



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de la Nutrición
Salvador Zubirán
Departamento de Inmunología y
Reumatología



ININSZ

11244
10
207

IMPORTANCIA CLINICA Y ACERCAMIENTO A LA PATOGENESIS
DE LA ELEVACION PERSISTENTE DE LA GPK EN PACIENTES
ASINTOMATICOS CON MIOPATIAS INFLAMATORIAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A:

El Dr. HERNAN URBINA JOIRO

MEXICO, D. F.

ENERO DE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: Dr. Donato Alarcón-Segovia

SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA: Dr. Efraín Díaz Jouanen

INSTITUTO NACIONAL DE LA EDUCACION
SALVADOR ZUBIRAN
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
BOGOTÁ, R.F.



DIRECTOR DE TESIS: Dr. Arnoldo Kraus Weisman.

DEDICATORIAS

A México: Por infundirme valiosa inspiración a través de su entorno, sus gentes y en general su magia.

A Dios: Por seguirme considerando como uno de esos muchachos que Él ama.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mario H. Cardiel (INNSZ, México) por su permanente apoyo y el regalo de su amistad

Al Dr. John F O'Brien (Mayo Clinic, USA) por su ayuda para la determinación de niveles de macroCPK.

Al Dr. Julio Granados por su incansable colaboración para conmigo y su especial ayuda en el análisis de los aspectos inmunogenéticos de este trabajo

Al Dr. Antonio Iglesias Gamarra (Hospital San Juan de Dios, Bogotá, Colombia) por su confianza y constante estímulo.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	7
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3.	JUSTIFICACIÓN	10
4.	OBJETIVOS	11
5.	HIPÓTESIS NULA	12
6.	METODOLOGÍA	13
6.1.	DISEÑO	13
6.2	MUESTRA	13
6.2.1	CASOS	13
6.2.2	CONTROLES	14
6.3	DEFINICIÓN DE VARIABLES	16
6.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
7.	ASPECTOS ÉTICOS	22
8.	FINANCIACIÓN	23
9.	RESULTADOS	24
10.	DISCUSIÓN	28
11.	BIBLIOGRAFÍA	33
12.	ANEXOS	38

12.1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
12.2. AUTORIZACIÓN DEL PACIENTE	42
12.3. CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA	43
12.4. TABLAS Y FIGURAS.....	47

1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las miopatías inflamatorias (MI), que incluyen las idiopáticas como la dermatomiositis (DM) y la polimiositis (PM), así como las asociadas a enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR), esclerosis generalizada (EG) y síndrome de Sjögren primario (SSP), continúa siendo empírico dado el desconocimiento íntimo de su patogenia (1,2). El manejo está basado en medicamentos con gran poder antiinflamatorio e inmunosupresor como los esteroides, citotóxicos (Azatioprina) y antimetabolitos (Metotrexate), todos ellos inespecíficos y con amplio potencial para producir efectos adversos (3,4).

Los indicadores de respuesta terapéutica de las MI incluyen: la modificación de ciertas variables clínicas como fiebre, ataque al estado general, mialgias, fuerza muscular y niveles séricos de varias enzimas musculares, principalmente la creatina-fosfoquinasa (CPK), la deshidrogenasa láctica (DHL) y las transaminasas aspartato aminotransferasa (ALAT) y alanina aspartatotransferasa (ASAT). Con menos frecuencia, el clínico se apoya en cambios del patrón de la electromiografía (EMG) y de la biopsia muscular (5,6). Generalmente, los niveles sanguíneos elevados de las enzimas musculares en cuestión acompañan a la debilidad muscular; sin embargo, hemos observado que algunos pacientes con MI y sin síntomas, pueden presentar niveles elevados de CPK, varias de veces por arriba de lo normal y por largos períodos de tiempo.

En una investigación preliminar y no controlada realizada en Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) en 4 pacientes, mostramos que los niveles elevados de CPK no parecen guardar relación con los parámetros habituales de actividad de la enfermedad muscular como son la fuerza y la EMG. La CPK incrementada se comportó como un epifenómeno que podría inducir al sobre tratamiento (7).

Se han relacionado diversos factores con la elevación persistente de la CPK en situaciones no asociadas directamente con MI idiopáticas, entre ellos: infecciones (8), psicofármacos (9), anestésicos (10), trastornos endócrinos (11), enfermedad cardíaca (12) y más recientemente la presencia de macroenzimas en suero, las cuales son agregados de enzimas y auto anticuerpos que elevan el peso molecular de las primeras (13). El papel del ejercicio y la genética en la elevación de las enzimas musculares en MI ha sido controversial (14,15,16).

Motivados por la poca información disponible sobre este fenómeno clínico en MI y ante un número creciente de casos en nuestra consulta médica, nos propusimos indagar más sobre la importancia clínica de dicha elevación persistente de CPK en pacientes asintomáticos con MI y acercarnos a la etiopatogenia.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niveles de CPK, una enzima de origen muscular considerada altamente específica para la valoración de daño muscular (5,6), no parece reflejarlo en cierto grupo de pacientes; ello nos llevó a plantear las siguientes preguntas:

¿LAS ELEVACIONES PERSISTENTES DE LA CPK EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON "MI" GUARDA RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD?

¿CUAL ES EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO A LARGO PLAZO DE ESE FENÓMENO?

¿QUE FACTORES PUEDEN ESTAR RELACIONADOS CON LA ETIOPATOGENIA DE DICHA ANOMALÍA ?

3. JUSTIFICACIÓN

Aclarar si las elevaciones significativas y persistentes de los niveles séricos de CPK sin correlación clínica en pacientes con MI tiene implicaciones de trascendencia, ya que podría reducir el riesgo de iatrogenia en ese grupo de enfermos, mejoraría la utilización de recursos técnicos y humanos, y ampliaría el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERALES

4.1.1. Determinar la relación entre los niveles elevados y persistentes de CPK en pacientes con MI sin síntomas, con otros indicadores clínicos y paraclínicos de enfermedad muscular inflamatoria.

4.1.2. Evaluar el comportamiento clínico en el tiempo del fenómeno anterior

4.1.3. Identificar factores etiopatogénicos asociados con esas elevaciones crónicas de la CPK en pacientes asintomáticos con MI.

4.2. ESPECÍFICOS

4.2.1. Evaluar la relación de los niveles séricos de la ASAT, ALAT, DHL, la EMG y la biopsia muscular con los niveles séricos de la CPK en pacientes asintomáticos con MI y elevaciones persistentes de esa última.

4.2.2. Analizar la evolución clínica de estos sujetos y el tratamiento médico durante el seguimiento en el INNSZ.

4.2.3. Investigar el papel de factores farmacológicos, inmunológicos, genéticos, endocrinos, cardiovasculares y físicos en la elevación persistente de la CPK en sujetos asintomáticos con MI.

5. HIPÓTESIS NULA

La elevación persistente de la CPK en MI es un indicador constante de actividad de la enfermedad. El rechazo de esta hipótesis con niveles de significancia estadística implica aceptar la hipótesis alternativa que habla de disociación entre CPK elevada y actividad inflamatoria en un subgrupo de pacientes con MI.

6. METODOLOGÍA

6.1. DISEÑO

Realizamos un estudio de casos y controles, en donde se analizó el comportamiento de la CPK respecto a otros indicadores de actividad de la enfermedad (debilidad, fatiga, mialgias, fiebre, ASAT, ALAT, DHL, EMG y la biopsia muscular), la asociación con medicamentos, tóxicos (alcohol, solventes orgánicos), enfermedades cardíacas y metabólicas, ejercicio, los niveles de MCPK y los alelos del Sistema Principal de Histocompatibilidad (SPH). Por otro lado, se investigó el comportamiento a largo plazo de ese fenómeno. A cada caso se le buscaron 4 controles con CPK elevada y síntomas relacionados con enfermedad muscular, pareados por edad, sexo tipo de MI y tiempo de evolución.

6.2. MUESTRA

Se trabajó con una muestra obligada inicial de 11 casos seleccionados de la consulta de reumatología del INNSZ y de una base de datos que en total reúne 102 pacientes con MI idiopáticas. Los expedientes clínicos fueron revisados en su totalidad por un mismo observador.

6.2.1. CASOS

Los casos se identificaron en la consulta externa de Reumatología y de una base de datos que incluye a 102 sujetos con MI.

6.2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Niveles séricos de CPK por arriba de 206 unidades internacionales (UI) por litro (lt) (valores normales: 6-206 UI/lt), al menos en tres diferentes determinaciones, mínimo

durante cuatro meses consecutivos.

2. Ausencia de fiebre, fatiga, mialgias y debilidad muscular en las valoraciones realizadas por el médico tratante.

3. Tener más de 15 años al momento del diagnóstico de la MI.

6.2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Edad menor de 15 años

2. Síntomas y signos atribuibles a actividad de la enfermedad

3. No cumplimiento del protocolo de estudio

4. Información confusa o no verificable en los expedientes clínicos

5. Por voluntad del paciente

6.2.2. CONTROLES

Estos sujetos fueron seleccionados de la misma fuente que el grupo anterior y se parearon en número de 4 por cada caso en cuanto a sexo, edad (± 5 años), enfermedad de base y tiempo de evolución de la enfermedad (± 5 años).

6.2.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Niveles séricos de CPK por arriba de 206 unidades internacionales (UI) por litro (lt), al menos en tres diferentes determinaciones, mínimo durante cuatro meses consecutivos.

2. Presencia de fiebre, fatiga, mialgias, debilidad muscular o cualquier otro signo y/o síntoma atribuible a enfermedad muscular.

3. Tener más de 15 años al momento del diagnóstico de la MI.

6.2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Edad menor de 15 años

2. No cumplimiento del protocolo de estudio

3. Información confusa o no verificable de los expedientes

4. Por voluntad del paciente

6.3.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Se analizaron un total de 51 variables clínicas y de laboratorio de los expedientes clínicos y por un mismo evaluador. Para el estudio de algunas variables que implicaron

determinación de niveles séricos y empleo de técnicas de inmunotipificación y biología molecular, se tomó a cada caso y control, una muestra de 10 c.c. de sangre venosa en tubos de vidrio. Se usó heparina a 20 $\mu\text{g/ml}$ y se procesó inmediatamente.

6.3.4.1. EDAD

Expresada en años y calculada a partir de la fecha de nacimiento. Se registró la cumplida al momento del diagnóstico de la MI.

6.3.4.2. SEXO

Masculino o femenino

6.3.4.3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la MI.

6.3.4.4. FIEBRE

Temperatura axilar mayor de 38 °C.

6.3.4.5. FATIGA

Sensación de cansancio o falta de energía. Se cuantificó en una escala visual análoga de 0 a 10.

6.3.4.6. MIALGIAS

Dolor muscular cuantificado en una escala visual análoga desde 0 a 10.

6.3.4.7. FUERZA MUSCULAR

Evaluada según una escala manual de fuerza de 0 a 5 (17).

6.3.4.8. NIVELES SÉRICOS DE CPK

Determinados por métodos enzimáticos, al menos en 3 ocasiones, con mínimo un mes de diferencia.

6.3.4.9. NIVELES SÉRICOS DE ASAT Y ALAT

Determinados por métodos enzimáticos, al menos en 3 ocasiones con mínimo, un mes de diferencia. Se consideran valores normales entre 2 y 54 UI/l.

6.3.4.10. NIVELES SÉRICOS DE DIL

Determinados por métodos enzimáticos, al menos en 3 ocasiones, con mínimo un mes de diferencia. Se consideran valores normales entre 88 y 230 UI/l.

6.3.4.11. HEMOGLOBINA

Considerada normal con valores entre 12 y 16 grs/dl

6.3.4.12. RETICULOCITOS

Considerados aumentados en un valor corregido mayor de 1.5

6.3.4.13. NIVELES SÉRICOS DE MACROCPK

Determinados por cromatografía líquida y electroforesis con valores normales iguales a los adoptados en la Mayo Clinic, Rochester, Minnessota (13).

6.3.4.14 ENFERMEDADES REUMÁTICAS (ER)

6.3.4.14.1. DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

Según criterios de Peter y Bohan (1)

6.3.4.14.2 LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Según criterios ARA 1982 (18)

6.3.4.14.3. ARTRITIS REUMATOIDE

Según criterios ARA 1987 (19).

6.3.4.14.4. ESCLEROSIS GENERALIZADA

Según criterios ARA 1980 (20).

6.3.4.15. ENFERMEDAD CARDÍACA

Determinada por evaluación clínica y paraclínica consignada en el expediente o al evaluar al paciente.

6.3.4.16. ELECTROMIOGRAFÍA

Acorde con los hallazgos relacionados en la clasificación de Peter y Bohan (1).

6.3.4.17. BIOPSIA MUSCULAR

Acorde con los hallazgos los relacionados en la clasificación de Peter y Bohan (1)

6.3.4.18. MEDICAMENTOS

Con dosis estipuladas en mg por día y tiempo de ingestión:

1. PREDNISONA
2. AZATIOPRINA
3. CICLOFOSFAMIDA
4. METOTREXATE
5. FIBRATOS
6. LOVASTATINA
7. SIMBASTATINA
8. PRAVASTATINA
9. OTROS

6.3.4.19. TÓXICOS

1. ALCOHOL
2. CIGARRILLOS
3. OTROS

6.3.4.20. ALELOS DEL SISTEMA PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (SPH)

6.3.4.20.1 CLASE I

Determinados por técnicas de microlinfotoxicidad (21)

6.3.4.20.2. CLASE II

Determinados por oligonucleótidos alelo-específicos (ASO) previa amplificación de los genes por reacción de polimerasa en cadena (PCR) (22).

6.3.4.21. ACTIVIDAD FÍSICA

Evaluada por un cuestionario producto de la adaptación de una prueba internacional (23), validado previamente en un grupo de cinco (5) médicos residentes del INNSZ, considerados como población normal.

6.4. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para el análisis inicial, así como medidas de correlación simple. Para la comparación de muestras independientes no distribuidas normalmente se utilizó U de Mann-Whitney. Para comparar frecuencias se utilizó Chi cuadrada. Para medir la fuerza de las asociaciones se calcularon razones de momios con intervalos de confianza del 95%. El nivel de significancia se fijó en una probabilidad de azar menor de 0.05 (24, 25).

7. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se considera libre de riesgos para los sujetos en estudio de acuerdo al artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud (Diario oficial 6 de enero de 1987) y fue aprobada por el comité de ética del INNSZ.

8. FINANCIACIÓN

Este proyecto se financió con fondos del departamento de Inmunología y Reumatología del INNSZ.

9. RESULTADOS

Se reunieron inicialmente 11 casos, de una población de 102 pacientes con MI idiopáticas y de la consulta de Reumatología del INNSZ. Tres tuvieron polimiositis, 3 dermatomiositis, 3 LEG, 1 AR y 1 esclerodermatomiositis (EDM) (figura 1); ocho sujetos fueron mujeres y 3 hombres. Los pacientes con PM y DMM representan un 5.8 % de los pacientes con MI idiopáticas de ese centro de referencia. Tres pacientes por motivos personales no aceptaron ingresar al estudio pero se observaron sus evoluciones durante la consulta.

Un total de 7 casos, 6 mujeres y un hombre (3 con DM; 2 con PM y 2 con LEG) aceptaron seguir en la investigación (figura 1). El promedio (μ) de edad fue de 37 años con extremos (min-max) entre 23 y 53 años. El grupo de controles lo conformaron 28 pacientes, 24 mujeres y 4 hombres con edades muy cercanas a la de los casos (μ : 35 años, min-max: 18-49 años (tabla 1).

El tiempo de elevación de la CPK en el grupo de casos fue significativamente mayor, con μ : 20 meses y min-max: 5-82 meses, respecto al grupo de controles (μ : 5.3 meses, min-max: 4- 12) ($p=0.008$). En el grupo de casos, la CPK (valor normal: 6-206 UI/l) se elevó en promedio 4.6 veces por encima del nivel máximo normal en suero (μ : 1196 UI/l, min-max: 701-1230). La ALAT (valor normal: 2-54 UI/l) presentó en promedio una cifra 0.6 veces por debajo del valor inferior normal (μ :30.6 UI/l, min-max: 29.6-36.7). La ASAT (valor normal: 2-54 UI/l) estuvo en promedio 0.7 veces por debajo del valor inferior normal (μ : 35.7 UI/l, min-max: 34.4-41) y la DHL (valor normal: 88-230 UI/l) 0.7 veces (μ :161 UI/l, min-max: 199-219). En los controles la CPK se elevó 2.3 veces (μ : 473.8 UI/l, min-max: 120-

902)($p=0.0003$); la ALAT 5 veces (μ : 255 UI/l, min-max: 120-372) ($p=0.002$), la ASAT 1.2 veces (μ :61.2 UI/l, min-max: 43-91)($p=0.06$) y la DHL 2 veces (μ : 460 UI/l, min-max: 118-404)($p=0.0001$) (tablas 2 y 3, figura 2).

La EMG practicada a los 7 casos no mostró actividad compatible con MI en ninguno de ellos. En los controles la EMG mostró diversos grados de actividad de la enfermedad en todos los pacientes. Se practicaron 3 biopsias musculares en el grupo de casos. En un paciente el examen histopatológico mostró fibrosis como único hallazgo de relevancia. En los otros dos, la biopsia fue esencialmente normal. Se analizaron 28 biopsias practicadas a los controles durante el episodio de elevación de la CPK y en todas habían hallazgos de actividad de la enfermedad (necrosis, inflamación, regeneración) (tabla 4).

Los casos recibieron más prednisona (PDN) (μ : 20.9 mg/día, min-max: 5-50), así como azatioprina (AZA) (μ :108.3 mg/día; min-max: 50-150) y metotrexate (MTX) (μ :9.8 mg/semana, min-max: 7.5-125) respecto al grupo control, el cual recibió 22.4% menos PDN (μ : 16.2 mg/día , min-max: 5-50) ($p=0.04$), AZA 41.5% menos (μ : 63.3 mg/día, min-max: 50-100)($p=0.02$) y ninguno recibió MTX ($p=0.0001$). Por tener mayor tiempo de elevación de CPK el grupo de casos recibió por mayor tiempo esos medicamentos. Con la terapéutica anterior la CPK no se normalizó en el grupo de casos y sí en los controles ($p=0.00001$) (tabla 5). Uno de los casos abandonó la PDN por cambios intensos de síndrome de Cushing.

En un grupo de 5 médicos sanos se probó la encuesta de ejercicio (μ : 30, min-max: 25-35). En el grupo de casos esta encuesta tuvo un mayor puntaje (μ : 13.7, min-max: 10.2-

15.3), respecto a los controles (μ : 7.4, min-max: 5.4-7.8) ($p=0.00001$). La encuesta se aplicó dos veces en los pacientes de este estudio y entre esas evaluaciones se obtuvo una alta correlación ($r=0.9$).

Se estudió la presencia de MCPK en 30 pacientes, en colaboración con el Departamento de Patología y Laboratorio Clínico de la Clínica Mayo (USA). Las muestras fueron enviadas en forma ciega y correspondieron a 6 casos y 24 controles. El análisis electroforético detectó MCPK en dos pacientes del grupo de casos y ninguno en el de controles ($p=0.001$). Los pacientes con MCPK fueron una mujer con DM y un hombre con PM (tabla 6). Otro factor asociado estadísticamente a la elevación de la CPK en el grupo de casos fue el uso de Levotiroxina (LVT), lo cual ocurrió en 2 de los casos y ninguno de los controles ($p=0.03$) (tabla 6).

El análisis de los alelos del SPH mostró en el grupo de casos una prevalencia del alelo HLA-Cw7 del 80% en comparación con un 17.6 % en el grupo de controles (RM: 8.57, IC: 1.16-63.2, $p=0.01$) y una frecuencia de 60% del alelo HLA-B5 en el grupo de casos contra 5.8% en los controles (RM: 5.6, IC: 1.9-16.4, $p= 0.02$) (tabla 6).

Al analizar el comportamiento clínico a través del tiempo del grupo inicial de casos ($n=11$) encontramos que 4 pacientes presentaron un episodio único de elevación de la CPK, 2 tuvieron un par de episodios y 1 presentó tres episodios (figura 3). Los pacientes con PM (2) y DM (3) a la fecha no han normalizado la CPK. Un paciente del sexo masculino no ha normalizado la CPK desde hace 8 años. Los pacientes con LEG normalizaron los

niveles de CPK en 15 meses, el paciente con AR en 6 meses y la paciente con escleromiositis en 5 meses (figura 4).

10. DISCUSIÓN

La elevación persistente de la CPK en pacientes con MI asintomáticos es un fenómeno presente en un número considerable de pacientes con MI, ya que puede ocurrir hasta en un 5.8 % en el grupo de MI idiopáticas, según los datos de esta serie, en un hospital de tercer nivel.

La importancia clínica de esta investigación es múltiple (tabla 7); por un lado, pone de manifiesto que los criterios para la evaluación terapéutica de los pacientes con MI, en cierto subgrupo son inexactos ya que la elevación de la CPK puede ser un fenómeno crónico e independiente de otras consideraciones clínicas y paraclínicas de actividad de la enfermedad. En este estudio, las transaminasas y la DHL no cambiaron en la proporción de la CPK, en el grupo de casos y por supuesto no se relacionó con síntomas de enfermedad muscular, ni con cambios en las EMG ni en la biopsia muscular. En el grupo de controles esas enzimas sí mostraron relación entre ellas y con la clínica. Probablemente junto a la EMG, deben ser evaluadas dichas enzimas antes de realizar maniobras terapéuticas en los sujetos con MI y elevación persistente y asintomática de la CPK. El uso de la biopsia muscular parece no ser útil en el abordaje clínico de estos pacientes.

El riesgo de iatrogenia a consecuencia de la interpretación inadecuada de estas elevaciones persistentes de la CPK es relevante. El grupo de casos recibió inmunosupresores y citotóxicos en cantidades y tiempo mayores respecto a los sujetos con enfermedad muscular demostrable; un paciente abandonó el estudio por iatrogenia.

Durante el seguimiento, la elevación persistente de la CPK en el grupo de casos se comportó como una situación prolongada, especialmente en las MI idiopáticas y con mayores posibilidades de remisión espontánea para las MI asociadas a otras enfermedades del tejido conectivo. Esto tiene implicaciones para el pronóstico y para el seguimiento de estos sujetos y sugiere mecanismos fisiopatogénicos diferentes en esos distintos grupos.

En el acercamiento a la patogénesis se reconoce la conjunción de factores genéticos, ambientales y de autoinmunidad. Respecto a los primeros, es claro que hay particular fondo genético en estos pacientes, dada la presencia de desequilibrio de asociación con alelos no relacionados previamente en México con MI idiopáticas, en donde se presenta con más frecuencia el alelo HLA-DR4 (26) y con LEG el cual está asociado con el alelo HLA-DR3 (27). El análisis posterior de los subtipos dará mayor información respecto al significado de dichos hallazgos. Independientemente de ello, los datos sugieren la existencia de un gen de susceptibilidad ubicado entre la región HLA-B y HLA-C dentro del SPH.

Los pacientes con MI pertenecen por definición a los sujetos con autoinmunidad y tienen la posibilidad de dirigir la respuesta humoral, celular o ambas contra sí mismos. Un aspecto relacionado con ello es la producción de anticuerpos contra diversas enzimas, que al unirse a la epítome elevan el peso molecular de la enzimas y conllevan a diagnósticos falsos positivos de elevación en suero (13). Estos complejos inmunes son conocidos como macroenzimas y las más estudiadas a la fecha incluyen macro-amilasa (31), macro-aspartatoaminotransferasa (32), macro-fosfatasa alcalina (33) y la MCPK (34). Ese fenómeno no ha sido estudiado clínicamente en MI y en esta investigación se pone de manifiesto que contribuyeron a generar una falsa elevación de la CPK en dos de los

pacientes estudiados del grupo de casos. Lo anterior sugiere que ese anticuerpo anti-CPK por sí solo o en conjunción con otros factores que incrementan la liberación muscular de la CPK por vías no inflamatorias, puede contribuir a la elevación persistente de la CPK en pacientes asintomáticos con MI. Es de destacar que los casos tuvieron como factor común un mayor grado de ejercicio respecto a los controles (tabla 8). La prevalencia de MCPK podría ser mayor en MI dada la mayor cantidad y prolongación en el uso de inmunosupresores en los casos respecto a los controles.

Hay factores ambientales asociados a la elevación persistente y sintomática de la CPK. Dos pacientes recibieron Levotiroxina y ambos tenían niveles muy elevados de anticuerpos antiperoxidasa y antioglobulina (μ : 1:150.000), aunque niveles de TSH, T₃ y T₄ normales. Es conocido que los niveles de CPK están frecuentemente elevados en hipotiroidismo, incluso en niveles muy elevados y en algunos casos esa elevación puede incluso preceder por años la expresión clínica de esa endocrinopatía (30). La interpretación de los datos relacionados con estos aspectos, en esta investigación, es difícil y podría sugerir que algunos de nuestros pacientes asintomáticos y con elevación de la CPK, a pesar de comportarse clínica y paraclínicamente eutiroideos, podrían liberar CPK muscular a consecuencia de enfermedad tiroidea, y a través de ello o en conjunción con los anticuerpos anti-CPK elevar los valores totales de CPK en suero.

Aunque exista un reporte reciente en el cual el ejercicio isométrico no parece condicionar elevación de los niveles de CPK (13), son mayores las comunicaciones de elevación de los niveles séricos de CPK por la actividad física (3,4,15). En este trabajo los casos tuvieron prácticamente dos veces más actividad física que los controles; y el hecho de

tener casi la mitad de la actividad física del grupo de validación normal, podría estar indicando una liberación mayor de CPK en un músculo previamente afectado. Por este otro mecanismo o al utilizarse a la MCPK se estaría también elevando los niveles de CPK en sangre en cierto número de pacientes.

El uso mayor de inmunosupresores en el grupo de casos probablemente solo es un reflejo del desatino clínico y no reviste mayor importancia en la génesis del fenómeno. Una probable interacción de los factores arriba mencionados se muestra en la figura 5, como una hipótesis de la patogenia de la elevación asintomática y persistente de la CPK en MII.

Las consecuencias biológicas y económicas aunque están por fuera de la evaluación de este trabajo se presuponen importantes dado el potencial de sobre tratamiento a consecuencia de este fenómeno. Por otro lado y también más allá de los objetivos de este estudio, está la repercusión psicológica de la elevación persistente de la CPK, percibida por el paciente como una situación incontrolable por el manejo médico. En todo lo anterior debe imponerse un criterio profesional en equilibrio con otras evidencias de actividad de la enfermedad, previo a la toma de decisiones terapéuticas. Ante el paciente debe haber claridad y una actitud tranquilizadora.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Peter J. and Bohan A. Polymyositis and Dermatomyositis (Second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292 (8):403-407.
2. Kraus A; Cifuentes M; Villa A; Jakes J; Reyes E; Alarcón-Segovia D. Myositis in primary Sjögren syndrome. Report of 3 cases. *J Rheumatol* 1994; 21 (4):649-653.
3. Plotz P. and Miller F.W. In Klipell J & Dieppe P. (edit) *Rheumatology. Textbook.* Mosby, First Edition. London 1994, pp:6.13.1-6,13.10.
4. Wortmann R. In Kelley, Harris, Ruddy and Sledge. *Textbook of Rheumatology, Fourth edition.* W.B. Saunders Company. Philadelphia 1993. pp: 1159-1188.
5. Cronin ME, Plotz PH. Currents concepts in idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Int Med* 1989; 111:143-57.
6. Oddis CV, Medsger T. Current management of polymyositis and dermatomyositis. *Drugs* 1989; 37:382-90.
7. Urbina Jairo H, Cardiel Mario H, Alarcón Segovia D, Kraus A. Elevación persistente de CPK sin correlación clínica. *Rev Mex Reum* 1995; 10 (supl 1): C-40.

8. Cohen O, Leibovici E, Mor F, Wysenbreek AJ. Significance of elevated levels of serum creatinine phosphokinase in febrile diseases: a prospective study. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (2):237- 42.
9. Warrrian WG, Halikas JA, Crosby RD; Carlson GA; Crea F. Observations on increase CPK levels in "asymptomatic" cocaine abusers. *J Addict Dis* 1992; 11 (4):83-95.
10. Tanabe K, Ishiyama T, Sukuki A, Ohota S, Shimonaka H, Dohi S. A case of elevated serum creatinine-kinase after anesthesia. *Mausi* 1994; 43 (1):119-21.
11. Waisbort Y, Tanay A, Askenazy B. Serum striated muscle enzymes in autoimmune hypoparathyroidism. *Harefuah (Israel)* 1993; 125 (10):341-2,392-91.
12. Hake U, Iversen S, Erbel R, Drexler M, Neufang A, Meyer J, Oelert H. New bundle branch block after coronary artery bypass grafting-evaluation by CK-MB isoenzyme analysis and transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J* 1990; 11 (1):59-64.
13. Galasso P, Litin S, O'Brien J. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:349-354.
14. Nicholson GA, Morgan GJ, Meerkin M et al. The effect of aerobic exercise on serum creatinine kinase activities. *Muscle Nerve* 1986; 9:820.

15. Hicks J, Miller F, Plotz P, Huan' Chen T and Getber L. Isometric exercise increases strength and does not produce sustained creatinine phosphokinase increases in a patients with polymyositis. *J Rheumatol* 1993; 20:1399-1401.
16. Black HR, Quallich H and Gareleck CB. Racial differences in serum creatinine kinase levels. *Am J Med* 1986; 81:479.
17. Mendell JR, Florence J. Manual muscle testing . *Muscle Nerve* 1990; S16-S20.
18. Tan EM , Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982.
19. Arnett FC, Edworthy S, Bloch DA. The 1987 revised ARA criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 30:S17,1987.
20. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA et al. Preliminary criteria for the classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 23:581-590,1980.
21. Terasaki P.I. and McClelland J.D. Microdoplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964; 204: 998-1000.
22. Kimura A, Sazazuki T. Eleven International Histocompatibility Workshop reference protocol for the HLA DNA-typing technique. In, *HLA 1991*. Edited by K Tsuji, M Aizawa, T Sasazuki. Volume 1. Oxford, UK, Oxford Scientific Publications, 1992.

23. Vooorrips LE, Ravelli A, Dogelmaus P, Deurenberg P, Staveren W. A physical activity questionnaire for elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:974-974.
24. Sackett, Haynes, Guyatt, Tugwell. *Clinical Epidemiology*. Little, Brown and Company, Boston.
25. Altman Douglas. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, Boston 1990.
26. Granados J, Urbina Joiro H, Zuñiga J, Alcocer Varela J. Asociación de alelos del sistema principal de histocompatibilidad en pacientes Mexicanos con miopatías inflamatorias. *Manuscrito en preparación*.
27. Granados J, Vargas-Alarcón G, Andrade Felipe, Melín-Aldana H, Alcocer-Varela J and Alarcón-Segovia D. The role of HLA-DR alleles and complexes through the ethnic barrier in Mexican SLE patients. *En prensa*.
30. Goldman J, Matz R, Mortimer R, Freeman R. High elevations of creatine phosphokinase in hypothyroidism. An isoenzyme analysis. *JAMA* 1977; 238 (4):325-326.
31. Klonoff DC. Macroamilasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West J Med* 1980; 133:392-407.

32. Litin SC, O'Brien JF, Pruett S, Forsman RW, Burritt MF, Bartholomew LG et al. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:681-687.

33. Crofton Pm, Kilpatrick DC, Leith AG. Complexes in serum between alkaline phosphatase and immunoglobulin G: immunological and clinical aspects. *Clin Chim Acta* 1981; 111:257-265.

34. Jay DW. Macro-creatine kinase co-migrating with CK-MB on electrophoresis. *Clin Chem* 1985; 31:1959-1964.

12. ANEXOS

12.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA

IMPORTANCIA CLÍNICA Y ACERCAMIENTO A LA PATOGÉNESIS
DE LA ELEVACIÓN SILENCIOSA Y PERSISTENTE DE LA CPK
EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Datos generales

Nombre: _____
 Reg: _____ Ocupación: _____
 Edad (años) _____ Sexo: M ___ F ___
 Fecha de nacimiento día ___ mes ___ año ___
 Fecha ingreso INNSZ día ___ mes ___ año ___

Antecedentes heredo-familiares

Fam 1^{er} grado Fam 2^{do} grado

Diabetes Mellitus	___	___
Enfermedades musculares	___	___
Enfermedades del metabolismo	___	___

Colagenopatías

AR	___	___
LEG	___	___
S. Sjögren	___	___
DMM	___	___
PM	___	___
EG	___	___
EMTC	___	___
Otras _____	___	___

Otros antecedentes _____

_____	___	___
_____	___	___
_____	___	___
_____	___	___

Antecedentes personales no patológicos

Enfermedad(es) de base Fecha de diagnóstico
 (Primera manifestación atribuible)
 día mes año

Diabetes Mellitus	---	---	---
Enfermedades musculares	---	---	---
Enfermedades del metabolismo	---	---	---
Tiroiditis autoinmune	---	---	---
Colagenopatías			
AR	---	---	---
LEG	---	---	---
S. Sjögren	---	---	---
DM	---	---	---
PM	---	---	---
EG	---	---	---
EMTC	---	---	---
Otras _____	---	---	---

Medicamentos actuales

	día	mes	año
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---

Tóxicos

	día	mes	año
_____	---	---	---
_____	---	---	---
_____	---	---	---

VARIABLES CLÍNICAS DE ACTIVIDAD

Fatiga (de 0 a 10):

Mialgias (de 0 a 10):

Fuerza muscular (0 a 5):

Grupos musculares afectados:

Fiebre:

Hemoglobina:

CPK

Primera cifra de elevación persistente _____

Segunda cifra de elevación persistente _____

Tercera cifra de elevación persistente _____

Otras cifras posteriores _____

DHL

Primera cifra de elevación persistente _____

Segunda cifra de elevación persistente _____

Tercera cifra de elevación persistente _____

Otras cifras posteriores _____

ALAT

Primera cifra de elevación persistente _____

Segunda cifra de elevación persistente _____

Tercera cifra de elevación persistente _____

Otras cifras posteriores _____

ASAT

Primera cifra de elevación persistente _____

Segunda cifra de elevación persistente _____

Tercera cifra de elevación persistente _____

Otras cifras posteriores _____

ACTIVIDAD FÍSICA

Primera medición _____

Segunda medición _____

NIVELES DE MACROCPK _____

EMG _____

BIOPSIA MUSCULAR _____

OBSERVACIONES

12.2 AUTORIZACIÓN DEL PACIENTE

México D.F. de 1995

Yo, con número de expediente clínico del
INNSZ, he participado de una charla informativa sobre el estudio **IMPORTANCIA
CLÍNICA Y ACERCAMIENTO A LA PATOGENIA DE LA ELEVACIÓN
PERSISTENTE DE LA CPK EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON MIOPATÍAS
INFLAMATORIAS** y comprendo los beneficios de ésta investigación y que implica
manejar la información de mi historia clínica y la toma de una muestra sanguínea para
determinación de exámenes paraclínicos. Se me ha garantizado la confidencialidad de la
información. Doy mi consentimiento absolutamente voluntario para tales
investigaciones. Entiendo que puedo negarme a ello y que mi atención médica en este
hospital no se modificará por esta investigación.

TESTIGO

TESTIGO

12.3 CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA

IMPORTANCIA CLÍNICA Y ACERCAMIENTO A LA PATOGÉNESIS
DE LA ELEVACIÓN PERSISTENTE DE LA CPK
EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS:

AUTOEVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

(Adaptado de Voorrips L. y cols. Am J Clin Nutr 1982; 36:936-42).

I. ACTIVIDADES CASERAS

a. ¿ Realiza usted las actividades ligeras en casa ? (Sacudir, lavar platos, guardar la ropa etc.)

1. Nunca (menor de una vez al mes)
2. Algunas veces (cuando no esta la pareja o no hay ayuda)
3. A menudo (Con frecuencia ayuda a su pareja)
4. Siempre (Solo o con su pareja)

b. ¿ Hace usted el trabajo pesado de la casa ? (Lavar pisos y ventanas, recoger y transportar la basura, etc.)

1. Nunca (menor de una vez al mes)
2. Algunas veces (cuando no está la pareja o no hay ayuda)
3. A menudo (Con frecuencia ayuda a su pareja)
4. Siempre (Solo o con su pareja)

c. ¿ Cuantas personas viven en su casa ? (Incluyéndose usted)

d. ¿ Cuantos espacios limpia ? (Incluyendo cuartos, garaje, cocina, patio, etc.)

- 0.
1. De 1-6
2. 7-9
3. 10 o más

e. ¿ Cuantos pisos limpia ?

f. ¿ Prepara usted la comida o ayuda a haverlo ?

1. Nunca
2. Algunas veces (1-2 veces por semana)
3. A menudo (3-5 veces por semana)
4. Siempre (Más de 5 veces por semana)

g. ¿ Cuantas escaleras sube por día ? (Una escalera son 10 escalones)

1. Nunca
2. 1-5
3. 6-10
4. Más de 10

h. ¿ Que clase de transporte utiliza para ir por la ciudad?

j. ¿ Cuantas veces sale de compras ?

1. Nunca (menos de una vez por semana)
2. Una vez por semana
3. 2-4 veces por semana
4. Todos los días

k. ¿ En que se transporta para ir de compras ?

1. Nunca va de compras
2. Carro
3. Transporte público, bicicleta
5. Camina

PUNTAJE PARA SECCIÓN I: a+b+c+d+e+f+g+h+i+j+k/10

II. ACTIVIDADES DEPORTIVAS

a. ¿ Practica usted algún un deporte ?

Deporte 1:

Intensidad (Código)..... 1b
 Horas por semana (Código) 1b
 Período del año (Código)..... 1c

Deporte 2:

Intensidad (Código)..... 2b
 Horas por semana (Código)..... 2b
 Período del año (Código) 2c

PUNTAJE EN DEPORTE:

$$2$$

$$(Ia*ib*ic)$$

$$i=1$$

III. PASATIEMPOS

a. ¿ Tiene usted "pasatiempos" o distracciones ?

Actividad 1:

Intensidad (código)..... 1a
 Horas por semana (código)..... 1b
 Período del año (código)..... 1c

Actividad 2:

Intensidad (código)..... 2a
 Horas por semana (código)..... 2b
 Período del año (código)..... 2c

PUNTAJE SECCIÓN III:

$$6$$

$$(Ja*Jb*Jc)$$

$$j=1$$

PUNTAJE FINAL: I + II + III

IV. CÓDIGOS:**Intensidad (Basado en gasto de energía)**

0: Acostado.....	0.028
1: Sentado.....	0.146
2. Sentado moviendo manos o brazos.....	0.297
3. Sentado moviendo el cuerpo.....	0.703
4. De pie.....	0.174
5. De pie moviendo brazos o manos.....	0.307
6. De pie moviendo el cuerpo o caminando....	0.890
7. Caminando moviendo manos o brazos.....	1368
8. Caminando moviendo el cuerpo, o nadando o haciendo ciclismo.....	1890

Horas por semana

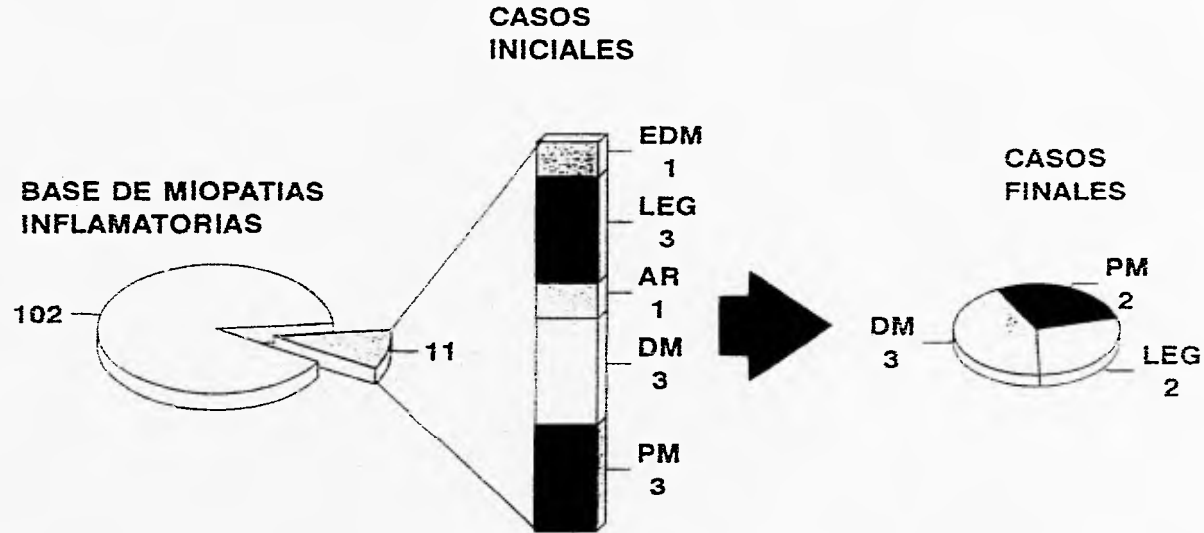
1. Menos de una hora por semana.....	0.5
2. Al menos 1.2 horas por semana.....	1.5
3. Al menos 2.3 horas por semana.....	2.5
4. Al menos 3.4 horas por semana.....	3.5
5. Al menos 4.5 horas por semana.....	4.5
6. Al menos 5.6 horas por semana.....	5.5
7. Al menos 6.7 horas por semana.....	6.5
8. Al menos 7.8 horas por semana.....	7.5
9. Más de 8 horas por semana.....	8.5

Meses al año

1. Menos de un mes al año.....	0.04
2. entre 1-3 meses al año.....	0.17
3. entre 4-6 meses al año.....	0.42
4. entre 7-9 meses al año.....	0.67
5. Más de 9 meses al año.....	0.92

OBSERVACIONES:**SUPERVISOR:**

Figura 1. Muestra



PM: polimiositis DM: dermatomiositis AR: artritis reumatoide
LEG: lupus eritematoso generalizado EDM: esclerodermatomiositis

Figura 2. Comportamiento promedio de las enzimas en los casos

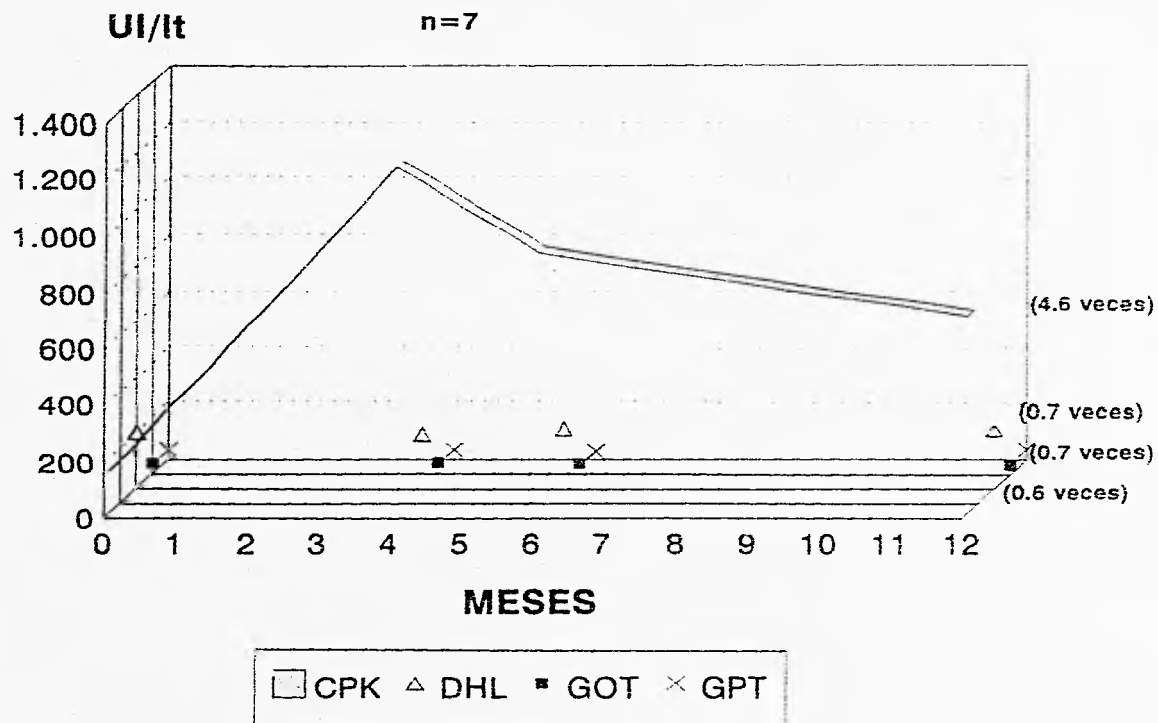


Figura 3. Forma de elevación de CPK en casos

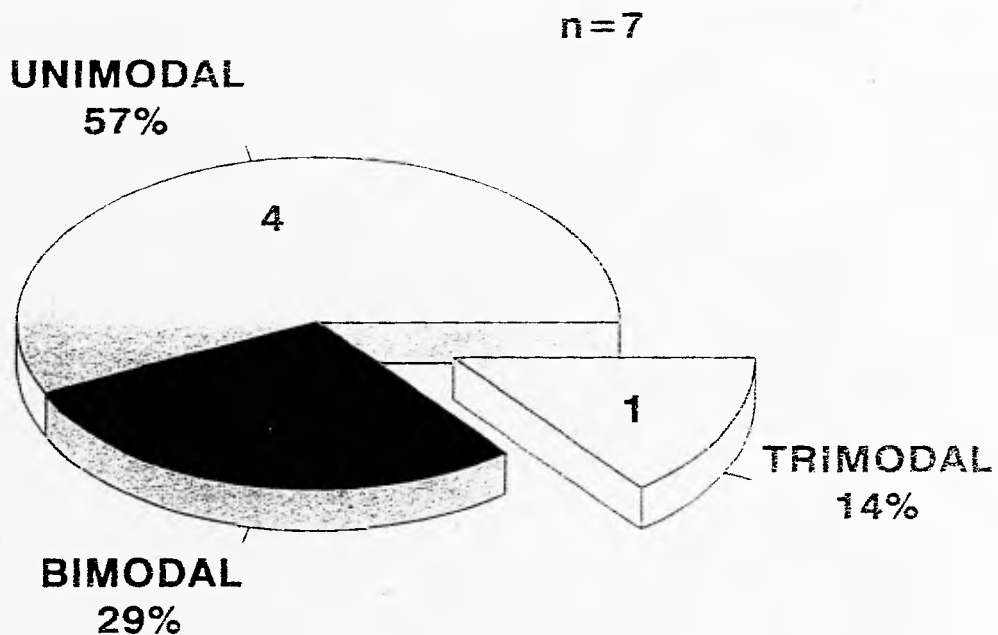


Figura 4. Normalización de CPK

n=11

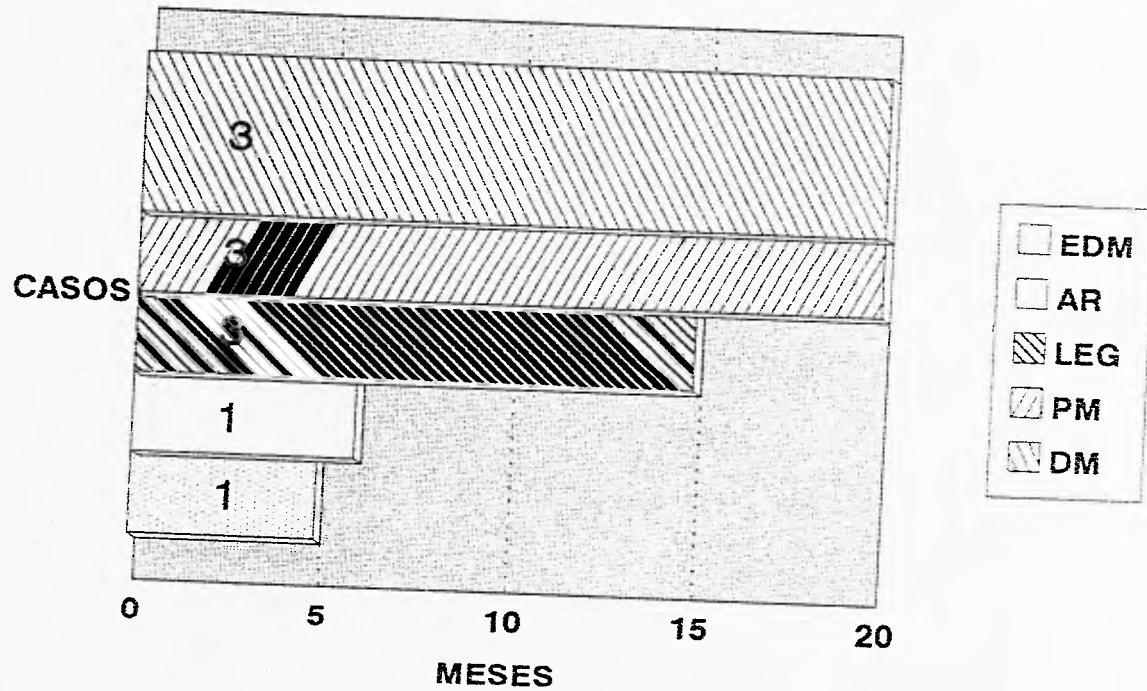


Figura 5. Probable patogenia

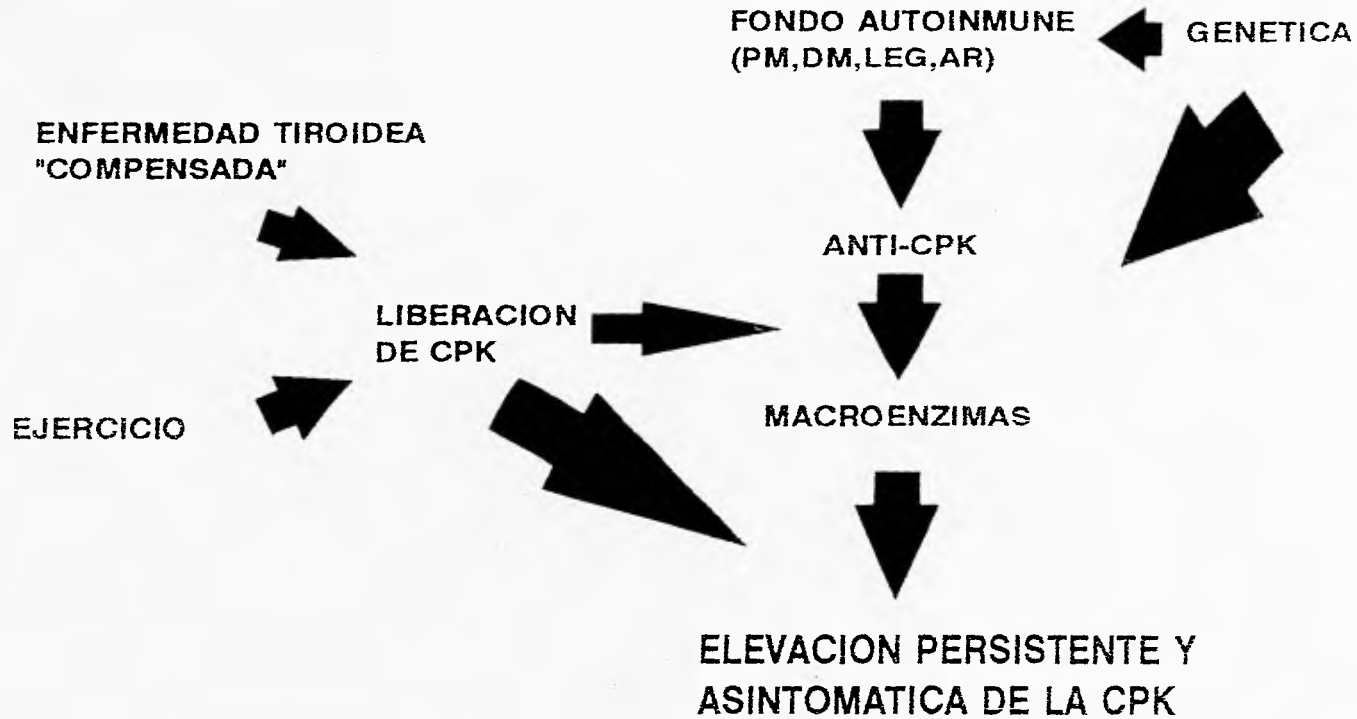


Tabla 1. Datos generales

	CASOS n=7			CONTROLES n=28		
	N	\bar{X}	min-max	N	\bar{X}	min-max
MUJERES	6			24		
HOMBRES	1			4		
EDAD (años)	-	37	23-53	-	35	18-49
TIEMPO DE EVOLUCION (años)	-	6.3	2-10	-	6.5	3-11
DM	3			12		
PM	2			8		
LEG	2			8		

DM:dermatomiositis

PM:polimiositis

LEG:lupus eritematoso generalizado

X :promedio

N:número

Tabla 2. Comportamiento de la CPK

	CASOS n=7			CONTROLES n=28			p
	\bar{X}	min-max	V	\bar{X}	min-max	V	
TIEMPO DE ELEVACION (meses)	20	5-82	-	5.3	4-12	-	0.008
GRADO DE ELEVACION (UI/l)	1196	701-1230	4.6	473.8	120-902	2.3	0.0003

V: número de veces arriba del valor normal

\bar{X} : promedio

Valor normal CPK (suero): 6-206 UI/l

Tabla 3. Otras enzimas

	CASOS n=7			CONTROLES n=28			p
	\bar{x}	min-max	V	\bar{x}	min-max	V	
GPT	30.6	18-78	0.6	255	120-460	5	0.002
GOT	35.7	15-88	0.7	61.2	13-77	1.2	0.06
DHL	161	136-358	0.7	460	133-623	2	0.0001

Valor normal DHL
(suero): (88-230 UI/l)

Valor normal GPT
(suero): (2-54 UI/l)

Valor normal GOT
(suero): (2-54 UI/l)

V: número de veces arriba
del valor normal

Tabla 4. Otros indicadores de actividad

	CASOS n=7	CONTROLES n=28
EMG CON ACTIVIDAD	0	28
BIOPSIA MUSCULAR CON ACTIVIDAD	0/3	28

EMG: electromiografía

Tabla 5. Terapéutica

	CASOS n=7		CONTROLES n=28		p
	\bar{X}	min-max	\bar{X}	min-max	
PDN (mgs/día)	29.9*	5-50	16.2	5-50	0.02
AZA (mgs/día)	108.3	50-150	63.3	50-100	0.04
MTX (mgs/sem)	9.8	7.5-12.5	0		0.0001
NORMALIZAN CPK	0		21		0.00001

*:un paciente se retira por S.de Cushing grave

PDN:prednisona

AZA:azatioprina

MTX:metotrexate

Tabla 6. Otras variables

	CASOS	CONTROLES			
	n=7	n=28	RM	IC 95%	P
ACTIVIDAD FISICA (puntaje)	13.7	7.4			0.00001
MACRO-CPK	2/6	0			0.01
HLA-Cw7	80%	17.6%	8.5	1.1-63.2	0.01
HLA-B5	60%	5.8%	5.6	1.9-16.4	0.02
LEVOTIROXINA	2/7	0			0.03

MACRO-CPK: agregados de anti-CPK-CPK

TABLA 7. Importancia clínica

- 1. ES UN FENOMENO CRONICO Y AISLADO DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD**
- 2. PUEDE OCURRIR EN CERCA DEL 6% DE LAS MI IDIOPATICAS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA**
- 3. NO REVIERTE CON EL TRATAMIENTO MEDICO CONVENCIONAL**
- 4. PUEDE CONDUCIR A IATROGENIA**
- 5. REMITE MAS FRECUENTEMENTE EN MIOPATIAS ASOCIADAS A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO**
- 6. PUEDE RECURRIR EN EL TIEMPO**
- 7. UN AUTOANTICUERPO ESPECIFICO (ANTI-CPK) PARTICIPA EN LA PATOGENIA**
- 8. DISMINUIR FACTORES LIBERADORES DE CPK (EJERCICIO, HIPOTIROIDISMO) PODRIA SER UTIL**
- 9. ESTE SUBGRUPO DE PACIENTES SE DISTINGUE INMUNOGENETICAMENTE**

Tabla 8. FACTORES AMBIENTALES Y AUTOINMUNES

CASOS	ENFERMEDAD TIROIDEA	MACROCPK	EJERCICIO
1	SI *	-	ALTO
2	SI *	+	ALTO
3	NO	-	ALTO
4	NO	-	ALTO
5	NO	+	ALTO
6	NO	-	ALTO
7	NO	-	ALTO

*:Eutiroides bajo suplencia hormonal