

11227
36



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

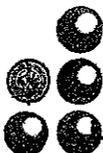
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRÁN".

RIESGO DE IDENTIFICACIÓN DE HEPATOPATÍA CRÓNICA EN PACIENTES INICIALMENTE TIROTÓXICOS, UN ESTUDIO LONGITUDINAL.

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:



LEONARDO GUADALUPE MANCILLAS ADAME

INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

TUTOR DE TESIS:

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

CO-TUTOR:

Raúl Rivera Moscoso
DR. RAUL RIVERA MOSCOSO

PROFESOR DEL CURSO:

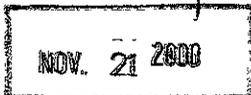
DR. LUIS FEDERICO USGANGA DOMINGUEZ



México, D. F.



FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares



Unidad de Servicios Escolares
de (Posgrado)

Noviembre del 2000.

[Handwritten signature]
296108



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.

Índice

	Página
Introducción	03
Justificación	07
Objetivo General	07
Objetivos Específicos	07
Hipótesis de Trabajo	08
Métodos, Sujetos y Materiales	08
Resultados	10
Discusión	22
Referencias	25
Agradecimientos	29
Anexo 1	30

INTRODUCCIÓN

La tirotoxicosis se define como el síndrome clínico, bioquímico, y fisiológico que resulta de la exposición de los tejidos a un exceso de hormonas tiroideas⁽¹⁾, que puede ser tanto endógena como exógena⁽²⁾, y para lo cual algunos autores prefieren hacer la distinción de tirotoxicosis e hipertiroidismo, ya que para el primer término no se requiere que la fuente de las hormonas tiroideas sea endógena⁽³⁾. Es conocido que la causa más frecuente de tirotoxicosis es la enfermedad de Graves, descrita por Robert Graves en 1835⁽⁴⁾, que causa de entre el 60 y 90 % de los casos de tirotoxicosis⁽²⁾.

La prevalencia en nuestro país es desconocida, sin embargo, la prevalencia en estudios provenientes de poblaciones americanas, europeas y japoneses a partir de estudios de tamizaje es de alrededor de 5 casos por 1000 mujeres⁽⁵⁾, este estudio que parece responder la pregunta de cuan importante es en términos de epidemiología la patología tiroidea en general, fue realizado en una comunidad del noreste de Inglaterra, evaluó durante 20 años la presencia de enfermedad tiroidea en una población de cerca de 21,000 habitantes, por medio de examen clínico y pruebas de laboratorio, la incidencia calculada para hipertiroidismo en esta población en cuanto a mujeres se refiere, fue de 1% anual, mientras que la prevalencia en los sobrevivientes a 20 años después del inicio del estudio fue de 4.8% para el mismo grupo, esto, nos da una idea de la importancia en términos de

salud pública, de la tirotoxicosis, ya que como se comenta previamente la causa más frecuente de tirotoxicosis es hipertiroidismo.

Los efectos de la tirotoxicosis, pueden ser vistos en prácticamente cualquier órgano o tejido, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes⁽⁶⁾ como se describe a continuación, dentro de los síntomas: nerviosismo (69-99%), diaforesis (45-91%), intolerancia al calor (41-89%), palpitaciones (63-89%), disnea (66-81%), fatiga y debilidad (44-88%), pérdida de peso (52-85%), incremento en el apetito (11-65%), e hiperdefecación (12-33%), mientras que los signos más frecuentes son: bocio (37-100%), retracción palpebral (34-80%), hiperactividad (39-80%), tremor (39-80%), taquicardia (58-100%), fibrilación auricular (3-38%). Dentro de las manifestaciones de tirotoxicosis, las que nos ocupan, las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes, tanto de la propia tirotoxicosis como de los fármacos antitiroideos^(7,8), la toxicidad hepática por tratamiento se ha reportado en 1.3%, mientras que las manifestaciones hepáticas de la tirotoxicosis como tal puede ir desde manifestaciones de laboratorio, a presentar en casos graves como en el caso de la tormenta tiroidea, falla hepática e ictericia, se pueden encontrar, con frecuencia variable que depende del método de detección elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia indirecta, y elevación de fosfatasa alcalina⁽⁸⁾.

Los reportes acerca de la asociación de hipertiroidismo y manifestaciones hepáticas son abundantes, y para ello, en los siguientes párrafos, se hará una revisión de los reportes más significativos.

Un estudio publicado en 1992⁽⁹⁾, reportan una serie de casos, 42, dentro de los cuales se encontraban 18 pacientes con hipertiroidismo no complicado, 19 con tirotoxicosis y manifestaciones de insuficiencia cardiaca congestiva y seis casos de pacientes con hipertiroidismo y enfermedad hepática no relacionada a este, las alteraciones clínicas que reportan harían deducir que la frecuencia de hepatomegalia, por ejemplo, es tan frecuente como el 33 por ciento de los casos no complicados de tirotoxicosis. No queda muy claro la manera en que realizaron la selección de los casos, y por tanto parece haber un sesgo de selección importante, sin embargo, sus conclusiones plantean interesantemente, la dificultad de realizar el diagnóstico de enfermedad hepática no relacionada en pacientes que se presentan inicialmente con tirotoxicosis.

Por otra parte, se publicó otro estudio en 1992⁽¹⁹⁾, en el cual se analizó una cohorte de pacientes inicialmente tiorotóxicos y controles, seguidos por 5 meses, en el que se incluyeron 95 pacientes con hipertiroidismo y 66 controles con bocio eutiroideo, los pacientes fueron tratados con propiltiouracilo (PTU), y en este se describe que el 75.8 % de los casos tuvieron al menos una alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, siendo la anomalía más frecuente la elevación de la fosfatasa alcalina (64.2%), que determinó como principalmente de origen óseo. En cuanto a sus conclusiones, ellos proponen que el hipertiroidismo es frecuentemente asociado con alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, y que se produce confusión en la interpretación de las pruebas por la elevación de la fosfatasa alcalina, que es de origen primordialmente óseo.

Existen varias isoenzimas de la fosfatasa alcalina las que son clínicamente importantes se enumeran a continuación, isoenzima hepática, hepática de alto peso molecular, ósea e intestinal (11). Se ha comprobado que los pacientes con tirotoxicosis tienen un alto recambio metabólico óseo y que presentan elevación de la actividad enzimática de distintos marcadores de recambio óseo(12-16).

A pesar de excluir las elevaciones de la fosfatasa alcalina, se ha propuesto que los pacientes tirotóxicos, cuentan con otras alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, se conoce la evolución de los casos en corto plazo, más no la evolución a largo plazo de los casos. Recientemente, Gurlek y colaboradores(8), publicaron los hallazgos en cuanto a las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con tirotoxicosis, y reportan que el 60.5 % de los pacientes tuvieron al menos una anormalidad en las mismas. Los hallazgos bioquímicos en cuanto estos pacientes y el conocimiento de que los fármacos antitiroideos pueden inducir alteraciones hepáticas, además de conocer la asociación entre las enfermedades tiroideas con el desarrollo de enfermedades hepáticas autoinmunes(4), llevaron a plantear la pregunta de si estas alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático tienen repercusión en el desarrollo de enfermedad hepática manifiesta, y determinar el riesgo de identificación de la misma entre los pacientes inicialmente tirotóxicos.

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la evolución a largo plazo de los pacientes inicialmente tirotóxicos en lo que respecta a manifestaciones hepáticas. En particular, la identificación de alteraciones hepáticas clínicamente manifiestas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el riesgo de identificación de enfermedad hepática durante el seguimiento institucional de los pacientes inicialmente tirotóxicos por cualquier etiología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la proporción de pacientes con tirotoxicosis que cursan con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático al ingreso al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Analizar la asociación de estas alteraciones bioquímicas y algunos rasgos (edad, género, consumo de alcohol, uso de drogas antitiroideas, tiempo de evolución)

Conocer el comportamiento longitudinal de las alteraciones bioquímicas detectadas al inicio.

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la evolución a largo plazo de los pacientes inicialmente tiorotóxicos en lo que respecta a manifestaciones hepáticas. En particular, la identificación de alteraciones hepáticas clínicamente manifiestas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el riesgo de identificación de enfermedad hepática durante el seguimiento institucional de los pacientes inicialmente tiorotóxicos por cualquier etiología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la proporción de pacientes con tirotoxicosis que cursan con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático al ingreso al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Analizar la asociación de estas alteraciones bioquímicas y algunos rasgos (edad, género, consumo de alcohol, uso de drogas antitiroideas, tiempo de evolución)

Conocer el comportamiento longitudinal de las alteraciones bioquímicas detectadas al inicio.

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la evolución a largo plazo de los pacientes inicialmente tirotóxicos en lo que respecta a manifestaciones hepáticas. En particular, la identificación de alteraciones hepáticas clínicamente manifiestas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el riesgo de identificación de enfermedad hepática durante el seguimiento institucional de los pacientes inicialmente tirotóxicos por cualquier etiología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la proporción de pacientes con tirotoxicosis que cursan con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático al ingreso al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Analizar la asociación de estas alteraciones bioquímicas y algunos rasgos (edad, género, consumo de alcohol, uso de drogas antitiroideas, tiempo de evolución)

Conocer el comportamiento longitudinal de las alteraciones bioquímicas detectadas al inicio.

Determinar la frecuencia de identificación de hepatopatía durante el tratamiento y seguimiento de los pacientes originalmente tiorotóxicos.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La frecuencia de hepatopatía crónica en pacientes tiorotóxicos es baja a pesar de la frecuente alteración de las pruebas de funcionamiento hepático al inicio de la enfermedad.

MÉTODOS, SUJETOS Y MATERIALES

Diseño del estudio:

El estudio es observacional, con seguimiento longitudinal, la recolección de datos retrolectiva, se trata de una cohorte retrolectiva con seguimiento variable.

Definición de la cohorte, criterios de inclusión y exclusión:

De la base de datos que se conforma en el archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", se obtuvieron los datos de los casos nuevos de tirotoxicosis identificados a 1995, los criterios de inclusión a la cohorte fueron

los siguientes, cualquier género y edad, tirotoxicosis de cualquier etiología, con pruebas de funcionamiento tiroideo compatibles con el diagnóstico, que no disten más allá de dos semanas a la determinación de pruebas de funcionamiento hepático, contar con pruebas de funcionamiento hepático como parte de las pruebas de escrutinio realizadas al ingreso institucional, además de contar con al menos una visita médica registrada en el expediente. Se excluyeron los casos en los que el expediente clínico estaba incompleto y aquellos en los que se contó con historia personal de hepatopatía crónica o a su ingreso institucional se identificó hepatopatía o sospecha de la misma.

Recolección de los datos:

Se revisaron los expedientes clínicos de los casos identificados, corroborando que se reunieran los criterios de inclusión y exclusión, una que se determinó que reunieron los requisitos, por medio de un instrumento de recolección de datos que se presenta como anexo 1, donde se detallan las variables a recolectar.

Se definió como tiempo cero para el seguimiento de la cohorte la fecha de la primera consulta, para el tiempo de seguimiento se utilizó la fecha de la última consulta en los servicios de medicina interna o sub especialidades, El desenlace en la cohorte fue la identificación de hepatopatía durante el tiempo de seguimiento.

Análisis estadístico

Los datos nominales y dicotómicos se presentan como frecuencia absoluta (frecuencia relativa) para la estadística descriptiva, las variables ordinales, así como las variables continuas son presentadas como mediana (intervalo semiintercuartilar) en cuanto a medidas de tendencia central y de dispersión, ya que la distribución de datos fue asimétrica. Para la estadística inferencial se usaron pruebas no paramétricas dada la distribución de los datos, para las comparaciones intra grupo se utilizó la prueba U de Mann Whitney, para las comparaciones antes contra después, intra grupo, se utilizó la prueba para muestras pareadas de Wilcoxon. Para el riesgo de identificación de hepatopatía, se utilizó la descripción en años / paciente, con el cálculo de intervalo de confianza al 95% para el valor de riesgo obtenido. Los análisis se llevaron a cabo el programa Statistica for Windows versión 5, edición 1997, en herramientas disponibles en la página web <http://faculty.vassar.edu/~lowry>.

RESULTADOS

Se encontraron 241 casos de enfermedad tiroidea en el período comprendido del primero de enero al 31 de diciembre de 1995, de ellos, reunieron los criterios de inclusión a la cohorte 81 casos. Los hallazgos de las variables sociodemográficas son presentadas en la tabla 1. Los datos se presentan como mediana (percentil 25, percentil 75) a excepción que se aclare de otra manera.

Tabla 1. Características de la población al ingreso institucional.

n =81		n (proporción)
Género	Femenino	63 (0.78)
Historia familiar de enfermedad tiroidea	Presente	22 (0.27)
Consumo de alcohol	Social o mayor	14 (0.17)
Uso de antitiroideos al ingreso	Presente	42 (0.52)
Uso de beta bloqueadores al ingreso	Presente	42 (0.52)

	n	Promedio (DE)	Mediana (P25, P 75)	(Mínimo, máximo)
Edad (años)	81	34.28 (12.51)	32 (26, 41)	(17,85)
Tiempo de evolución de los síntomas (meses)	81	22.19 (19.10)	13 (8, 36)	(1,76)
Dosis metimazol (mg)	41	29.08 (16.37)	30 (15, 30)	(5,75)
Dosis propranolol (mg)	40	70.25 (31.09)	60 (45, 80)	(30,120)
Duración del tratamiento con antitiroideos (días)	40	117.75 (193.70)	60 (30,120)	(4,1095)
Duración del tratamiento con beta bloqueadores (días)	37	112.05 (201.42)	35 (25,90)	(4,1095)

Las variables género, historia familiar de enfermedad tiroidea, consumo de alcohol, uso de antitiroideos, y uso de beta bloqueadores son dicotómicas y se muestra una proporción, se calcula la complementaria al restar a 1 la proporción descrita.

Estado Inicial

En cuanto al género, se incluyeron en la cohorte 63 (78 %) mujeres y 18 (22%) varones, para una relación de 3.5:1. La mediana de edad fue de 32 años (26,41 años). Veintidós casos (27.1%) tuvieron historia familiar de enfermedad tiroidea. Se encontró consumo de alcohol en 14 pacientes, al menos de manera social. Al momento de la inclusión a la cohorte, 42 pacientes utilizaban antitiroideos, así como beta bloqueadores, en todos los casos se trataba de metimazol y propranolol respectivamente. Las dosis de estos fármacos se describen en la tabla 1. La exploración física detectó hepatomegalia en 3 casos. Se indagó la presencia de ictericia, presente en 1 caso. El diagnóstico etiológico de la enfermedad tiroidea se obtuvo en 80 casos, siendo esta enfermedad tiroidea autoinmune en 75 casos, 2 casos con BMN tóxico, un adenoma tóxico, dos iatrogénicos, y en un caso más no fue posible determinar el diagnóstico en base al expediente clínico.

Los resultados de las pruebas de funcionamiento tiroideo se resumen en la tabla 2, la captación de T3 (n = 81) fue de 1.33 (1.18-1.43); la determinación de T3 total estuvo disponible en 80 casos, 5.97 nmol/L (3.91-8.70). Para la determinación de T4 total, que estuvo disponible en los 81 casos, la mediana fue de 235.52 nmol/L (176.31-310.16), por ello, el índice de tiroxina libre fue de 25.57 (16.06-33.96). La determinación de tirotrópina fue de 0.12 μ U/L (0.05-0.20). La determinación de la tiroxina libre se realizó en 5 casos, la mediana fue de 76.4 nmol/L (33.46-77.22).

Tabla 2. Resultado de las pruebas de funcionamiento tiroideo al ingreso institucional.

	N	Media (DE)	Mediana (P25,P75)
Captación de T3	81	1.31 (0.19)	1.33 (1.18-1.43)
T3 Total Nmol/L	80	6.71 (3.88)	5.97 (3.91-8.70)
T4 Total Nmol/L	81	249.37 (75.89)	235.52 (176.3-310.16)
Índice de tiroxina Libre	80	26.22 (10.96)	25.57 (16.06-33.96)
TSH μ U/mL	81	0.16 (0.21)	0.12 (0.05-0.20)
Tiroglobulina Ng/mL	80	68.58 (78.08)	35.5 (10.5-107.5)
T4 Libre Nmol/L	5	69.04 (39.86)	74.6 (33.46-77.22)

T3 denota triyodotironina, T4 denota tiroxina; TSH (hormona estimulante del tiroides).

Los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático al ingreso institucional se resumen en la tabla 3. La bilirrubina total tuvo mediana de 0.8 mg/dL (0.7-1.0), con el 28 % de los casos por arriba del rango de referencia. Bilirrubina directa 0.1 mg/dL (0.1-0.2) con el 21% por arriba del límite superior de referencia. Para la bilirrubina indirecta, se encontró elevada en el 37% de los casos, con mediana de 0.7 mg/dL (0.6-0.8). Para fosfatasa alcalina, se encontró una mediana de 163 UI/L, (124-222) estando el 67% de los casos por arriba del límite superior de referencia. La aspartato aminotransferasa presentó mediana de 24 UI/L (19-32.5) con el 13 % por arriba del límite superior de referencia. La alanina aminotransferasa, mostró mediana de 27 UI/L (22-30) con 4 % de los casos por arriba del límite superior de referencia. Se encontraron 11 casos con hipoalbuminemia. Los valores de gama glutamil transferasa en dos casos en los que fue determinada fue de 43 y 208 con límite superior de referencia de 64 UI/L.

El colesterol total tuvo mediana de 153 mg/dL (120-184), 13 pacientes tuvieron una determinación basal de colesterol superior a 200 mg/dL. Se determino el tiempo de protrombina en 28 casos, de ellos solo en 2 casos se encontraron alargamientos mayores a 4 segundos, cabe mencionar que en las fechas que involucra el estudio, no se realizaba la estandarización del tiempo de protrombina (INR).

Se realizó ultrasonido hepático en 4 casos, de ellos 2 fueron reportados como normales y 1 como daño hepatocelular crónico, y el restante como

alteraciones difusas de la ecogenicidad, no se hace mención a la presencia de hepatomegalia.

Tabla 3.- Resultados de las pruebas de función hepática al ingreso institucional.

	n	Media (DE)	Mediana (P25,P75)	Proporción fuera de los límites de referencia
Bilirrubina total mg/dL	81	1.002 (1.05)	0.80 (0.70-1.0)	0.28
Bilirrubina directa mg/dL	81	0.26 (0.77)	0.1 (0.1-0.2)	0.21
Bilirrubina indirecta mg/dL	81	0.74 (0.36)	0.7 (0.6-0.8)	0.37
Fosfatasa Alcalina UI/L	81	192.33 (116.15)	163 (124-222)	0.67
Aspartato aminotransferasa UI/L	80	28.21 (19.87)	24.0 (19-32.5)	0.13
Alanina aminotransferasa UI/L	80	31.93 (30.17)	27.0 (22-30)	0.04
Proteínas totales g/dL	79	7.30 (0.63)	7.40 (7.0-7.7)	0.00
Albúmina g/dL	79	4.00 (0.44)	4.1 (3.7-4.4)	0.11

La n mostrada, denota la disponibilidad de los resultados en los casos incluidos en la cohorte al ingreso institucional. La proporción se calculo en base al número de mediciones disponibles.

Seguimiento de la cohorte

El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 1548 días (737-1698 días), para un total de 100217 días-paciente, teniendo por tanto 269.4 pacientes-año, durante este tiempo se identificaron 3 casos de problemas hepatobiliares, de ellos, se tiene un caso de cirrosis hepática de etiología desconocida, con determinación de antígeno de superficie de virus de hepatitis B, anticuerpos contra virus de hepatitis C, anticuerpos anti músculo liso y anti mitocondriales, con consumo de alcohol negado. Otro paciente, desarrolló hepatopatía crónica que al momento de la recolección de datos se encontraba en estudio. Un paciente se le realizó biopsia hepática por haber presentado ictericia, elevación de transaminasas, y elevación de fosfatasa alcalina, con GGT elevada, en este caso, el reporte histopatológico fue de cirrosis biliar primaria, el paciente normalizó las pruebas de funcionamiento hepático, en vigilancia. El riesgo calculado para la identificación de hepatopatía crónica en la cohorte fue de 0.01 por paciente-año, el intervalo de confianza al 95% para esta proporción va de 0.003 a 0.035.

Pruebas de función hepática ulteriores

Se realizaron pruebas de función hepática durante el seguimiento, con el paciente eutiroideo en 21 casos. Estas se detallan en la tabla 4. La bilirrubina total presentó una mediana de 0.8 mg/dL (0.7-1.05), sin casos por arriba del límite superior de referencia, para la bilirrubina directa 0.09 mg/dL (0.1-0.1), el 0.05% de los casos por arriba del límite superior de referencia. La bilirrubina indirecta no mostró casos por arriba del límite superior de

referencia. La determinación de fosfatasa alcalina tuvo una mediana de 98 UI/L (81-154), con el 33% de los valores por arriba del rango de referencia. Para el resto de las variables ver tabla.

Tabla 4.- Pruebas de función hepática durante el seguimiento, una vez logrado el eutiroidismo.

	N	Media (DE)	Mediana (P25,P75)	Proporción fuera de los límites de referencia
Bilirrubina total mg/dL	20	0.85 (0.24)	0.80 (0.70-1.05)	0.0
Bilirrubina directa mg/dL	20	0.09 (0.82)	0.1 (0.1-0.1)	0.05
Bilirrubina indirecta mg/dL	20	0.76 (0.20)	0.75 (0.6-0.95)	0.0
Fosfatasa Alcalina UI/L	21	120.14 (66.58)	98 (81-154)	0.33
Aspartato aminotransferasa UI/L	21	25.61 (9.75)	23.0 (19-29)	0.09
Alanina Aminotransferasa UI/L	21	25.57 (9.97)	23.0 (18-30)	0.00
Proteínas totales g/dL	17	7.21 (0.67)	7.40 (7.0-7.6)	0.00
Albumina g/dL	19	4.00 (0.58)	4.1 (3.7-4.5)	0.09

La n mostrada denota el número de casos en que se contó con la determinación, la proporción se calculó en base al número de casos con resultados disponibles.

Se realizaron comparaciones por medio de la prueba U de Mann Whitney de las pruebas de funcionamiento hepático entre los casos que

presentaron o no ciertos rasgos con la intención de detectar si existe asociación entre éstos y la alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, estos datos se presentan en la tabla 5. No se evidenciaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes que utilizaron o no drogas antitiroideas, aunque existió diferencia estocásticamente significativa en la determinación de aspartato aminotransferasa, la diferencia fue de 6 unidades en la media, con valores dentro de los límites de referencia. Para el consumo de alcohol, llama la atención la diferencia entre las determinaciones de fosfatasa alcalina, siendo la diferencia entre las medias de 86.5 unidades, esta diferencia en magnitud se observó entre hombres y mujeres con probabilidad de 0.06, sin embargo, es conocido que los varones tienen valores basales de actividad de fosfatasa alcalina mayores a las mujeres. No se detectaron diferencias importantes entre el resto de los rasgos, incluyendo la determinación ulterior de pruebas de funcionamiento hepático.

Para denotar la diferencia entre los pacientes de género masculino y femenino y la influencia de la edad, para los valores de fosfatasa alcalina al ingreso institucional, se realizó un análisis factorial (tabla 6) en la que se demuestra un valor mayor en los varones de menor edad. Además se presenta una gráfica (Figura 1) en la que se prueban los valores basales de fosfatasa alcalina contra la edad.

Para denotar la diferencia entre los pacientes de género masculino y femenino y la influencia de la edad, para los valores de fosfatasa alcalina al

ingreso institucional, se realizó una tabla factorial (tabla 6) en la que se demuestra un valor mayor en los varones de menor edad.

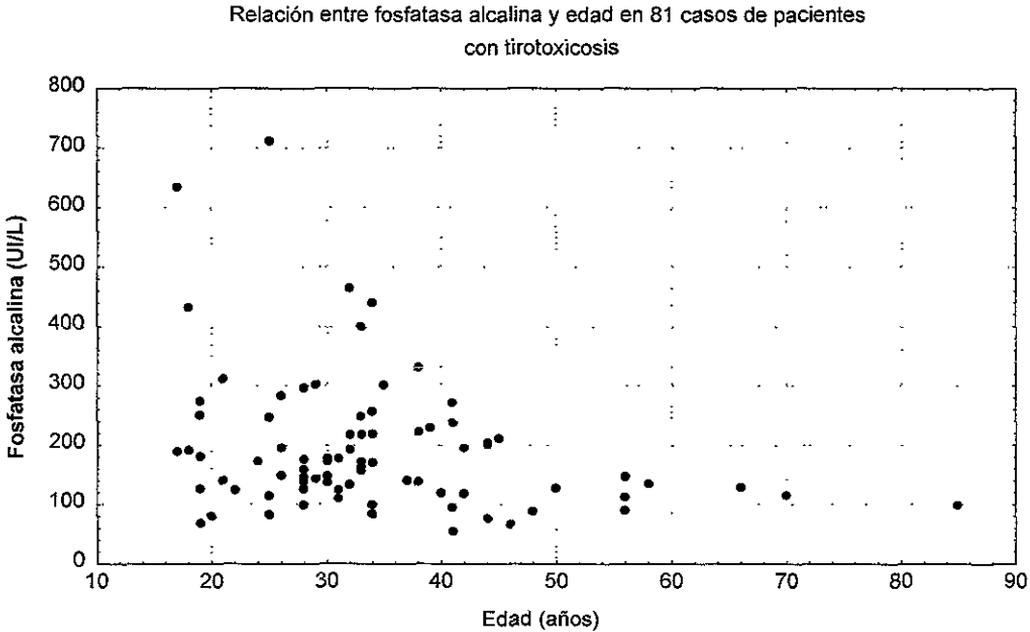


Figura 1.- Gráfica de distribución de fosfatasa alcalina según la edad.

Se realizó prueba de Wilcoxon pareada para la comparación ingreso versus seguimiento en lo que toca a las pruebas de funcionamiento hepático. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 7. Se encontraron diferencias estocásticamente significativas en la bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa. La mayor magnitud de cambio porcentual se observó en las determinaciones de fosfatasa alcalina. Sin embargo, la delta porcentual es clínicamente significativa para la aspartato aminotransferasa, además de la bilirrubina total.

Tabla 5.- Comparación entre rasgos y pruebas de funcionamiento hepático, se presentan los datos como mediana (intervalo semiintercuartilar).

	FA	Albúmina	AST	ALT	BT	BD
Uso antitiroideos n = 42	171.5 (109.5) n = 42	4.1(0.35) n = 42	21 (5.5) n = 42	27 (4.5) n = 42	0.80 (0.1) n = 42	0.1 (0.1) n = 42
No antitiroideos n = 39	159 (47) n = 39	4.1(0.3) n = 37	27 (6.5) n = 38	27 (3.5) n = 38	0.80 (0.15) n = 39	0.1 (0.05) n = 39
p *	0.7123	0.6147	0.0431	0.7409	0.3686	0.1883
Consumo alcohol	234.5 (73) n = 14	3.8 (0.3) n = 13	28 (6.5) n = 14	29 (12) n = 14	0.8 (0.15) n = 14	0.1 (0.1) n = 14
Sin consumo	148 (43.5) n = 67	4.1 (0.35) n = 66	23.5 (13) n = 66	27 (4) n = 66	0.8 (0.25) n = 67	0.1(0.05) n = 67
p *	0.016**	0.4436	0.219	0.201	0.338	0.330
Tiempo de evolución ≥ Md	163 (45) n = 42	4.1 (0.32) n = 40	24 (6.5) n = 41	27 (3.5) n = 41	0.8 (0.15) n = 42	0.1 (0.05) n = 42
Tiempo de evolución < Md	163 (64.5) n = 39	4.1 (0.7) n = 39	24 (8) n = 39	27 (6.5) n = 39	0.8 (0.15) n = 39	0.1(0.05) n = 39
p *	0.710	0.879	0.818	0.90	0.614	0.675
Femenino n = 63	149 (43) n = 63	4.1 (0.3) n = 62	24 (7.5) n = 62	27 (4) n = 62	0.8 (0.1) n = 63	0.7 (0.1) n = 63
Masculino n = 18	215 (88) n = 18	4.1 (0.4) n = 17	26 (6.5) n = 18	29.5 (6.5) n = 18	0.9 (0.2) n = 18	0.7 (0.15) n = 18
p *	0.059	0.71	0.850	0.258	0.046**	0.328
PFH Ulteriores	205 (59) n = 21	3.7 (0.4) n = 20	30 (7) n = 21	27 (5.5) n = 21	0.8 (0.15) n = 21	0.1 (0.05) n = 21
No PFH Ulteriores	152.5 (44) n = 60	4.1 (0.3) n = 59	23 (6) n = 59	27 (4.5) n = 59	0.8 (0.15) n = 60	0.1 (0.05) n = 60
p *	0.177	0.111	0.084	0.286	0.940	0.400

* Prueba U de Mann Whitney para suma de rangos. ** Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Tabla 6.- Análisis factorial para fosfatasa alcalina, contrastando edad y género.

Edad* en Años	fosfatasa alcalina UI/L	
	Femenino	Masculino
≤ 32	n = 34 Mediana 165.5 Media (DE) 182.85 (90.22)	n = 7 Mediana 247 Media (DE) 341.43 (235.42)
> 32	n = 29 Mediana 141 Media (DE) 162.97 (78.46)	n = 11 Mediana 201 Media (DE) 204.18(109.81)

Se utilizó la mediana de edad para construir la tabla.

Tabla 7.- Comparación entre pruebas de funcionamiento hepático al ingreso institucional y de seguimiento, una vez logrado el eutiroidismo.

	Ingreso			Ulteriores		p*
	n =	Media(DE)	Md(P25,P75)	Media(DE)	Md(P25,P75)	
Bilirrubina Directa	20	0.85 (0.24)	0.80 (0.1-0.1)	0.85 (0.24)	0.80 (0.70-1.05)	0.50
Bilirrubina Total	20	1.35 (1.99)	0.80 (0.7-1.0)	0.76 (0.20)	0.75 (0.6-0.95)	0.01
Fosfatasa Alcalina	21	214.95 (132.58)	205 (129-247)	120.14 (66.58)	98 (81-154)	0.00026
AST	21	36.76 (34.44)	30 (21-35)	25.61 (9.75)	23.0 (19-29)	0.04
ALT	21	41.57 (52.1)	27 (24-35)	25.57 (9.97)	23.0 (18-30)	0.04
Albúmina	19	3.84 (0.50)	3.7 (3.4-4.3)	4.00 (0.58)	4.1 (3.7-4.5)	0.37

* Prueba de Wilcoxon de rangos señalados para muestras pareadas. Se consideró significativa una p 0.05 a dos colas.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de el estudio plantean situaciones de importancia para la toma de decisiones clínicas en los pacientes tirotóxicos, es extremadamente frecuente encontrar alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático al inicio de la enfermedad. La mayor importancia del estudio radica en el carácter longitudinal, dado que los estudios publicados previamente muestran la evolución de los casos en períodos cortos de tiempo ^(9,19).

Para población norteamericana se ha calculado la incidencia anual de cirrosis hepática en 0.0036 en la población general ⁽²⁰⁾. En nuestro estudio, para pacientes con tirotoxicosis se calculo un riesgo de identificación clínica de hepatopatía crónica de 0.01 por paciente-año, con intervalos de confianza al 95% de 0.003 a 0.035, por lo que no podemos concluir que esto sea diferente a la proporción calculada para población abierta, a pesar de la frecuente identificación de alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático al inicio de la enfermedad.

Además de las alteraciones del metabolismo óseo, que en gran medida pueden explicar los hallazgos de la elevación de la fosfatasa alcalina total, ya que no se determinaron isoformas de la fosfatasa alcalina, no se puede tener la certeza de origen de la misma, aunque existen estudios que apoyarían que la fosfatasa alcalina de origen óseo sea la causa^(16, 17, 18). Sin embargo, con nuestros resultados se demuestra que una alta proporción de pacientes tienen

alteraciones en el resto de los parámetros bioquímicos utilizados para valorar la función hepática y que estas alteraciones mejoran posterior al tratamiento de la tirotoxicosis.

El hecho de encontrar alteraciones significativamente mayores en los casos que presentaron historia de consumo de alcohol en cuanto a la fosfatasa alcalina obliga a estudiar de forma intencionada si esta asociación es causal, no se encuentran reportes previos en la literatura. La tendencia de mayor elevación de la fosfatasa alcalina en varones más jóvenes, es esperable dado que presentan una mayor masa ósea y una actividad de formación ósea mayor, no se encontró asociación entre el consumo de alcohol y el género, lo que hace más sólidos los hallazgos.

CONCLUSIONES

El riesgo de identificación de hepatopatía crónica en los pacientes inicialmente tirotóxicos, permanece bajo durante el seguimiento institucional, a pesar de frecuentes alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático al ingreso.

La única relación encontrada con los rasgos explorados en esta población fue con el consumo de alcohol, aún de manera social, ya que en esta población la elevación de la fosfatasa alcalina fue mayor.

En cuanto al comportamiento longitudinal de las pruebas de funcionamiento hepático, estas tienden a mejorar al lograr eutiroidismo.

Sería de importancia realizar un estudio prolectivo, que evalúe las variables de forma controlada con seguimiento para todos los casos de una cohorte. La repercusión sobre la masa ósea a largo plazo en los casos que han tenido manifestaciones bioquímicas de alteraciones en el metabolismo óseo.

REFERENCIAS

1. The Thyroid: Physiology, Thyrotoxicosis, Hypothyroidism and the Painful Thyroid. Utiger R. In Endocrinology and Metabolism; Baxter, Felig, Frohman Editors, 3rd Edition, 1995, Mc Graw Hill, pp 465-66.
2. The Thyroid, Dillmann W. In Goldman, Cecil Textbook of Medicine, Goldman, Lee [et al.] Editor, 21st Edition, 2000, W.B. Saunders Company, p 1236-1237.
3. The Thyroid Gland. Larsen, Davies, Hay. In Wilson Textbook of Endocrinology, Jean D. Wilson [et al.] Editor, 9th Edition, 1998, W.B. Saunders Company, p 427.
4. Weetman, AP. Graves' Disease. N Engl J Med 2000, 343:1236-48.
5. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al: The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham survey. Clin Endocrinol 43:55, 1995.
6. Utiger, Robert D. The Thyroid, Physiology, Thyrotoxicosis, Hypothyroidism, And The Painful Thyroid. In Endocrinology and Metabolism. Felig P, Baxter JD, Frohman LA Editors. Third Edition; Ch 10, p.473.1995, Mc Graw Hill.

7. Werner MC, Romaldini JH, Bromberg N, et al: Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci* 297:216-219, 1989.
8. Weber JR, Ryan JC. Effects on the Gut of Systemic Disease and Other Extra intestinal Conditions. In Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Sixth Edition. Pp 411-412. 1998 W. B. Saunders Company.
9. Fong TL, McHutchison JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis. *J Clin Gastroenterol* 1992 Apr 14:3 240-4.
10. Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS, Fan KD, Liaw YF. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1994 Jul;89(7):1071-6.
11. Vogelsang H, Hamwi A, Ferenci P. Elevated liver isoenzymes of alkaline phosphatase and disease activity in patients with Crohn's disease. *Digestion* 1996;57(1):11-5.
12. Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Apr;78(4):955-9.

13. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993 Mar;38(3):283-6.
14. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 Mar;46(3):301-7.
15. Ohishi T, Takahashi M, Kushida K, Horiuchi K, Ishigaki S, Inoue T. Quantitative analyses of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline excretion in patients with hyperthyroidism. *Endocr Res* 1992;18(4):281-90.
16. Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Mar;85(3):1099-106.
17. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. 1990 Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 19:35-63.
18. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GH. 1979 Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med.* 1979 90:164-168.

19. Gürlek A, Cobankara V, Bayraktar M.. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997 Apr 24:3 180-3.

20. Friedman SL. Alcoholic liver disease, cirrhosis, and its major sequelae. In Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 2000, 21st Ed. p 805. W. B. Saunders Company.

AGRADECIMIENTOS

A mi amiga y esposa, Sara, por su amistad, su paciencia, todo el apoyo y comprensión en estos 12 felices años de conocernos y estos 7 años de ausencias.

A Leo, por todo su cariño, por su inocencia, su capacidad de sorpresa y todos los momentos en que me hacen recordar lo que vale una infancia feliz.

A mis padres, Leonardo y Gloria, que me enseñaron (y lo hacen a la fecha) el valor de la honestidad y el trabajo.

¡Gracias!

A mis profesores, al Instituto, por acogerme en su seno, a mis compañeros por hacer más ligero el paso del tiempo y a todos los que han sufrido en este peregrinar de la vida y me han permitido aprender tantas cosas y ayudarme en tan poco.

Anexo 1.- Formato de recolección de datos

Caso consecutivo número

Registro

Nombre Iniciales

Edad

Historia Familiar de Enf Tiroideas Si 1 No 0

Tipo	ETAI 1	Nódulos 2	Cáncer 3
	Tiroiditis 4	Otros 5	Desconoce tipo 6
	Otros 7	Aclarar	

Historia Personal de Etilismo Si 1 No 0

Gramos por semana Códigos posibles
NA
NV
Número gr.

Transfusiones Si 1
 No 2

Historia personal de Hepatopatía Si 1 No 0

Tipo	HCA 1	Cirr Virus 2	<input type="text"/>
	Esteatosis 3	H. por OH 4	<input type="text"/>
	Otros 5		

Historia personal de cardiopatía Si 1 No 0

Tipo	C isq 1	<input type="text"/>	C Reum 2	<input type="text"/>	C hipert 3	<input type="text"/>
	Arrit prim 4	<input type="text"/>	Otras 5	<input type="text"/>		
	Aclarar					

Fecha Historia Clínica Día Mes Año

Fecha Laboratorio Basal	Día	<input type="text"/>	Mes	<input type="text"/>	Año	<input type="text"/>
Fecha Electrocardiograma	Día	<input type="text"/>	Mes	<input type="text"/>	Año	<input type="text"/>
PFH seguimiento		<input type="text"/>	Si 1	<input type="text"/>	No 0	
Evolución en meses de síntomas		<input type="text"/>				
Tratamiento previo			Tpz			
		<input type="text"/>	Si 1	<input type="text"/>	No 0	
			Dosis	<input type="text"/>		
			Tiempo de tto días	<input type="text"/>		
			Propra			
		<input type="text"/>	Si 1	<input type="text"/>	No 0	
			Dosis	<input type="text"/>		
			Tiempo de tto días	<input type="text"/>		
Frecuencia cardíaca HC		<input type="text"/>	Por minuto			
Datos de ICC		<input type="text"/>	Si 1	<input type="text"/>	No 0	
Hepatomegalia		<input type="text"/>	Si 1	<input type="text"/>	No 0	
Diagnóstico de la enf tiroidea		<input type="text"/>	Graves 1	<input type="text"/>	ETA1 2	
		<input type="text"/>	Adenoma 3	<input type="text"/>	Hashitoxicosis 4	
		<input type="text"/>	Otros 5	Aclarar	<input type="text"/>	
PFT basales		CT3	<input type="text"/>			
		T3T	<input type="text"/>			
		T4T	<input type="text"/>			
		ITL	<input type="text"/>			
		TSH	<input type="text"/>			
		TG	<input type="text"/>			
Tiempo de tratamiento a las PFT		Días	<input type="text"/>			
Pruebas de Función Hepática basales		BT	<input type="text"/>			
		BD	<input type="text"/>			
		BI	<input type="text"/>			
		ALP	<input type="text"/>			

AST	
ALT	
GGT	
Alb	
Glob	
PT	
Col T	
TP pac	
TP Test	
INR	

US Hepático

<input type="checkbox"/>	Si 1	<input type="checkbox"/>	No 2
--------------------------	------	--------------------------	------

Reporte US

Normal 1
 Anormal 2
 Descripción _____

VHB

<input type="checkbox"/>	Positivo 1	ND 2	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Negativo 0		

VHC

<input type="checkbox"/>	Positivo 1	ND 2	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Negativo 0		

Biopsia Hepática

<input type="checkbox"/>	Si 1	<input type="checkbox"/>	No 2
<input type="checkbox"/>	ND 3		

Diagnóstico de Bx

1 Disp
 2 No disp
 Anotar _____

PFH seguimiento Eutiroideo

<input type="checkbox"/>	Si 1	<input type="checkbox"/>	No 0
--------------------------	------	--------------------------	------

Fecha

Día Mes Año

BT	
BD	
BI	
ALP	
AST	
ALT	
GGT	
Alb	

Glob	
PT	
Col T	
TP pac	
TP Test	
INR	

Desarrolló problemas hepatobiliares

Si 1

No 0

Tipo

Desenlace

Teléfono

Tiene seguimiento actual

Si 1

No 0

Fecha de última consulta

Día

Mes

Año