

11213

11

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION DR SALVADOR ZUBIRAN**

**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA Y ANTI $\beta$ 2-  
GLICOPROTEINA I EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE**

SUBESPECIALIDAD: **ENDOCRINOLOGIA**

TESIS PRESENTADA POR: **SANDRA ILIANA RODRIGUEZ CARRANZA**

2001

ASESORES ACADEMICOS: **DR BERNARDO PEREZ ENRIQUEZ**  
**DR ANTONIO R CABRAL**

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

1. A mis padres y a mi hermana por haberme ayudado a lograr todos mis objetivos y metas
2. A los dres. Juan Rull y Francisco Gómez Pérez por toda su experiencia, enseñanza, consejos y guía durante mi formación
3. A mis asesores por sus enseñanzas y tiempo
4. A Sergio, Cristina y Jesús, compañeros de subespecialidad, pero sobre todo amigos, quienes me brindaron su apoyo en los momentos difíciles

## INDICE

I. INTRODUCCION	1
1. Enfermedad tiroidea autoinmune	1
a. Enfermedad tiroidea autoinmune y riesgo de aborto	3
b. Enfermedad tiroidea autoinmune y tromboembolismo	4
c. Enfermedad tiroidea autoinmune y anticuerpos antifosfolpidos	4
2. Anticuerpos antifosfolpidos	5
a. Entidades clínicas en las que se presentan anticuerpos antifosfolpidos	6
3. Síndrome antifosfolpidos primario	7
a. Entidades clínicas en la que se presentan anticuerpos anti $\beta$ 2GP1	9
4. Justificación, hipótesis de trabajo y objetivos del estudio	9
a. Justificación	9
b. Hipótesis de trabajo	9
c. Objetivo general	9
d. Objetivos específicos	9
II. MATERIAL Y METODOS	11
1. Pacientes	11
a. Número de individuos estudiados	11
b. Criterios de inclusión	11
c. Criterios de exclusión	11
2. Evaluación clínica	11
3. Pruebas de función tiroidea	11
4. Ensayos de anticuerpos	11
5. Gammagrama tiroideo	12
6. Diseño del estudio	12
7. Análisis estadístico	12
8. Análisis de riesgos éticos en el estudio	13
III. RESULTADOS	14
1. Hipertiroidismo	15
a. Frecuencia de autoinmunidad tiroidea/anticuerpo	15
b. Diferencias de autoinmunidad según el grado de hipertiroidismo	15
2. Eutiroidismo	16
3. Frecuencia de títulos altos de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI y su relación con el título de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea	17
4. Manifestaciones de SAFP en los pacientes incluidos en este estudio	20
IV. DISCUSION	21
V. BIBLIOGRAFIA	23

## I. INTRODUCCION

### 1. Enfermedad tiroidea autoinmune

El desarrollo de anticuerpos contra los componentes antigénicos de la glándula tiroidea es una característica bien definida de la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA). Este fenómeno se describió por primera vez en 1956 en un estudio que reveló la presencia de anticuerpos contra tiroglobulina en el suero de algunos pacientes con tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto) (61). Desde entonces se han identificado muchos otros anticuerpos reactivos contra la tiroidea.

La tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves son los trastornos autoinmunes órgano-específicos más estudiados (60,61). En la tiroiditis de Hashimoto la destrucción de los folículos tiroideos y la infiltración con linfocitos, monocitos y células plasmáticas, en asociación con la coexistencia de centros germinales, tal y como lo describió Hashimoto en 1912, son las principales características histológicas que se asocian con hipotiroidismo. La enfermedad de Graves se caracteriza por la existencia de hipertiroidismo ocasionado por autoanticuerpos que estimulan a los receptores de tirotropina (TSH). Debido a que en muchos casos de enfermedad de Graves el examen histológico revela características patológicas similares a la de la tiroiditis de Hashimoto, se considera que existe una tendencia asociada a la destrucción inmunológica de las células tiroideas, la cual puede conducir a hipotiroidismo después del tratamiento médico del hipertiroidismo, o bien en forma espontánea como parte de la historia natural de la enfermedad de Graves (60,61).

La oftalmopatía asociada con padecimientos tiroideos es otro trastorno autoinmune, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de tejidos orbitarios, la infiltración linfocítica de los músculos extraoculares y el tejido conectivo circundante y la presencia de glucosaminoglicanos. Su asociación con la enfermedad de Graves podría deberse a reacciones inmunes cruzadas entre antígenos de la tiroidea y la órbita (61).

La prevalencia de ETA varía en función del sexo, edad y población. En numerosos estudios se informa de una prevalencia significativa de anticuerpos antitiroideos (en especial anticuerpos contra peroxidasa tiroidea) en individuos de edad avanzada y en mujeres. También existe una amplia variación en la prevalencia de anticuerpos antitiroideos entre las diferentes poblaciones, lo cual parece depender de las metodologías utilizadas para detectar los anticuerpos antitiroideos o bien a diferencias étnicas o a la ingesta de yodo (59,61). Otros estudios han confirmado la mayor prevalencia de ETA en mujeres. Se ha encontrado tiroiditis autoinmune no asociada con manifestaciones clínicas en 25% de autopsias, con una relación mujer:hombre de 4:1. La prevalencia de anticuerpos antitiroideos en diferentes poblaciones es del 8 al 26% en mujeres y del 3 al 6% en hombres. Asimismo, la

prevalencia de estos anticuerpos aumenta con la edad (hacia los 45 años) y disminuye en los más ancianos. En el estudio Wickham 10.3% de todas las mujeres tuvieron anticuerpos antitiroideos, y su presencia se detectó en el 67% de las mujeres con concentraciones altas de TSH. También se observó que el riesgo de hipotiroidismo aumenta substancialmente cuando la concentración de TSH es alta y coexisten anticuerpos antitiroideos (59); asimismo, una prevalencia del 5.3% de concentraciones altas de TSH en la comunidad y del 3.1 % de concentraciones bajas de TSH.

Ciertos antígenos de histocompatibilidad parecen estar asociados con la presencia de ETA; entre ellos se encuentran HLA-B8 y HLA-DR3, mientras que HLA-B12 es menos frecuente en algunos pacientes con enfermedad de Graves. Los haplotipos HLA-DR4 y HLA-DR5 se asocian frecuentemente con la presencia de tiroiditis de Hashimoto (61).

También se han encontrado anomalías en el sistema inmune de los pacientes con ETA. Existe una disminución en el número y función de las células T supresoras tanto en el suero como en la glándula tiroidea de pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Esta disminución permite el desarrollo de los anticuerpos antitiroideos, algunos de los cuales pueden ser citotóxicos y otros pueden cooperar con los linfocitos para producir citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (61).

Los anticuerpos contra tiroglobulina (Ac Tg) fueron los primeros autoanticuerpos detectados en pacientes con ETA. Estos anticuerpos son primordialmente de clase IgG y son activadores débiles de la cascada del complemento (60,61).

Los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (Ac TPO) están presentes en el suero de casi todos los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, en más del 70% de los pacientes con enfermedad de Graves y, en grado variable, en pacientes con enfermedades autoinmunes no tiroideas y en algunos individuos normales. Si bien los títulos más altos se encuentran en pacientes hipotiroideos con tiroiditis de Hashimoto, también pueden estar presentes en pacientes eutiroideos con tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves, por lo que los títulos no necesariamente correlacionan con el estado funcional tiroideo, sino más bien con la actividad de la enfermedad tiroidea autoinmune (61). En efecto, existe una buena correlación entre el grado de infiltración linfocítica de la glándula tiroidea y la presencia o el título de Ac TPO. La tiroiditis postparto, en general, un trastorno transitorio, ocurre con frecuencia alta en mujeres con Ac TPO. Clínicamente estas mujeres desarrollan hipotiroidismo 3 a 6 meses después del parto; en algunas es precedido por un período evanescente de tirotoxicosis (61).

Los autoanticuerpos contra el receptor de TSH tienen un papel patogénico directo en la ETA. Hasta el momento se han identificado dos anticuerpos: anticuerpo estimulante de la

tiroides con acción análoga a la TSH, que es aceptada como causa de hipertiroidismo en la enfermedad de Graves, y el anticuerpo bloqueador de TSH, que inhibe la unión de TSH y las acciones biológicas tanto de TSH como del anticuerpo estimulante de la tiroides y que es la causa de hipotiroidismo en algunos pacientes con tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis atrófica (61).

Los autoanticuerpos contra tiroxina (AcT4) o triyodotironina (AcT3) ocurren predominantemente en pacientes con ETA. La importancia de estos anticuerpos radica, en parte, en su capacidad para provocar interferencia en los ensayos inmunométricos de tiroxina y triyodotironina, dando origen a valores hormonales incongruentes con una situación clínica determinada. Sin embargo, se han descrito dos casos de hipotiroidismo posiblemente debidos a estos autoanticuerpos (61).

a. Enfermedad tiroidea y riesgo de aborto. La prevalencia de aborto espontáneo recurrente, definido como tres o más pérdidas consecutivas, es de aproximadamente 1%. Dentro de ese porcentaje no se encuentra una causa identificable en el 40 a 50% de los casos. Recientemente se postuló que la autoinmunidad es un factor directamente implicado en algunos de estos casos; en particular, el anticoagulante lúpico parece relacionado con el aumento en la tasa de abortos aún en mujeres sin lupus eritematoso sistémico (20, 21,48,56).

La relación entre enfermedad tiroidea autoinmune y embarazo ha sido objeto de gran interés con el reconocimiento de los síndromes tiroideos postparto; en diversos estudios se ha encontrado una asociación entre abortos espontáneos y anticuerpos contra tiroglobulina y peroxidasa tiroidea. En el estudio de Stagnaro se encontró una prevalencia de 17% de abortos espontáneos en las pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos versus 8.4% en el grupo sin anticuerpos (56). No se encontró una relación directa entre los niveles de anticuerpos y el desarrollo del embarazo, y no se encontró una relación entre aborto y la presencia de alguna subclase particular de IgG de anticuerpos antitiroideos. Es importante mencionar que también se midieron anticuerpos anticardiolipina sin encontrar una prevalencia aumentada de los mismos en el grupo de pacientes con anticuerpos antitiroideos, lo cual sugiere que sus hallazgos posiblemente no se deban a una reactividad cruzada de los anticuerpos aCL en el ensayo de anticuerpos antitiroideos. Otros estudios señalan un riesgo de 2 a 4 veces mayor de aborto en las mujeres con AcTPO (20,21,48,49,56). Se desconoce si esto se debe a la coexistencia de hipotiroidismo o bien la asociación se debe a, o solo representa, un fenómeno de desregulación inmune. Existe también un estudio que muestra resultados opuestos, en donde se seleccionó una cohorte

de mujeres que historia de pérdidas fetales recurrentes sin ninguna explicación, y no se encontró asociación con la presencia de anticuerpos antitiroideos (53)

b. **Enfermedad tiroidea autoinmune y tromboembolismo.** Se ha observado que los pacientes con tirotoxicosis y ritmo sinusal tienen una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares que la población general de la misma edad. Además, el hipertiroidismo está asociado a un aumento en el riesgo de trombosis y, en un estudio reciente, se encontraron títulos altos de anticuerpos anticardiolipina, predominantemente IgG, en pacientes con enfermedad de Graves y aumento en la actividad de la trombina condicionando un estado protrombótico (32,50). Asimismo, se ha encontrado un aumento en la incidencia de anticuerpos anticardiolipina en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) (41).

Por otro lado, la ETA parece también estar asociada, particularmente el hipertiroidismo, con trastornos hemorrágicos con relación a púrpura trombocitopénica idiopática. Se ha encontrado que aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto tienen trombocitopenia y/o tendencia al desarrollo de equimosis, y se piensa que pudiera existir una relación con niveles elevados de anticuerpos antiplaquetarios IgG. No se ha definido el mecanismo preciso de esta asociación, pero se sugiere que existe un mecanismo patogénico autoinmune común a ambos padecimientos en el que se producen dos poblaciones de autoanticuerpos, una dirigida contra plaquetas y otra contra el receptor celular de TSH. Existe además un estudio familiar en el que se propone una predisposición genética como responsable de esta asociación (11,27).

c. **Enfermedad tiroidea autoinmune y anticuerpos antifosfolípidos.** La enfermedad tiroidea autoinmune se asocia con autoanticuerpos circulantes que reaccionan con epítopes en el tejido tiroideo, los cuales se piensa que son patogénicos en el desarrollo de dichas enfermedades. Sin embargo, en estos pacientes se han detectado otros autoanticuerpos, como los anticuerpos antifosfolípidos, que no son específicos de la tiroides. El significado clínico de dichos anticuerpos es incierto; algunos han reportado que mientras los pacientes con ETA tienen anticuerpos antifosfolípidos circulantes no manifiestan ninguna de las anormalidades clínicas asociadas con el SAFP, mientras que otros consideran que la presencia de estos anticuerpos sí tiene significado clínico (24,29,32,41). Recientemente, Nabriski y cols reportaron que un 43% de los pacientes con tiroiditis crónica tienen anticuerpos antifosfolípidos positivos, al igual que 43% de los pacientes con enfermedad de Graves, 86% del subtipo IgG, 9% IgM y 16% ambos. No se encontró correlación entre el título de estos anticuerpos y el título de los anticuerpos antitiroideos, antimicrosomales o antitiroglobulina y ningún paciente tuvo evidencia clínica del SAFP. Postularon que se

trataba de un epifenómeno, y que está relacionado con la "sobrestimulación" de las clonas autorreactivas de células B (39).

## 2. Anticuerpos antifosfolípidos

Los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) son inmunoglobulinas de la clase IgG, IgM e IgA con especificidad para los fosfolípidos aniónicos y neutros, incluyen a los anticuerpos anticardiolipina aCL) y al anticoagulante lúpico (AL). Originalmente, estos anticuerpos se detectaron en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) y, posteriormente, en asociación con otras enfermedades autoinmunes y en diversas infecciones, neoplasias y, también, secundarios al tratamiento con algunos fármacos. La identificación de estos autoanticuerpos generó un gran interés, ya que su presencia, en ciertos pacientes, aumenta el riesgo de trombosis vasculares (23,36,41).

El fosfolípido más sencillo es el ácido fosfatídico que carece del grupo alcohol; esta molécula es conocida como el componente "fosfatidil" en estructuras más complejas, que derivan sus nombres del grupo alcohol. De tal forma que los fosfolípidos resultantes son fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y difosfatidilglicerol (también llamado cardiolipina) (36,54).

En individuos con anticuerpos antifosfolípidos se han detectado tres isotipos: IgG, IgM e IgA. La relevancia clínica de cada isotipo es controversial y los resultados son inconsistentes. En algunos estudios se ha observado una asociación del isotipo IgG con un mayor riesgo de trombosis, pérdidas fetales y trombocitopenia. Sin embargo, también se han encontrado pacientes con pérdidas fetales que únicamente presentan el isotipo IgM; asimismo, se ha observado una asociación del isotipo IgG con manifestaciones neurológicas y del IgM con anemia hemolítica (10,36).

En vista de que estos anticuerpos están dirigidos contra los fosfolípidos de las membranas plasmáticas, se ha postulado que ejercen sus efectos patogénicos *in vivo* interfiriendo con los procesos hemostáticos que ocurren en las membranas fosfolípídicas de las células (plaquetas, endotelio). Sin embargo, el mecanismo por el cual favorecen la trombosis continúa siendo objeto de estudio (23,36).

En pacientes con AL y trombosis, Carreras y cols (23,36) observaron que las fracciones de gammaglobulinas del suero de la mayoría de ellos bloquean la producción de prostaciclina en el endotelio de aorta de rata; este efecto inhibitorio puede suprimirse mediante la adición de ácido araquidónico. Con base en estos hallazgos, propusieron que el anticoagulante lúpico puede tener una reacción cruzada con fosfolípidos en la membrana de las células endoteliales, bloqueando la liberación de ácido araquidónico y disminuyendo la producción de prostaciclina. Es posible que concentraciones reducidas de prostaciclina

den lugar a un aumento en la agregación plaquetaria y trombosis. Sanfelippo y Drayna mostraron que en el plasma de algunos pacientes con AL la actividad de la precalicreína y la actividad fibrinolítica están inhibidas. Suponen que el AL puede promover trombosis mediante la inhibición de la actividad de precalicreína y fibrinólisis (23,36).

Otra función de las células endoteliales que puede ser afectada por los anticuerpos antifosfolípido es la vía anticoagulante natural de la trombomodulina-proteína C-proteína S. Cariou y cols, así como Freyssinet, mostraron que *in vitro* las fracciones de inmunoglobulinas de pacientes con anticuerpos antifosfolípido ejercen efectos inhibitorios en esa vía. Además, se han postulado mecanismos patogénicos adicionales que involucran a las plaquetas, ya que existe evidencia de que estos anticuerpos pueden unirse a estas células y a los eritrocitos. En algunos estudios se han encontrado anomalías funcionales y, en otros, una agregación normal con aumento en la producción de tromboxano (36).

Por lo anterior, y aunque no se conoce el mecanismo exacto por el que los anticuerpos antifosfolípido ejercen su acción patogénica, la mayoría de los autores apoya la idea de un mecanismo que involucra su unión a las células endoteliales, plaquetas o a ambos, en particular a los fosfolípidos de las membranas celulares, alterando funciones esenciales como la liberación de prostaciclina, fibrinólisis, vías de la proteína C en el endotelio, o la activación y agregación plaquetaria (23,36).

Recientemente, tres grupos de investigadores identificaron un inhibidor de la coagulación conocido como  $\beta$ -2-glicoproteína I ( $\beta$ 2GPI), el cual se une a los fosfolípidos aniónicos, plaquetas, DNA y mitocondrias, e inhibe la agregación plaquetaria (19,34,35). La  $\beta$ 2GPI se requiere *in vitro* para que los anticuerpos antifosfolípidos reaccionen con su antígeno. En cambio, otros autores, han demostrado que existen anticuerpos que reaccionan con la  $\beta$ 2GPI propiamente dicha en ausencia de fosfolípidos (9,14,16,18,33). De esta manera, puede haber anticuerpos antifosfolípidos "verdaderos" y anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I (5). Por otro lado, hay consenso de que estos últimos anticuerpos a $\beta$ 2GPI se relacionan más con las manifestaciones clínicas del síndrome de antifosfolípidos, especialmente las trombóticas, que los mismos aCL (9,14,16,18,33). También se ha informado de la presencia de estos anticuerpos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sin conocerse su papel preciso en el estado hipercoagulante de esta entidad (28).

a. Entidades clínicas en las que se presentan los anticuerpos antifosfolípido. Se han llevado a cabo numerosos estudios para determinar las concentraciones de anticuerpos aCL en poblaciones normales. Los resultados muestran claramente que este tipo de anticuerpos no está presentes en la mayoría de los individuos sanos. En este caso, las personas con

concentraciones altas poseen isotipos únicos, ya sea IgG o IgM, pero no ambos. En un estudio se encontró evidencia de AL en 8% de una población normal.

Un gran número de autores ha investigado la frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con LEG. Los estudios iniciales mostraron una frecuencia baja, quizá por el empleo de métodos de detección poco sensibles, diferentes tipos de pacientes, y a que la detección de AL no se consideraba clínicamente importante. En estudios subsecuentes se encontró que la frecuencia de estos anticuerpos (aCL y AL) en pacientes con LEG era de 30 a 40%. Esta frecuencia fue similar en distintos grupos étnicos y geográficos (6,41).

Si bien el LEG es la condición más común en que se encuentran este tipo de anticuerpos, también se han detectado en otras condiciones tanto autoinmunes como no autoinmunes (neoplasias, anemia hemolítica, artritis reumatoide juvenil y del adulto, síndrome de Sjogren, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad de Behcet, escleroderma, miastenia gravis, procesos infecciosos, medicamentos, etcétera). En la mayoría de estas condiciones se encuentran títulos bajos, predominando el isotipo IgM, y no se acompañan de eventos trombóticos (17,22,23,36,43).

Cabe destacar que existen pocos estudios sobre la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en grupos familiares. En los estudios disponibles se ha encontrado una gran proporción de familiares con anticuerpos antifosfolípidos (AL y aCL) y, en algunos casos, en esposas de pacientes con LEG, lo que sugiere factores ambientales. En un estudio de 72 familias con al menos un familiar con LEG, se encontraron anticuerpos anticardiolipina en 17% de los familiares sanos (predominando el isotipo IgG (1,36).

Por otro lado, se han identificado estos anticuerpos en pacientes con historia de trombosis, abortos recurrentes y/o trombocitopenia, y que no presentan manifestaciones clínicas ni serológicas de LEG o de alguna otra enfermedad del tejido conjuntivo; a esta entidad se le denomina síndrome de antifosfolípidos primario (SAFP).

### 3. Síndrome de antifosfolípidos primario

La presencia de SAFP fue considerada por primera vez en 1986 por Hughes y cols (26), pero el término fue claramente definido hasta 1988 por Asherson y cols (7). En estudios subsecuentes se encontró una asociación significativa entre trombosis venosa recurrente, trombocitopenia, anemia hemolítica, úlceras en piernas y abortos recurrentes, y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (1,31). También se observó una asociación, menos importante, entre estos anticuerpos con oclusiones arteriales, livedo reticularis y mielitis transversa. Más adelante se denominó como síndrome antifosfolípido a la

coexistencia de anticuerpos antifosfolípidos, con al menos dos de las manifestaciones mencionadas (1).

Se han encontrado oclusiones venosas en muy diversos niveles, entre los que se encuentran: venas renales, con el desarrollo de síndrome nefrótico; obstrucción de la vena hepática y síndrome de Budd-Chiari; oclusiones mesentéricas; trombosis de vena retiniana; trombosis de grandes vasos como iliofemoral y axilar, y de la vena cava. Las alteraciones arteriales están especialmente asociadas con ataques isquémicos transitorios y eventos vasculares cerebrales recurrentes, en ocasiones complicados con demencia multi-infarto (1,2,3,6,7,10,31,38,45).

Con relación a las diferencias entre los pacientes con LEG y los pacientes con SAFP, se encontró una menor preponderancia de pacientes de sexo femenino con relación a los de sexo masculino en aquellos pacientes con SAFP (2:1 vs 9:1), además de una menor incidencia de lesiones valvulares, livedo reticularis y corea, y, por otro lado, ausencia de síntomas sistémicos, exantema lúpico, enfermedad renal, poliserositis y artritis (7).

Con relación a las características serológicas se encontró que en los pacientes con AFP no hay anticuerpos antinucleares, anti dsDNA y anti ENA, que son característicos en pacientes con LEG. La presencia de complejos inmunes, factor reumatoide y crioglobulinemia se encontraron en una minoría de pacientes con AFP, mientras que en LEG son mucho más frecuentes. En ambos tipos de pacientes se encontró deficiencia de complemento y se detectaron otros anticuerpos órgano-específicos como los antitiroideos (7).

Por otro lado, en 1990 tres grupos de investigación reportaron de manera simultánea que los anticuerpos contra fosfolípidos aniónicos no estaban dirigidos contra los mismos en su totalidad, sino que requerían de un cofactor, identificado como  $\beta$ 2-glicoproteína-I ( $\beta$ 2GPI), una proteína sérica que tiene la propiedad de inhibir tanto la vía intrínseca de la coagulación como la actividad de la adenilato ciclasa de las plaquetas en humanos (9,14,15,16,33,46). Cuando se analizó la asociación entre anticuerpos contra  $\beta$ 2GPI y las características clínicas del síndrome antifosfolípido en pacientes con LEG, se encontró una asociación aún más fuerte que con anticuerpos antifosfolípido. Los pacientes con SAFP tienen  $\alpha\beta$ 2GPI casi de manera uniforme.

Finalmente, y con relación a las características genéticas del SAFP, en un estudio de 10 familias de pacientes con SAFP se observó un aumento en la frecuencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-DR7 y/o ciertos alelos de deficiencia de complemento (1) y en un estudio de pacientes mexicanos se encontró asociación con HLA-DR5 (58).

**a. Entidades clínicas en las que se presentan los anticuerpos anti $\beta$ 2GPI**

Se ha demostrado que los anticuerpos contra  $\beta$ 2GPI son más específicos y que, junto con los anticuerpos anticardiolipina, permiten evaluar y precisar mejor el riesgo de trombosis. En un estudio reciente se encontró una prevalencia alta de ambos tipos de anticuerpos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero al parecer no existe correlación con un aumento en el riesgo de trombosis (28)

**4. Justificación, hipótesis de trabajo y objetivos del estudio**

**a. Justificación.** La información disponible revela que las enfermedades tiroideas están asociadas con diversas entidades autoinmunes y se ha señalado que la presencia de anticuerpos anticardiolipina se asocia con un mayor riesgo de trombosis en pacientes con enfermedad de Graves. Por otro lado, en un estudio previo, nuestro grupo de trabajo encontró una alta frecuencia de ETA y de anticuerpos antitiroideos en pacientes con SAFP. Asimismo, se ha demostrado que los anticuerpos contra  $\beta$ 2 glucoproteína I son un marcador más útil y específico del riesgo de trombosis cuando se usan en conjunto con los anticuerpos anticardiolipina; sin embargo, no se ha determinado la prevalencia de anti $\beta$ 2-GPI en pacientes con hipertiroidismo autoinmune. Por todo lo anterior, en este trabajo se determina la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta$ 2GPI en pacientes con hipertiroidismo autoinmune. Postulamos que:

**b. Hipótesis de trabajo.** Los pacientes con hipertiroidismo autoinmune tienen anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta$ 2-GPI.

**c. Objetivo general.** Determinar la frecuencia de anticuerpos anticardiolipina y anti $\beta$ 2GPI en pacientes con hipertiroidismo autoinmune

**d. Objetivos específicos.**

1. Identificar las manifestaciones clínicas del síndrome de antifosfolípidos primario en pacientes con hipertiroidismo autoinmune.

2. Determinar la concentración plasmática de anticuerpos antifosfolípido y anti $\beta$ 2-glicoproteína I en pacientes en el estado de hipertiroidismo y, posteriormente, de eutiroidismo.

3. Determinar si existe una correlación positiva entre el grado de hipertiroidismo y mayor frecuencia de anticuerpos antifosfolípido y anti- $\beta$ 2GPI.

4. Determinar la concentración plasmática de las siguientes hormonas: triyodotironina (T3), tiroxina (T4), hormona estimulante de la tiroides (TSH), captación de triyodotironina (CT3), tiroglobulina (TG).

5. Determinar la concentración plasmática de los siguientes anticuerpos antitiroideos: AcTPO, AcTg, AcT3 y AcT4.

6. Con fundamento en la evaluación clínica de cada paciente y en los datos de laboratorio, establecer la frecuencia de anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos contra  $\beta$ 2-glicoproteína I y de SAFP en pacientes con hipertiroidismo autoinmune.

## II. MATERIAL Y METODOS

### 1. Pacientes

#### a. Número de individuos estudiados

El estudio se llevó a cabo en un total de 27 pacientes mexicanos con diagnóstico de hipertiroidismo autoinmune que acudieron de modo consecutivo a la preconsulta del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Dr. Salvador Zubirán (INCMNSZ), de marzo de 1999 a diciembre de 1999. De ellos, 9 fueron hombres y 18 mujeres, y la edad promedio fue de 32 años (rango, 20-46 años).

b. Criterios de inclusión. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune (hipertiroidismo autoinmune) que acudieran por primera vez a la preconsulta del INCMNSZ, que no hubieran recibido tratamiento previo con medicamentos antitiroideos en los 6 meses anteriores al momento de inclusión, y que nunca hubieran recibido tratamiento con  $^{131}\text{I}$ .

c. Criterios de exclusión. Se excluyeron pacientes con hipertiroidismo autoinmune que hubieran recibido tratamiento previo con medicamentos antitiroideos (tiamazol) en los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio o bien tratamiento con  $^{131}\text{I}$ . Se excluyeron también los pacientes con hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune o con hipertiroidismo no autoinmune.

### 2. Evaluación clínica

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les realizó una evaluación clínica completa de la función tiroidea en la Clínica de Tiroides del INCMNSZ, se realizaron las pruebas de función tiroidea y medición de anticuerpos que se indican abajo, y se les prescribió tratamiento con medicamentos antitiroideos o bien  $^{131}\text{I}$ .

3. Pruebas de función tiroidea. Se midieron  $T_3$  y  $T_4$  total en suero mediante radioinmunoensayo de doble-anticuerpo. Se midió tirotrópina sérica (TSH) mediante un ensayo inmunoradiométrico sensible de segunda generación. La captación de  $T_3$  se realizó con carbón dextrán (40). Las determinaciones se hicieron tanto en estado de hipertiroidismo como de eutiroidismo.

4. Ensayos de anticuerpos. Se identificó la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) y antitiroideos peroxidasa (AcTPO) por aglutinación en partículas de gelatina. (40).

Los autoanticuerpos contra  $T_3$  y  $T_4$  se detectaron mediante una modificación en el método de Nakamura. El suero de cada paciente se trató (0.1 ml) con 0.4 ml de buffer tris (hidroximetil) aminometano hidrocloreuro (TRIS-HCL), 0.05 M, pH 2.2; las hormonas tiroideas libres fueron adsorbidas con carbón adherido a dextran (25 mg/ml). El suero se incubó (1 hora a 4 grados centígrados) y se centrifugó (3000 r.p.m., 20 min a 4 grados

centígrados). Se obtuvo una alícuota de 0.2 ml del sobrenadante y el suero se neutralizó con 0.7 ml de buffer barbital 0.06 M, pH 8, conteniendo ácido 8-anilino-1-naftaleno-sulfónico. Se añadió 0.1 ml de T3-I125 (10 pg) o 0.1 ml de T4-I125 (1.0 pg). La mezcla fue incubada 20 hrs a 4 grados centígrados y se añadió 1.0 ml de solución de polietilén glicol. Se centrifugó la muestra (3000 r.p.m., 20 min a 4 grados centígrados) y el precipitado fue contado. El suero de voluntarios normales se utilizó como control.

Los autoanticuerpos contra  $T_3$  y  $T_4$  se consideraron "bajos" si estaban entre 110-115%, "intermedios" de 115-120%, "altos" > 120% y "negativos" si eran < 110%.

Para la identificación de anticuerpos anti- $\beta 2$  glicoproteína I humana purificada (43) y anticuerpos antifosfolípidos séricos se utilizaron métodos publicados (1).

Los anticuerpos anticardiolipina se detectaron mediante el método estándar de ELISA (1) y por el método modificado (14) en el cual el suero bovino se substituye por albúmina sérica bovina- al 3% en PBS libre de  $\beta 2$ GPI para bloquear los sitios inespecíficos para diluir las muestras.

Las placas de ELISA fueron sensibilizadas con diferentes concentraciones de  $\beta 2$ GPI en PBS (75 microlitros por pozo; dos horas a temperatura ambiente), presensibilizadas o no con cardiolipina o etanol. Se prepararon las micelas de cardiolipina (dos mg/ 1 ml de PBS) conteniendo Tween 20 (Bio-Rad) al 0.05% con dos ciclos de homogenización en Vortex (15 minutos cada uno) interrumpidos por centrifugación (30 min a 10,000 r.p.m.) (13).

Los anticuerpos señalados se determinaron tanto en estado de hipertiroidismo como en eutiroidismo.

**5. Gammagrama tiroideo.** A los pacientes en los que quedaba duda en cuanto al diagnóstico de enfermedad de Graves (por ausencia de oftalmopatía), se les realizó gammagrama tiroideo con captación de  $I^{131}$  antes del inicio de tratamiento con medicamentos antitiroideos.

**6. Diseño del estudio.** Los valores de las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos anticardiolipina y anti $\beta 2$ GPI obtenidos en este estudio fueron comparados con los valores obtenidos en una población similar del mismo origen étnico de individuos sanos.

**7. Análisis estadístico.** La diferencia en las frecuencias de los distintos anticuerpos medidos durante los estadios de hipertiroidismo y eutiroidismo fueron estimadas por medio de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. La correlación entre el grado de hipertiroidismo y la diferencia en la prevalencia de positividad de los anticuerpos anticardiolipina y anti  $\beta 2$ GPI, así como la influencia del título de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea en la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anti $\beta 2$ GPI se

determinaron por medio de la prueba exacta de Fisher. Finalmente, se aplicó la prueba de U de Mann Whitney para determinar la diferencia de distintas variables continuas en el grado de hipertiroidismo. En todos los casos, las diferencias fueron significativas cuando  $P < 0.05$ .

8. **Análisis de riesgos éticos en el estudio.** El estudio fue aceptado por el Comité de Investigación en Humanos del INCMNSZ. Esta investigación cumplió con los aspectos éticos de la investigación en seres humanos descritos en el título segundo, capítulo I, del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicado en 1987 por la Secretaría de Salud. En todos los casos se obtuvo el consentimiento escrito de los participantes en este estudio. La información fue manejada con absoluta confidencialidad, sin identificar nombres específicos de participantes.

### III. RESULTADOS

En los 27 pacientes se cumplió el requisito de todas las pruebas de laboratorio señaladas en este estudio, tanto en el estado hipertiroidico como en el eutiroidico (Cuadro 1), De estos pacientes, 20 (74%) recibieron tratamiento con tiamazol y 7 (26%) recibieron  $I^{131}$ . Los pacientes tenían al menos 6 meses de tratamiento antes de que se tomara la muestra en estado eutiroidico.

Cuadro 1. Anticuerpos anticardiolipina y anti- $\beta$ GPI en pacientes con hipertiroidismo autoinmune en estado hipertiroidico y eutiroidico

Paciente	aCL IgG (0.0-1.9 UA) *		aCL IgM (0.0-2.4UA) *		a $\beta_2$ GPI( 0.0-0.119 DO) *	
	Hipertiroidico	Eutiroidico	Hipertiroidico	Eutiroidico	Hipertiroidico	Eutiroidico
1	1.7	0.5	2.5	2.6	0.097	0.09
2	2.4	2.4	1.2	2.7	0.156	0.1
3	1.2	1.3	1.6	3.7	0.224	0.28
4	0.5	0.2	0.7	0.8	0.198	0.22
5	1.1	0.6	4.1	2.6	0.072	0.19
6	1.2	0.7	1.7	1.7	0.159	0.18
7	1.3	0.7	2.2	1.6	0.402	0.21
8	0.6	0.9	0.4	2.1	0.173	0.16
9	0.7	0.9	3.0	2.3	0.112	0.22
10	1.5	1.1	0.4	1.4	0.237	0.28
11	2.0	0.6	1.2	0.1	0.358	0.22
12	1.1	0.5	1.3	0.7	0.059	0.32
13	1.0	1.6	1.4	1.1	0.195	0.29
14	0.6	0.4	1.1	0.8	0.225	0.2
15	0.7	0.4	0.9	0.6	0.236	0.15
16	0.5	1.3	0.6	1.4	0.191	0.2
17	0.1	1.8	0.4	1.6	0.162	0.22
18	0.4	0.3	1.0	0.7	0.126	0.09
19	0.7	0.4	0.9	0.2	0.112	0.16
20	1.4	0.3	0.4	1.3	0.092	0.12
21	1.0	1.4	0.6	0.6	0.129	0.43
22	0.7	0.9	1.3	1.1	0.116	0.18
23	1.0	0.6	1.2	0.2	0.143	0.28
24	0.9	1.4	1.7	0.4	0.064	0.18
25	1.2	0.9	1.6	0.7	0.084	0.21
26	1.8	1.1	2.4	0.9	0.089	0.18
27	2.0	0.4	3.1	2.9	0.092	0.3

$$\bar{x} = 1.09 \pm 0.5$$

$$\bar{x} = 0.87 \pm 0.5$$

$$\bar{x} = 1.44 \pm 0.9$$

$$\bar{x} = 1.36 \pm 0.9$$

$$\bar{x} = 0.159 \pm 0.08^{**} \quad \bar{x} = 0.209 \pm 0.07^{**}$$

- Valores normales
- \*\* valor de p = 0.02 (prueba de T de student pareada)

## 1. Hipertiroidismo

### a. Frecuencia de autoinmunidad tiroidea/antifosfolípido

Se encontró una frecuencia alta de títulos elevados de los anticuerpos estudiados. De los 27 pacientes estudiados, en 10 (37%) se encontraron AcTPO  $\geq$  1:12,800; en 13 (48%) anticuerpos contra hormonas tiroideas  $\geq$  110%.; en 3(11%) anticuerpos anticardiolipina IgG > 1.9 UA; en 4 (15%) anticuerpos anticardiolipina IgM > 2.4 UA; y en 16 (59%) Ac anti $\beta$ 2GPI > 0.119 (Cuadro 1). No se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) en los niveles de anticuerpos aCL IgG y aCL IgM en los estados de hiper y eutiroidismo. En contraste, los niveles de a $\beta$ 2GPI fueron significativamente ( $p < 0.02$ ), mas altos en el estado de eutiroidismo ( $0.209 \pm 0.07$  DO) con relación al estado hipertiroidico ( $0.159 \pm 0.08$  DO).

### b. Diferencias en autoinmunidad según el grado de hipertiroidismo

Con el fin de conocer si existe relación entre el grado de hipertiroidismo y la presencia de títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos y anti $\beta$ 2GPI, los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la concentración plasmática de T3 (Cuadro 2). Con este criterio, 12/27 pacientes (44%) fueron catalogados con hipertiroidismo moderado ( $T3 < 8.8$ ) (grupo I) y 15 (56%) con hipertiroidismo grave ( $T3 > 8.8$ ) (grupo II).

Cuadro 2. Hipertiroidismo. Niveles de T3

I = MODERADO (3.86-8.8)		II = SEVERO (>8.8)	
Paciente	Niveles		
1	7.06	2	9.45
3	5.55	4	15.70
6	6.09	5	15.47
9	8.45	7	10.29
10	5.99	8	9.27
14	8.22	11	16.86
17	6.06	12	10.33
18	4.08	13	17.04
21	6.62	15	16.37
22	4.65	16	10.99
23	5.20	19	11.71
25	4.54	20	10.04
		24	11.61
		26	8.90
		27	13.73

n = 12

n = 15

En el cuadro 3 se muestra el porcentaje de pacientes en estado hipertiroidico con los diferentes anticuerpos evaluados.

Cuadro 3. Porcentaje de distintos anticuerpos en pacientes hipertiroidicos

	AcTPO	AcTg	AcHT	aβ2GPI	ACL IgG	ACL IgM
Grupo I (n = 12)	33	4	75	66	0	25
Grupo II (n = 15)	47	0	87	53	20	20

El análisis estadístico demostró que no existe correlación significativa entre el grado de hipertiroidismo y la frecuencia de títulos altos de anticuerpos anticardiolipina y antiβ2GPI ( $p > 0.05$ , prueba exacta de Fisher).

Por otro lado, el análisis estadístico (prueba de U de Mann Whitney) señaló que no hubo diferencias en las distintas variables continuas medidas (edad, sexo, tiempo de evolución del hipertiroidismo, tiempo para la toma de la muestra en eutiroidismo, y la concentración de plaquetas) en ninguno de los dos grupos según el grado de hipertiroidismo (moderado y severo) ( $p > 0.05$ ).

## 2. Eutiroidismo

Los estudios de laboratorio efectuados en los mismos pacientes durante el estado eutiroidico revelaron que 9 (33%) (5 del grupo I y 4 del grupo II) tuvieron anticuerpos TPO  $\geq 1:12,800$ , 14 (52%) (5 del grupo I y 9 del grupo II) anticuerpos contra hormonas tiroideas  $\geq 110\%$ , 1 (4%) (del grupo II) anticuerpos anticardiolipina IgG  $> 1.9$ , 5 (18%) (2 del grupo I y 3 del grupo II) anticuerpos anticardiolipina IgM  $> 2.4$  y 24 (89%) (10 del grupo I y 14 del grupo II) anticuerpos antiβ2GPI  $> 0.119$ . El análisis estadístico (prueba de rangos con signo de Wilcoxon) reveló que sólo la frecuencia de los anticuerpos antiβ2GPI se modificó durante el eutiroidismo, encontrándose niveles significativamente más altos ( $p < 0.05$ ). Asimismo, que sólo en el caso de los anticuerpos anticardiolipina IgM se observó un aumento en la frecuencia de títulos elevados durante el eutiroidismo (11% vs 22%,  $p < 0.05$ , prueba exacta de Fisher).

En el cuadro 4 se muestra el porcentaje de pacientes de cada grupo (I y II) que tuvieron, en estado eutiroidico, los diferentes anticuerpos evaluados.

Es importante mencionar que en 14/27 pacientes (52%), 7 del grupo I y 7 del grupo II, persistieron los anticuerpos anti $\beta$ 2GPI durante el eutiroidismo. Asimismo, que en 10/27 (37%), negativos para estos anticuerpos durante el estado hipertiroideo, se encontraron títulos positivos de los mismos durante el eutiroidismo (3 del grupo I y 7 del grupo II).

Cuadro 4. Porcentaje de distintos anticuerpos en pacientes eutiroides

	AcTPO	AcTg	AcHT	a $\beta$ 2GPI	ACL IgG	ACL IgM
Grupo I (n = 12)	42	0	42	83	0	17
Grupo II (n = 15)	27	0	60	93	7	20

3. Frecuencia de títulos altos de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI y su relación con el título de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea.

Con el fin de conocer si el grado de autoinmunidad tiroidea tiene relación con la presencia de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI, se dividió a los 27 pacientes en 4 grupos, de acuerdo al título de anticuerpos TPO (Cuadro 5): a) Ac TPO negativos. Del grupo total 7 pacientes no tuvieron Ac TPO. De ellos, 5 pacientes (71.4%) tuvieron títulos altos de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI durante el hipertiroidismo, y los 7 (100%) durante el eutiroidismo (cuadro 6); b) Títulos bajos de Ac TPO positivos. Del grupo total, 9 pacientes tuvieron títulos <1:6400. De ellos, 4 pacientes (44%) tuvieron títulos altos de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI durante el hipertiroidismo y 7 (77%) durante el eutiroidismo (cuadro 7); c) Títulos moderadamente altos de Ac TPO. Del grupo total, 6 pacientes tuvieron títulos de AcTPO  $\geq$ 1:12,800. De ellos, 3 pacientes (50%) tuvieron anticuerpos anti $\beta$ 2GPI en hipertiroidismo y 5 (83%) en eutiroidismo (cuadro 8). d) Títulos altos de Ac TPO. Del grupo total, 5 pacientes tuvieron AcTPO  $\geq$ 1:51200. De ellos, 4 (80%) tuvieron títulos altos de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI en hipertiroidismo y 5 (100%) en eutiroidismo (cuadro 9).

La prueba exacta de Fisher no mostró influencia del título de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea en la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anti $\beta$ 2GPI ( $p > 0.05$ ).

Cuadro 5. Títulos de ActPO en estado de hipertiroidismo

Paciente Negativos		Paciente < 1:6400		Paciente 1:12800-1:25600		Paciente > 1:51200	
3	N	2	1:3200	1	1:25600	6	1:51200
7	N	17	1:3200	4	1:12800	8	1:51200
9	N	18	1:6400	5	1:25600	10	1:51200
11	N	19	1:800	12	1:25600	16	1:51200
13	N	20	1:6400	15	1:25600	24	1:51200
14	N	22	1:3200	21	1:12800		
25	N	23	1:800				
		26	1:6400				
		27	1:1600				

Cuadro 6. Características de pacientes con títulos negativos de ActPO

Paciente	Act IgG		Act IgM		$\alpha\beta_2GP_1$		Act <sub>3</sub>		Act <sub>4</sub>	
	H	E	H	E	H	E	H	E	H	E
3	1.20	1.3	1.6	3.7	0.224	0.28	N	N	105	N
7	1.30	0.7	2.2	1.6	0.402	0.21	N	124	N	129
9	0.7	0.9	3.0	2.3	0.112	0.22	112	N	125	N
11	2.0	0.6	1.2	0.1	0.358	0.22	N	115	N	111
13	1.0	1.6	1.4	1.1	0.195	0.29	103	113	N	126
14	0.6	0.4	1.1	0.8	0.225	0.2	N	N	117	N
25	1.2	0.9	1.6	0.7	0.084	0.21	116	N	171	114

Cuadro 7. Características de pacientes con títulos AcTPO bajos (<1:6400)

Paciente	Acl IgG		Acl IgM		$\alpha\beta_2GP_1$		AcT <sub>3</sub>		AcT <sub>4</sub>	
	H	E	H	E	H	E	H	E	H	E
2	2.4	2.4	1.2	2.7	0.156	0.100	N	N	103	N
17	0.1	1.8	0.4	1.6	0.162	0.22	N	N	N	N
18	0.4	0.3	1.0	0.7	0.126	0.09	N	N	N	127
19	0.7	0.4	0.9	0.2	0.112	0.16	N	N	N	126
20	1.4	0.3	0.4	1.3	0.092	0.12	119	102	104	N
22	0.7	0.9	1.3	1.1	0.116	0.18	N	103	N	125
23	1.0	0.6	1.2	0.2	0.143	0.28	140	N	N	N
26	1.8	1.1	2.4	0.9	0.089	0.18	214	N	127	N
27	2.0	0.4	3.1	2.9	0.092	0.3	N	N	105	N

Cuadro 8. Características de pacientes con títulos AcTPO moderadamente altos (1:12800-1:25600)

Paciente	Acl IgG		Acl IgM		$\alpha\beta_2GP_1$		AcT <sub>3</sub>		AcT <sub>4</sub>	
	H	E	H	E	H	E	H	E	H	E
1	1.7	0.5	2.5	2.6	0.097	0.09	121	103	N	N
4	0.5	0.2	0.7	0.8	0.198	0.22	116	N	N	N
5	1.1	0.6	4.1	2.6	0.072	0.19	N	116	N	N
12	1.1	0.5	1.3	0.7	0.059	0.32	142	N	N	N
15	0.7	0.4	0.9	0.6	0.236	0.15	N	118	N	120
21	1.0	1.4	0.6	0.6	0.129	0.43	N	N	N	N

Cuadro 9. Características de pacientes con títulos altos de AcTPO (> 1:51200)

Paciente	Acl IgG		Acl IgM		$\alpha\beta_2GP_1$		AcT <sub>3</sub>		AcT <sub>4</sub>	
	H	E	H	E	H	E	H	E	H	E
6	1.20	0.7	1.7	1.7	0.159	0.18	N	114	N	N
8	0.6	0.9	0.4	2.1	0.173	0.16	118	103	N	133
10	1.5	1.1	0.4	1.4	0.237	0.28	113	N	216	111
16	0.5	1.3	0.6	1.4	0.191	0.2	123	N	N	118
24	0.9	1.4	1.7	0.4	0.064	0.18	147	122	109	106

#### 4. Manifestaciones del SAFF en los pacientes incluidos en este estudio

Hasta el momento de la revisión ninguno de los pacientes estudiados había desarrollado manifestaciones clínicas de SAFF

## V. DISCUSION

Los resultados de este trabajo revelan que el 59% de los pacientes con hipertiroidismo autoinmune tienen niveles altos de anticuerpos anti $\beta$ 2-GPI; en contraste, solo un porcentaje pequeño presentó elevación de anticuerpos anticardiolipina, tanto IgG como IgM (11% y 15%, respectivamente). Los niveles elevados de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI no parecen estar determinados por el grado de hipertiroidismo, ya que los pacientes con hipertiroidismo más severo tienen un menor porcentaje de anticuerpos elevados que aquellos con hipertiroidismo moderado; además, el porcentaje se elevó en el estado de eutiroidismo (89% de pacientes con una p estadísticamente significativa). Por otro lado, tampoco parece haber una correlación entre los títulos de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea y mayor grado de autoinmunidad con relación a anticuerpos anti $\beta$ 2GPI, ya que incluso en aquellos pacientes con anticuerpos antitiroideos negativos existe un elevado porcentaje de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI. Además, ninguno de los pacientes ha tenido hasta este momento manifestaciones clínicas del SAFP.

Hasta el momento, este es el primer reporte de una frecuencia elevada de anticuerpos anti $\beta$ 2GPI en pacientes con hipertiroidismo autoinmune. Otros estudios informan de una mayor frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos en estos pacientes, pero no se determinaron los anticuerpos anti $\beta$ 2GPI, que son los que muestran una mejor correlación clínica con las manifestaciones del SAFP y que habitualmente se encuentran en pacientes con dicha entidad. Sin embargo, en nuestros pacientes hipertiroides la presencia de  $\beta$ 2GPI no se asoció con datos clásicos de SAFP en un seguimiento prospectivo de 6 meses hasta un año.

Por otro lado, se ha encontrado que los pacientes con hipertiroidismo y ritmo sinusal tienen una mayor asociación de eventos cerebrovasculares que la población general de la misma edad (50); además también se ha encontrado un aumento en la actividad de la trombina en pacientes con enfermedad de Graves (32), lo cual condiciona un estado protrombótico. En un estudio realizado por nuestro grupo se observó alta prevalencia de ETA (26%) en pacientes con SAFP, siendo asincrónica en la mayoría de ellos (72%); asimismo, encontramos que los pacientes con SAFP constituyen una población con alto riesgo para desarrollar disfunción tiroidea (51). El hecho de que la ETA haya sido asincrónica en la mayoría de pacientes, va de acuerdo a lo encontrado en este estudio: no parece existir relación temporal entre el grado de hipertiroidismo y la presencia de anticuerpos anticardiolipina y/o anti $\beta$ 2GPI. Esto difiere de lo reportado por otros autores, quienes encuentran negativización de los anticuerpos anticardiolipina después del tratamiento de la ETA, y una relación temporal entre el SAFP y la ETA (24,41).

Como se sabe, la función básica de la tiroides (síntesis y secreción hormonal) está controlada por dos vías reguladoras: el sistema del AMP cíclico-adenilato ciclasa y la vía de la fosfolipasa C-diacilglicerol y que la TSH al unirse a su receptor activa estas dos cascadas. La vía de la fosfolipasa C (fosfolípido) genera señales que son importantes para la yodación y síntesis hormonal, y el AMP cíclico-adenilato ciclasa controla la secreción hormonal y el crecimiento de las células foliculares. Por otro lado, la  $\beta$ 2GPI es una proteína sérica que tiene la propiedad de inhibir tanto la vía intrínseca de la coagulación como la actividad de la adenilato ciclasa de las plaquetas. Por lo tanto, en pacientes hipertiroideos que además tengan anticuerpos anti $\beta$ 2GPI podría estar aún más activada la vía de la adenilato-ciclasa y esto condicionar un estado de mayor hipercoagulabilidad.

De acuerdo a los resultados anteriores, parece poco probable que exista reactividad cruzada entre los anticuerpos antitiroideos y los anticuerpos anti $\beta$ 2GPI, y éstos últimos no se correlacionan con el grado de hipertiroidismo de los pacientes. Sin embargo, resulta muy interesante el hecho de que al encontrarse eutiroides, los pacientes expresan con mayor frecuencia a $\beta$ 2GPI (16 vs 24), y a pesar de que en 19 de ellos se incrementó la concentración de dichos anticuerpos, en ningún caso existieron manifestaciones clínicas de SAFP durante el período de seguimiento. Hasta el momento, se desconoce si existe alguna diferencia físico-química entre los anticuerpos anti $\beta$ 2GPI de estos pacientes comparado con los presentes en el suero de los que padecen SAFP o secundario a lupus, pero ofrece una nueva línea de estudio. El hecho de que en poco más del 50% de los pacientes persistan estos anticuerpos en el estado de eutiroidismo podría ayudar a identificar aquellos casos que pudieran tener mayor riesgo de presentar signos o síntomas de un estado protrombótico y que, por lo tanto, requieran de mayor vigilancia prospectiva.

## VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alarcón-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16(4):482-88.
- 2.- Alarcón-Segovia D, Cardiel MH, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989;16(6):762-7.
- 3.- Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19(11):1778-81.
- 4.- Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthr Rheum* 1992;21(5):275-86.
- 5.- Alarcón-Segovia D and Cabral AR. The antiphospholipid/cofactor syndromes. *J Rheumatol* 1996;23(8):1319-22.
- 6.- Ames PRJ, Khamashta MA, Hughes GRV. Clinical and therapeutic aspects of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1995;4(suppl 1):S23-S25.
- 7.- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989;68(6):366-74.
- 8.- Baethge BA, Levine SN, Wolf RE. Antibodies to nuclear antigens in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(3):485-88.
- 9.- Balestrieri G, Tincani A, Spatola L et al. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies: a marker of antiphospholipid syndrome?. *Lupus* 1995;4:122-30.
- 10.- Bick RL, Baker WF. Anticardiolipin antibodies and thrombosis. *Hematology/Oncology Clin North Am* 1992;6(6):1287-97.
- 11.- Bizzaro N. Familial association of autoimmune thrombocytopenia and hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1992;39:294-8.
12. Braitman LE. Confidence interval estimates and significance tests for percentages: examples to aid understanding of statistical inference. In: Hazard M B and Batten P E.. *Statistical Methods for Health Care Research*. 2nd edition, JP Lippincott Company, 1993. pp 65-77
- 13.- Cabiedes J, Cabral AR and Alarcón-Segovia D. Identification of four subpopulations of IgG anticardiolipin antibodies in patients with primary antiphospholipid syndrome on the basis of their requirement for  $\beta$ 2-glycoprotein-I and their unmasking by heat. *Clin Exp Rheum* 1994;12:123-7.
14. Cabiedes J, Cabral AR and Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus patients associate more strongly with anti- $\beta$ 2-glycoprotein I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1995;22:1899-1906.

15. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D and Sanchez-Guerrero J. Phospholipid specificity and requirement of  $\beta$ 2-glycoprotein-I for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity* 1992;5:787-801.
16. Cabral AR, Cabiedes J and Alarcón-Segovia D. Antibodies to phospholipid-free- $\beta$ 2-glycoprotein-I in the serum of patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:1894-8.
- 17.- Dagenais P, Urowitz MB, Gladman DD, et al. A family study of the antiphospholipid syndrome associated with other autoimmune diseases. *J Rheumatol* 1992;19(9):1393-6.
18. El-Kadi HS, Keil LB and Debari VA. Analytical and clinical relationships between human IgG autoantibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1995;22:2233-7.
- 19.- Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-7.
- 20.- Glinoeer D, Fernández Soto M, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities:maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol and Metab* 1991;73(2):421-7.
- 21- Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy;pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 1997;18(3):404-433.
- 22.- Gordon T, Isenberg D. The endocrinologic associations of the autoimmune rheumatic diseases. *Sem Arthr Rheum* 1987;17(1):58-70.
- 23.- Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV. Anti-phospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985;11(3):591-609.
- 24.- Hofbauer LC, Spitzweg C and Heufelder AE.Grave's disease associated with the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheum* 1996;23(8):1435-7.
- 25.- Hordon LD, Wright V. Endocrine disorders. *Curr Opinion Rheum* 1994;6:95-100.
- 26.- Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996;5:345-6.
- 27.- Hymes K, Blum M, Lackner H, et al. Easy bruising, thrombocytopenia and elevated platelet immunoglobulin G in Graves'disease and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* 1981;94:27-30.
28. Koutrobakis IE, Petinaki E, Anagnostopoulou E, et al. Anticardiolipin and anti $\beta$ 2GPI antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis and Sci* 1998; 43(11): 2507-12.
29. Li E, Chan YK and Wong SM. Transient thyrotoxicosis in primary anti-phospholipid syndrome. *Lupus* 1999
- 30.- Lockshin M. Antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 1992;268(11):1451-3.

- 31.- Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 1989;48:362-7.
- 32.- Marongiu F, Conti M, Murtas ML, et al. Anticardiolipin antibodies in Grave's disease: relationship with thrombin activity in vivo. *Thromb Res* 1991;64:745-9.
- 33.- Martinuzzo ME, Forastiero RR and Carreras Lo. Anti $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies: detection and association with thrombosis. *Br J Haematol* 1995; 89:397-402.
- 34.- Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease (letter). *Lancet* 1990;336:177-8.
- 35.- McNeil H, Simpson RJ, Chesterman CN and Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation:  $\beta$ 2-Glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:4120-4.
- 36.- McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991;49:193-280.
- 37.- Miller FW, Moore GF, Weintraub BD, et al. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1987;30:1124-31.
- 38.- Molad Y, Arad A, Pinkhas J, et al. Cerebral infarct associated with lupus anticoagulant in an adolescent girl: a case report with review of the literature. *J Adolesc Health* 1991;12:399-402.
- 39.- Nabriski D, Ellis M, Ness-Abramof R, Shapiro M and Shenkman L. Autoimmune thyroid disease and antiphospholipid antibodies. *Am J Hematol* 2000;64:73-5.
- 40.- Nakamura Y, Murakami M. Intravenous gammaglobulin in a hypothyroid patient with the antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Intern Med* 1993;118(10):827-28.
- 41.- Paggi A, Caccavo D, Ferri GM, et al. Anti-cardiolipin antibodies in autoimmune diseases. *Clin Endocrinol* 1994;40:329-33.
- 42.- Park DJ, Cho CS, Lee SH, et al. Thyroid disorders in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1995;24:13-7.
- 43.- Pérez-E B, Kraus A, López G et al. Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. *Am J Med* 1995;99:480-4.
- 44.- Petri M, Karlson EW, Cooper DS et al. Autoantibody tests in autoimmune thyroid disease: a case-control study. *J Rheumatol* 1991;18(10):1529
- 45.- Petri M. The clinical syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1992;19(4):505-7.
- 46.- Piette J-C. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible"? *Lupus* 1996;5:354-63.

- 47.- Polz E and Kostner GM. The binding of  $\beta$ 2-glycoprotein-I to human serum lipoproteins. Distribution among density fractions. *FEBS* 1979;102:183-6.
- 48.- Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A et al. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertility and Sterility* 1993;60(6):1001-5.
- 49.- Pratt DE, Novotny M, Kaberlein G et al. Antithyroid antibodies and the association with non-organ specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993;68(3):837-41.
- 50.- Presti CF and Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism, revisited. *Am Heart Journal* 1989;117(4):976-7.
51. Rodríguez Carranza SI. Frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune y anomalías en las pruebas de función tiroidea en pacientes con síndrome de antifosfolípidos primario. Tesis para obtener el título de especialista en Medicina Interna. México, D.F., 1998.
- 52.- Schultz DR. Antiphospholipid antibodies: basic immunology and assays. *Sem Arthr Rheum* 1997;26(5):724-39.
53. Sean Esplin M, Branch DW, Silver R and Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (6): 1583-6
- 54.- Sebastiani GD, Galeazzi M, Morrozi G, et al. The immunogenetics of the antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies, and lupus anticoagulant. *Sem Arthr Rheum* 1996;25(6):414-20.
55. Shoenfeld Y, Lorber M, Yucel T and Yazici H. Case report. Primary antiphospholipid syndrome emerging following thymectomy for myasthenia gravis: additional evidence for the kaleidoscope of autoimmunity. *Lupus* 1997;6:474-6.
- 56.- Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264(11):1422-5.
- 57.- The antiphospholipid antibodies in stroke study group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990;21(9):1268-73.
- 58.- Vargas-Alarcon G, Granados J, Bekker C, Alcocer-Varela J and Alarcon-Segovia D. Association of HLA-DR5 (possibly DRB1\*1201) with the primary antiphospholipid syndrome in Mexican patients. *Arthr and Rheum* 1995;38(9):1340-1.
- 59.- Wang C and Crapo L. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1997;26(1):189-218.
- 60.- Weetman AP. The potential immunological role of the thyroid cell in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1994;4(4):493-9.

61.- Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical text. Seventh edition. Braverman LE and Utiger RD, eds. Lippincott-Raven, Philadelphia and New York, 1996:416-33.