;119(1-2):39-43.
- 13.- H G Raterman, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):229-32.
- 14.- Robin P. Peeters. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2556-65
- 15.- George C. Tsokos. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
- 16.- Iain B. McInnes, et al. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
- 17.- Caroline Gordon, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Volumen 57, Issue 1, 1 January 2018, Pages e1–e45.
- 18.- Simone Appenzeller; Ana T. Pallone; Ricardo A. Natalin; Lilian T. L. Costallat. **Prevalence of Thyroid Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus.** *Journal of Clinical Rheumatology.* 15(3):117-119, APR 2009.
- 19.- Domingues SL, Gonçalves FT, Jorge MLMP, Limongi JE, Ranza R, Jorge PT. HIGH PREVALENCE OF HYPOTHYROIDISM IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITHOUT AN INCREASE IN CIRCULATING ANTI-

- THYROID ANTIBODIES. *Endocr Pract.* 2017 Nov;23(11):1304-1310. doi: 10.4158/EP161664.OR. Epub 2017 Aug 17.
- 20.- Yu-chuan Liu, Wen-ya Lin, Ming-chin Tsai, Lin-shien Fu'Correspondence information about the author Lin-shien Fu. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease – Experience in a single medical center in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2017) xx, 1e7.
- 21.- Bernadette Biondi, M.D., and David S. Cooper, M.D. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2018;378:2411-9.
- 22.- Prakash Joshi, Abhishek Agarwal, Sony Vyas and Ravindra Kumar. Prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Trop Doct.* 2017 Jan;47(1):6-10.
- 23.- Abdulla Watad, et al. Hypothyroidism among SLE patients: Case–control study. *Autoimmun Rev.* 2016 May;15(5):484-6.

ANEXOS

Instrumentos de recolección de información. Ampliación de métodos y procedimientos a utilizar, encuestas, cuestionarios, etc.

