

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MEDICO NACIONAL " LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. ROBERTO FLORES SUÁREZ

TUTOR:

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. ASUNCIÓN NORMANDIA

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

CENTRO DE ESPECIALIDADES C.M.N. "LA RAZA"
IAISS
DIV. EDUCACION E INVESTIGACION MEDICAS

Ciudad de México. Febrero del 2004



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

A mi esposa Gabriela por tu amor, paciencia y cariño que me has dado, juntos hemos superado este difícil camino de la residencia. Gracias mi amor por tu apoyo.

A ti Rebeca, que juntos hemos hecho la especialidad, y te has comportado a la altura de esta difícil empresa; gracias hija por tu amor en todos los momentos , tu sonrisa era mi alimento de un día mas.

A mi familia , porque siempre me dieron lo mejor de ustedes, agradezco todos los momentos felices que hemos pasado, por sus consejos sus bromas y compañía.

A todos los pacientes del HECMNR y en particular a los del servicio de Medicina Interna ya que por ellos aprendí este hermoso arte.

A la Dra. Vera por la idea de hacer este trabajo y su paciencia en el mismo.

ÍNDICE

	No Pag
Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema.....	9
Justificación.....	10
Objetivos.....	11
Hipótesis.....	12
Sujetos, Material y Métodos.....	13
Diseño.....	14
Grupo de estudio.....	15
Criterios de selección.....	16
Tamaño de la muestra.....	17
Definición de variables.....	18
Descripción General del estudio.....	23
Análisis de datos.....	24
Factibilidad y aspectos éticos.....	25
Resultados.....	26
Discusión y conclusión.....	36
Bibliografía.....	38

ANTECEDENTES

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida en la que se produce una lesión tisular y citológica por depósitos de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno. El 90% de los casos se registra en mujeres, habitualmente en edad fértil, aunque también pueden afectarse niños, hombres y ancianos. En Estados Unidos la prevalencia de LES en las zonas urbanas oscila entre 15 y 50 casos por cada 100,000 mil personas. Es más frecuente en personas de raza negra que en blancos.

La respuesta inmunitaria anómala permite la producción continuada de subgrupos patógenos de autoanticuerpos e inmunocomplejos. Algunos autoanticuerpos, como los anti-DNA, se pueden unir a los tejidos por mecanismos de carga o de reactividad cruzada, y también en forma de inmunocomplejos¹.

Algunas personas muestran predisposición genética al LES, el marcador genético más común asociado a LES en muchos grupos étnicos es el C4AQO, un alelo defectuoso o delecionado de clase III (detectado en un 40 a 50% de los pacientes frente al 15% de los controles sanos).

El LES puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema, o bien puede tener un carácter multisistémico. La glándula tiroides no es la excepción, con trastornos tiroideos como es el hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome del eutiroides enfermo, los dos primeros pueden ser subclínicos, así como tiroiditis autoinmune¹.

Los primeros reportes de casos aislados, asociando la coexistencia tiroiditis de Hashimoto artritis reumatoide³, LES, y anemia hemolítica datan de 1961, por White y Baas².

En 1961, Hijmas, Doniach y Roitt demostraron una prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con LES en un 15 a un 25%⁵.

En 1963, Becker⁴ estudio 505 pacientes con Enfermedad de Hashimoto de los cuales 23.5% estaban asociados a enfermedades de tejido conectivo, en esta serie se encontró a un solo paciente con LES asociada a esta enfermedad.

Go y Wang⁶ en 1986 realizaron un estudio retrospectivo de 319 pacientes con LES en los cuales se encontró a 28 pacientes con trastornos tiroideos con una prevalencia de tirotoxicosis de 2.7% en pacientes femeninos y 5.9% en pacientes masculinos sugiriendo que la prevalencia era mas alta que en la población general. En este mismo estudio se encontró que la prevalencia de hipotiroidismo fue del 1% comparado con el 0.4% de hipotiroidismo subclínico de la población de Singapur.

Miller, Moore y cols⁷, en 1987 estudiaron en un periodo de 5 años a 332 pacientes hospitalizados con LES para determinar la prevalencia de enfermedad tiroidea, siendo esta de 7.5%, la cual fue similar a otras poblaciones femeninas, sin embargo en su población con LES tuvieron una gran proporción de hipotiroidismo (6.6%) que lo encontrado en las mujeres de la comunidad inglesa (1.9%) o que en la población de LES de Asia (0.9%). Además en este mismo estudio 175 pacientes sin diagnóstico de enfermedad tiroidea se aleatorizaron y se sometieron a un screening de laboratorio, el cual constaba de Pruebas de función tiroidea y determinación de anticuerpos antitiroideos, encontrando un 45% de los pacientes con elevación de TSH, 34% con determinaciones bajas de triyodotironina (T3) y 18% tenían títulos altos de anticuerpos antimicrosomales.

Un estudio de casos y controles prospectivo, realizado por Vianna, Haga y cols⁸ en 1991 incluyo a 100 pacientes con LES en un periodo de 6 meses, los cuales fueron comparados con 100 donadores de sangre rutinarios, el objetivo era determinar la prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos en estos pacientes. Los resultados obtenidos detectaron significancia estadística de los anticuerpos antitiroglobulina en los pacientes con LES comparados con los controles ($p < 0.009$), mas no en los anticuerpos antimicrosomales.

En esta población se encontró una correlación positiva entre la enfermedad tiroidea y los anticuerpos antitiroglobulina ($p < 0.02$) y los antimicrosomales ($p = 0.005$). La prevalencia de anticuerpos antitiroglobulina estuvo incrementada en los pacientes con LES comparada con los controles (11% frente a 2%, $p = 0.009$). La prevalencia de anticuepos anti-tiroideos (antitiroglobulina y antimicrosomales) fueron similares entre ambos grupos (21% LES frente 16% Control). En este mismo estudio se encontró que los pacientes con LES con estos anticuepos antitiroideos tenían mayor edad que los que no los tenían, con una $p < 0.001$.

El estudio Chino de Tsai, Chang, Wang y cols⁹ en su serie de 45 pacientes con LES, en 1993 a los cuales les realizaron Ultrasonido tiroideo, anticuerpos antitiroideos y pruebas funcionales tiroideas encontrando que 24 de esos pacientes (53.3%) demostraron hallazgos sonográficos anormales. Los anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales y/o antitiroglobulina) se detectaron en 21 pacientes (46.7%), 10 pacientes tuvieron (22.2%) función tiroidea anormal; la tiroiditis de Hashimoto se encontró en 4 pacientes (8.8%). Además en este estudio se encontró que la duración media de la enfermedad fue mas larga en los pacientes con anomalías tiroideas. ($p < 0.05$). El estudio de Singapur, por Boey y Fong¹⁰ en 1993, hayó en estudio de 129 pacientes con LES que 8.9% tenía hipertiroidismo y 3.9% tiroiditis de Hashimoto. El síndrome del eutiroides enfermo se presentó en un 47.8% de los pacientes, además se halló una alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos (32.2%). Concluyendo que es las anomalías en las pruebas de función tiroidea son comunes en LES pero la incidencia de falla tiroidea es baja.

El estudio Koreano de 1995, por Park, Cho, Lee y Kim¹¹ determino la prevalencia de enfermedad tiroidea en 63 pacientes con LES, encontrando a la Tiroiditis de Hashimoto (9.5%), así como síndrome del Eutiroides Enfermo en un 14.3%, estos fueron más comunes que la enfermedad de Graves (4.8). La prevalencia de anticuepos antitiroideos (antimicrosomales y anti-tiroglobulina) fue del 27%.

Posteriormente en la Unidad de Reumatología de Bloomsbury¹², Inglaterra en 1995, se concluyó que la serología tiroidea de los pacientes con LES tiene un curso fluctuante de 150 pacientes estudiados en base a sus registros de laboratorio se encontró que 31 pacientes (21%) tenían anticuerpos tiroideos positivos, de estos 29 se les realizó un seguimiento y a 20 solamente se les pudo realizar una nueva determinación de anticuerpos, y de estos solo 6 repitieron la serología la cual fue consistentemente idéntica que el resultado original y el resto (9 pacientes) tuvieron un curso fluctuante, ya que los que al inicio presentaban anticuerpos antimicrosomales al inicio posteriormente lo hicieron para antitiroglobulina y los que tenían ambos en un inicio posteriormente solo tenían un anticuerpo positivo; solo 8 de los 20 pacientes tuvieron serología negativa en tan al menos una ocasión, concluyendo que el patrón serológico de anticuerpos tiroideo es fluctuante en los pacientes con LES en quienes han tenido una serología positiva previa.

Un estudio retrospectivo reciente de MaDonagh e Isenberg¹³, el cual estudio a 215 pacientes con LES, y cuyo objetivo era determinar la frecuencia de enfermedades autoinmunes concomitantes, se encontró la presencia de hipotiroidismo en un 4% y un 2% de hipertiroidismo.

Uno de los estudio mas recientes es el realizado por Pyne e Isenberg¹⁴ publicado en este año del 2002, en el que se estudiaron 300 pacientes con LES con un seguimiento de 22 años, en el que se encontró que 22 pacientes (7%) tuvo enfermedad tiroidea. De estos 17 (5.7%) tuvieron hipotiroidismo, 8 de ellos antes del diagnóstico de LES, y 3 simultáneamente. 5 pacientes (1.7%) tuvieron hipertiroidismo. De los 300 pacientes 43 (14%) tuvo anticuepos anti-tiroideos. De los 22 pacientes con LES y enfermedad tiroidea, 15 (68%) tenían anticuerpos antitiroideos.

La prevalencia de anticuerpos antitiroideos (14%) mostrada en este estudio es mas baja que la evidenciada por estudios previos. Weetmant y Walport¹⁵, Magaro y cols¹⁶, y Kausman e Isenberg¹² reportaron prevalencias de anticuepos antitiroideos de 51%, 45% y 21% respectivamente. Estos estudios son los mas recientes publicados en relación a alteraciones tiroideas en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

En conclusión estos estudios arrojan una prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune que va desde el 3.9 a el 24% y de anticuerpos antitiroideos de un 11 a un 51% en pacientes con LES, por lo que es importante llevar a cabo un estudio en nuestro Hospital para identificar nuestra prevalencia y así poder identificar a estos pacientes con dichos trastornos y poder ofrecerles un tratamiento oportuno y específico, ya que la presentación clínica en su mayoría es asintomática y es necesaria su determinación para su diagnóstica y que de acuerdo a los resultados podríamos solicitar de manera rutinaria pruebas de función tiroidea en los pacientes con LES.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con enfermedades de origen autoinmune como es el Lupus Eritematoso Sistémico pueden cursar con afectación de la glándula tiroidea por autoanticuerpos, por lo que es necesario identificar, describir, y conocer, las alteraciones tiroideas que existen en estos pacientes y así dar tratamiento según sea cada caso, por lo tanto surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza"?

JUSTIFICACIÓN

En nuestro Hospital no se ha realizado investigación alguna sobre las alteraciones tiroideas presentadas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico , por lo cual es importante llevar a cabo este protocolo de estudio , ya que es necesario saber la frecuencia de las enfermedades tiroideas en estos pacientes, tener un panorama integral del paciente con este tipo de enfermedad autoinmune y no pasar desapercibidas otras alteraciones concomitantes, así como dar un tratamiento oportuno y adecuado de existir enfermedad tiroidea, además de que pudiera aplicarse a estos pacientes de forma rutinaria ; hay antecedentes de estudio realizados de trastornos tiroideos en pacientes con lupus, los cuales han ido en aumento radicando la importancia de sus resultados en la intervención terapéutica. Estos estudios arrojan una prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune de un 3.9-24% y de anticuerpos antitiroideos de un 11 a un 51%.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- * Determinar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico .
- * Determinar la prevalencia de hipertiroidismo subclínico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.
- * Determinar la presencia de anticuerpos antitiroideos, específicamente antitiroglobulina, así como la prevalencia de tiroiditis autoinmune.

HIPÓTESIS

La prevalencia de trastornos tiroideos en la población con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza " esta entre de 3.9 y el 24%.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Medicina Interna y Reumatología del Hospital de Especialidades Del Centro Médico Nacional "La Raza", que es una Unidad De Tercer Nivel de atención médica que da atención y que ingresa pacientes procedentes de Hospitales Regionales y Generales de Zona del Distrito Federal y estados del país afluentes a dicho Hospital .

Todo paciente con Lupus Eritematoso Sistémico que acuda a la consulta externa del servicio de Medicina Interna y Reumatología, o bien, que estén hospitalizados en dichos servicios . que deseen participar en este estudio, será captado para el protocolo de estudio de "Prevalencia de alteraciones tiroideas en pacientes Lupus Eritematoso Sistémico" . Se les aplicará un cuestionario con hoja de captación de datos el cual se realizará por el médico investigador mediante un interrogatorio directo , este tiene preguntas acerca de alteraciones tiroideas, estado de salud general del paciente , así como estado clínico actual del lupus , posteriormente se tomaran 15 ml de sangre en ayuno, la cual se centrifugará y se separará el plasma para la realización de niveles séricos de T3, T4, TSH, anticuerpos antitiroglobulina por radioinmunoanálisis que se procesarán en el servicio de Medicina Nuclear de este Hospital. previo consentimiento por escrito por parte del paciente .

DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO

- Observacional por la participación del investigador
- Prospectivo por la captación de la información
- Transversal por la medición del fenómeno en el tiempo y por la dirección del análisis
- Comparativo ya que se pareara con un sujeto sano de el mismo sexo y edad.
- Abierto por la no ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras.
- Analítico

GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes hombres o mujeres mayores de 16 años que cuenten con expediente clínico que acudan a la consulta externa de Medicina Interna o Reumatología o que se encuentren Hospitalizados con el diagnóstico ya establecido de Lupus Eritematoso Sistémico y que cumplan con criterios diagnósticos de esta enfermedad de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología¹⁷ , se les realizarán pruebas de función tiroidea (T3 T4 y THS así como anticuerpos antitiroglobulina) y cuestionario con captura de datos anexo al final del protocolo, el cual se realizará por el médico investigador mediante interrogatorio directo , previo consentimiento informado.

Los pacientes casos se parearan con sujetos aparentemente sanos de la misma edad y sexo que deseen participar en el estudio, se escogerán dentro del personal médico, enfermería, familiares del Hospital. Se les realizaran los mismos procedimientos que los pacientes con lupus , así como hoja de consentimiento informado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- Hombres y mujeres
- Mayores de 16 años de edad
- Que cumplan con criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico según el Colegio Americano de Reumatología
- Que deseen participar en el protocolo de estudio con firma de consentimiento informado.
- Que acudan a la consulta externa de Medicina Interna o Reumatología del HECMR o se encuentren hospitalizados en estos servicios.
- Los pacientes sanos se seleccionaran de acuerdo a el mismo sexo y edad, que deseen participar en el estudio previo consentimiento informado.

NO INCLUSIÓN

- Pacientes con tratamiento con levotiroxina, litio o amiodarona .
- Pacientes con datos incompletos
- Que no cuenten con expediente clínico o que no tengan firmado el consentimiento informado.
- Que no sean derechohabientes del IMSS
- Padezcan insuficiencia renal moderada o avanzada
- Padezcan insuficiencia hepática

EXCLUSION

- Pacientes que no acepten seguir participando.
- Hoja de recolección de datos mal elaborada .
- Resultados de Pruebas de función tiroideas incompletos .

TAMAÑO DE LA MUESTRA

* 51 pacientes con lupus eritematoso sistémico y 29 pacientes sanos para el pareamiento.

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES A ESTUDIAR

VARIABLES UNIVERSALES

Sexo

Tipo de variable: Cualitativa

Definición conceptual: Del latín *sexus*; Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, en los animales y en las plantas.

Adjetivos especificadores como masculino y femenino¹⁸.

Definición operacional: Se identificará con base en las características fenotípicas.

Escala de medición: Nominal dicotómica

Categorías de la Variable:

Mujer

Hombre

Edad

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición conceptual: Del latín *aetas*, *atis*, tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació¹⁸.

Definición operacional: Se identificarán y registrarán en el cuestionario la edad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, que se les realice pruebas de función tiroidea, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina.

Escala de medición: Continua

Unidades de medición: años cumplidos

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Lupus Eritematoso Sistémico

Tipo de variable: Cualitativa

Definición conceptual: Es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida crónica, en la que se produce una lesión tisular y citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter patógeno. Los sitios de afectación más frecuentes son la mucocutánea, musculoesquelético, hematológico, renal, neurológico, cardiopulmonares, gastrointestinales, oculares y vasculares principalmente. El 90% de los casos es en mujeres, de predominio en edad fértil, mayormente en pacientes de raza negra que en blancos,

pueden cursar con otras enfermedades autoinmunes; como son artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune (hipotiroidismo) y síndrome de Sjögren¹⁸.

Definición operacional: Se identificará de acuerdo a los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología¹⁷.

Escala de medición: Nominal dicotómica

Categorías de la variable: Presente o ausente

VARIABLES DEPENDIENTES: (Estado de Función tiroidea)

Eutiroidismo

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición conceptual: Paciente sin alteraciones en cuanto a la función de la glándula tiroides y sin manifestaciones clínicas²⁰.

Definición operacional: Se tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 15 ml en ayuno, la cual se centrifugará y por medio de radio-inmuno-análisis se medirán los valores de T3, T4, TSH así como la presencia de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina.

Escala de medición: Continua

Unidades de medición:

Valores normales

T3	(triyodotironina)	86 a 187 ng/dl
T4	(tiroxina)	4.5 a 12.5 ug/dl
TSH	(hormona estimulante de la tiroides)	0.25 a 4 uUI/ml

Hipertiroidismo

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición conceptual: Es un síndrome clínico que se debe a el aumento de la función de la tiroides, con un aumento en la secreción de hormonas tiroideas que a la vez incrementa los procesos metabólicos; caracterizado por exoftalmos, pérdida de peso, bocio, taquicardia, dermatopatía (mixedema pretibial)²⁰.

Definición operacional: Se tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 15 ml en ayuno, la cual se centrifugará y por medio de radio-inmuno-análisis se medirán los valores de T3, T4, TSH así como la presencia de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina

Escala de medición: Continua

Unidades de medición:

Valores:

T3 > 187 ng/dl

T4 > 12.5 ug/ml

TSH < 0.25 uUI/ml o indetectable

Hipotiroidismo

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición conceptual: Es un síndrome clínico producido por la deficiencia de hormonas tiroideas que, a su vez de manera generalizada vuelve lentos los procesos metabólicos. Cuando se inicia en la etapa adulta disminuye, en general, la velocidad de los procesos del organismo con depósito de glucosaminoglucanos en piel y músculo, lo cual produce el cuadro clínico de mixedema. Los síntomas de hipotiroidismo en los adultos desaparecen con el tratamiento²⁰.

Definición operacional: Se tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 15 ml en ayuno, la cual se centrifugará y por medio de radio-inmuno-análisis se medirán los valores de T3, T4, TSH así como la presencia de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina

Escala de medición: Continua

Unidades de medición:

Valores:

T3 < 86 ng/dl

T4 < 4.5 ug/dl

TSH > 4 uUI/ml

Hipertiroidismo subclínico

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición conceptual: Se define como la supresión sérica de hormona estimulante del tiroides (TSH) y niveles séricos de triyodotironina y tiroxina normales, con un proceso clínico asintomático²⁰.

Definición operacional: Se tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 15 ml, en ayuno, la cual se centrifugará y por medio de radio-inmuno-análisis se medirán los valores de T3, T4, TSH así como la presencia de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina

Escala de medición: Continua

Unidades de medición:

Valores:

TSH < 0.25uU/ml

Hipotiroidismo subclínico

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición conceptual: Se define como una elevación sérica leve de TSH y niveles séricos de tiroxina normales en un contorno clínico asintomático²⁰.

Definición operacional: Se tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 15 ml en ayuno, la cual se centrifugará y por medio de radio-inmuno-análisis se medirán los valores de T3, T4, TSH así como la presencia de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina

Escala de medición: Continua

Unidades de medición:

Valores:

TSH hasta 20uU/ml

Tiroiditis Autoinmune

Tipo de variable: Cualitativa

Definición conceptual: Inflamación de la glándula tiroides, cursa con hipertiroidismo inicialmente e hipotiroidismo crónicamente, caracterizada por deficiencia de hormonas tiroideas y presencia y/o elevación de anticuerpos antitiroideos²⁰.

Definición operacional: Se tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 15 ml en ayuno, la cual se centrifugará y por medio de radio-inmuno-análisis se medirán los valores de T3, T4, TSH así como la presencia de tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina

Escala de medición: Continua

Unidades de medición:

Valores:

T3 < 86 ng/dl

T4 < 4.5 ug/dl

TSH > 4 uUI/ml

Tiroglobulina >25 ng/ml (Valor del HECMR Servicio de Medicina Nuclear)

Anticuerpos antitiroglobulina > 50uUI/ml (Valor del HECMR Servicio de Medicina Nuclear)

Anticuerpos anti-tiroglobulina

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición conceptual: Anticuerpos dirigidos contra la tiroglobulina , se encuentran presentes en el 50 a 60% de los pacientes portadores de la enfermedad de Graves y en un 80 a 90% de los pacientes con enfermedad de Hashimoto ²¹.

Definición operacional: Se tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 15 ml en ayuno, la cual se centrifugará y por medio de radio-inmuno-análisis se medirán los valores de anticuerpos antitiroglobulina

Escala de medición: Continua

Unidades de medición:

Valores Normales : hasta 50 uUI/ml (Valor del HECMR Servicio de Medicina Nuclear)

Tiroglobulina

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición conceptual: Es una glucoproteína muy compleja , formada por dos subunidades idénticas , su peso molecular es de 660,000 daltons, en la cual se sintetiza y se almacenan la triyodotironina y tiroxina ²⁰.

Definición operacional: Se tomará una muestra sanguínea de aproximadamente 15 ml en ayuno, la cual se centrifugará y por medio de radio-inmuno-análisis se medirán los valores de tiroglobulina

Escala de medición: Continua

Unidades de medición:

Valores: 0 a 25 ng/ml (Valor del HECMR Servicio de Medicina Nuclear)

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se seleccionaran hombres ó mujeres mayores de 16 años que acudan a la consulta externa de Medicina Interna o Reumatología, o bien, que se encuentren hospitalizados con el diagnóstico ya establecido de Lupus Eritematos Sistémico , que cumplan con criterios diagnósticos de esta enfermedad de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología se les informará a cerca del estudio y una vez que acepte firmara una carta de consentimiento informado; se les aplicara un cuestionario el cual será realizado por el médico investigador acerca de las manifestaciones clínicas de hiperfunción e hipofunción de la glándulas tiroides , así como su estado clínico y bioquímico de lupus, se les extraerán en una sola ocasión aproximadamente 15 ml de sangre la cual se centrifugará y separara el plasma se enviaran a el servicio de Medicina Nuclear para su procesamiento . Se determinaran las Pruebas de Función Tiroidea, (T3 T4 y THS así como tiroglobulina y anticuerpos anti-tiroglobulina) las cuales se realizaran por una mismo químico en el servicio de Medicina Nuclear de nuestro Hospital mediante la técnica de RIA (Radioinmunoanálisis). El paciente con LES se parearan con un sujeto sano de la misma edad y sexo. El mismo procedimiento se realizará con los pacientes sanos , que hayan aceptado ingresar al protocolo, estos se escogerán dentro del personal médico, enfermería y familiares de los pacientes del Hospital , estos firmarán hoja de consentimiento informado .

ANÁLISIS DE DATOS

Forma de captura: Será a través de un registro en hojas de cálculo del programa Excel.

Descripción de datos: Se emplearán frecuencias, porcentajes, en tablas de contingencia.

El análisis será por estadística descriptiva determinando la prevalencia; promedios desviación estándar, de acuerdo a la distribución de los resultados, si es normal se aplicara t de Student y si no, U de Mann Whitney. También se aplicaran pruebas no paramétricas como χ^2 para determinar el riesgo relativo para buscar asociación entre LES y alteraciones tiroideas.

Se empleará el paquete estadístico del programa SPSS versión 11.0 para Windows Millenium

Los resultados se presentarán en gráficas de barras, pastel y tablas de contingencia.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El estudio es factible ya que se cuenta con el grupo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico a los cuales se les realizarán pruebas de funcionamiento tiroideo y tiroglobulina sí como anticuerpos antitiroglobulina, contando nuestro hospital con un servicio de Medicina Nuclear donde se cuenta con recursos y reactivos necesarios para llevar a cabo dichas pruebas.

La investigación es ético y se basa en la declaración de Helsinki.

Los pacientes al ingresar al estudio se les dará una carta de consentimiento informado la cual incluye la matricula del investigador y del tutor así como nombre y firma de dos testigos diferentes a nosotros, anexada al final del protocolo.

RESULTADOS

Se reunieron 87 pacientes para el estudio, de los cuales 58 tenían Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y 29 pacientes sanos. 7 de los pacientes con LES tenían hipotiroidismo y tomaban levotiroxina por lo que se excluyeron del estudio.

Un total de 80 pacientes se incluyeron para el estudio, 51 pacientes con LES (38 mujeres y 13 hombres), con un promedio de edad de 34.6 años y 29 pacientes sanos (10 hombres y 19 mujeres) con un promedio de edad de 28.4 años. (Tabla 1)

Tabla 1. Características de los nacientes

<i>Característica</i>	<i>LES</i>	<i>SANOS</i>	<i>TOTAL</i>
Hombre	13	10	23
Mujer	38	19	57
Edad promedio	34.6	28.4	-

Del grupo de pacientes con LES la prevalencia de alteraciones en el perfil tiroideo fue del 52.9% distribuido de la siguiente manera, el 17.6% (9 pacientes) tuvieron una determinación baja de triyodotironina (T3), el 13.7% (7 pacientes) se obtuvo una determinación baja de Tiroxina (T4), y el 11.8% (6 pacientes) tuvieron determinaciones bajas de Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) y en un 9.8% (5 pacientes) se obtuvo una determinación alta de TSH. (Tabla 2)

Tabla 2. PREVALENCIA DE ALTERACIONES EN EL PERFIL TIROIDEO EN PACIENTES CON LES

Perfil Tiroideo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Disminución de T3	9	17.6
Disminución de T4	7	13.7
Disminución de TSH	5	9.8
Elevación de TSH	6	11.8
Total	27	52.9

Del grupo de pacientes sanos, la prevalencia de alteraciones en el perfil tiroideo fue del 6.8% distribuido de la siguiente manera : 1 solo paciente (3.4%) tuvo elevación de la triyodotironina (T3), y también un solo un paciente (3.4%) tuvo elevación de TSH, este mismo paciente tuvo elevación de anticuerpos antitiroglobulina. (Tabla 3).

Tabla 3. PREVALENCIA DE ALTERACIONES EN EL PERFIL TIROIDEO EN PACIENTES SANOS

Perfil Tiroideo	Frecuencia	Porcentaje
Elevación de T3	1	3.4
Elevación de TSH	1	3.4
Total	2	6.8

La prevalencia de anticuerpos antitiroglobulina en pacientes con LES fue del 5.9% (3 pacientes), en contraste, en los pacientes sanos se determino una prevalencia de 13.8% (4 pacientes).

En el grupo de LES encontramos que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue del 5.8% (3 pacientes), de hipotiroidismo primario 1.96 % (1 paciente) y un poco mas alta la prevalencia de hipertiroidismo subclínico 7.8% (4 pacientes) , encontramos también 7 pacientes con síndrome del eutiroido enfermo con una prevalencia de 13.7% y un solo paciente con tiroiditis autoinmune con una prevalencia del 1.96%. (Ver tabla 4).

Por otro lado en el grupo de pacientes sanos, se encontró a una paciente con supresión de TSH con T3 y T4 normales perfil de un hipertiroidismo subclínico , pero asociado a presencia de altos niveles de anticuerpos antitiroglobulina, lo que nos indica que la paciente muy probablemente estaba cursando con una tiroiditis autoinmune, la prevalencia es pues del 3.4%. No se hallaron otro tipo de alteraciones mas que los 4 pacientes con presencia de niveles altos de anticuerpos antitiroglobulina , pero no se relacionaron a ninguna alteración de hormonas tiroideas. (Tabla 4).

Comparando ambos grupos , la prevalencia de trastornos tiroideos es mucho mayor en el grupo de LES con 31.37% contra un 3.4% de el grupo de los sanos.

Tabla 4. DIFERENCIA DE PREVALENCIA DE TRASTORNOS TIROIDEOS EN AMBOS GRUPOS

TRASTORNO	LES (%)	SANOS (%)	TOTAL
<i>Hipotiroidismo subclínico</i>	3 (5.8)	0	3
<i>Hipotiroidismo primario</i>	1 (1.96)	0	1
<i>Hipertiroidismo subclínico</i>	4 (7.8)	0	4
<i>Tiroiditis autoinmune</i>	1 (1.96)	1 (3.4)	2
<i>Síndrome del Eutiroideo enfermo</i>	7 (13.7)	0	7
TOTAL	16 (31.37)	1 (3.4)	17

Al aplicar la prueba estadística de U de Mann-Whitney para saber si había diferencia entre las medianas de cada hormona entre el grupo de LES y el grupo de pacientes sanos, se observó una significancia estadística entre las medianas en la triyodotironina (T3) con una $p < 0.0005$ (Fig. 1) y con los anticuerpos antitiroglobulina con una $p < 0.004$ (Fig. 2), mas sin embargo no hubo significancia estadística con tiroxina (T4) con $p = 0.140$ (Fig. 4) ni con la TSH con una $p = 0.681$ (Fig 5).

Fig.1 DIFERENCIA DE MEDIANAS DE HORMONA TRIYODOTIRONINA (T3) ENTRE AMBOS GRUPOS

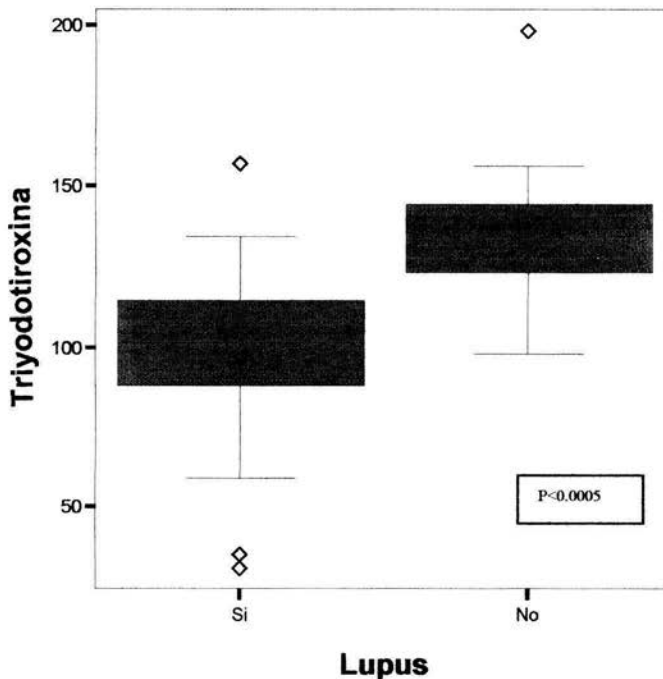


Fig. 1 Diferencia entre medianas de la Hormona Triyodotironina (T3) entre el grupo de LES y el grupo de sanos, de manera que los pacientes con LES tiene menor cantidad de T3 que los pacientes sanos, con significancia estadística ($p < 0.0005$).

Fig.1 DIFERENCIA DE MEDIANAS DE ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA ENTRE AMBOS GRUPOS

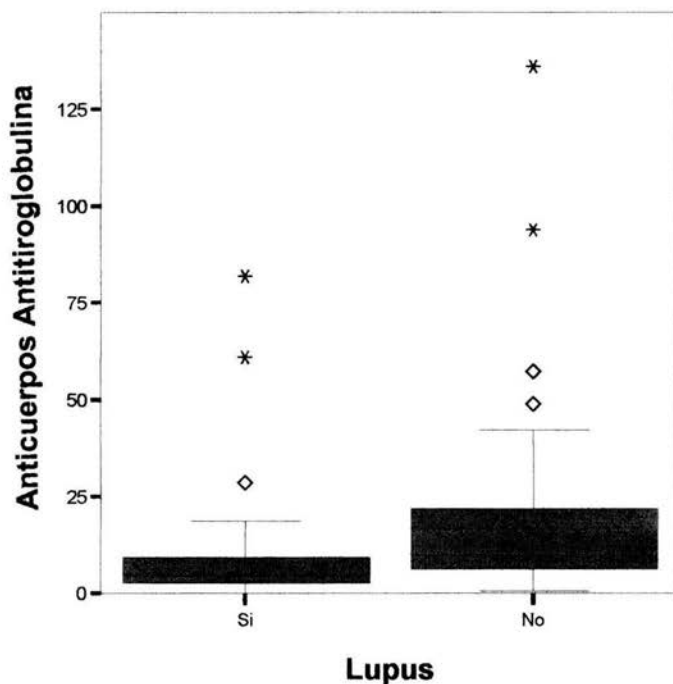


Fig. 1 Diferencia entre medianas de anticuerpos antitiroglobulina entre el grupo de LES y el grupo de sanos, de manera que los pacientes con LES tiene menor cantidad de anticuerpos que los pacientes sanos. ($p < 0.004$). Aunque se observa que ambas medianas no sobrepasan el rango normal mayor que es de 50 uUI/ml.

Fig.3 DIFERENCIA DE MEDIANAS DE HORMONA TIROXINA (T4) ENTRE AMBOS GRUPOS

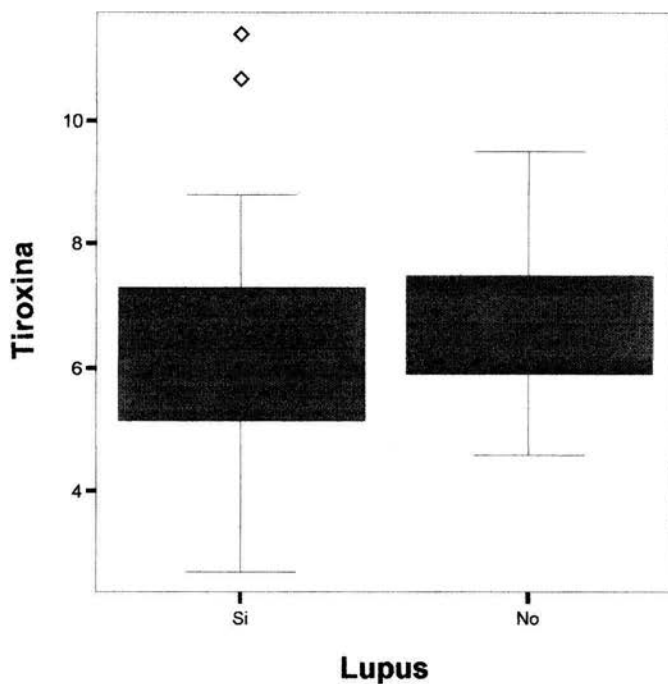


Fig. 1 Diferencia entre medianas de la Hormona Tiroxina (T4) entre el grupo de LES y el grupo de sanos, en este aspecto no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, con una n= (140

Fig.4 DIFERENCIA DE MEDIANAS DE HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH) ENTRE AMBOS GRUPOS

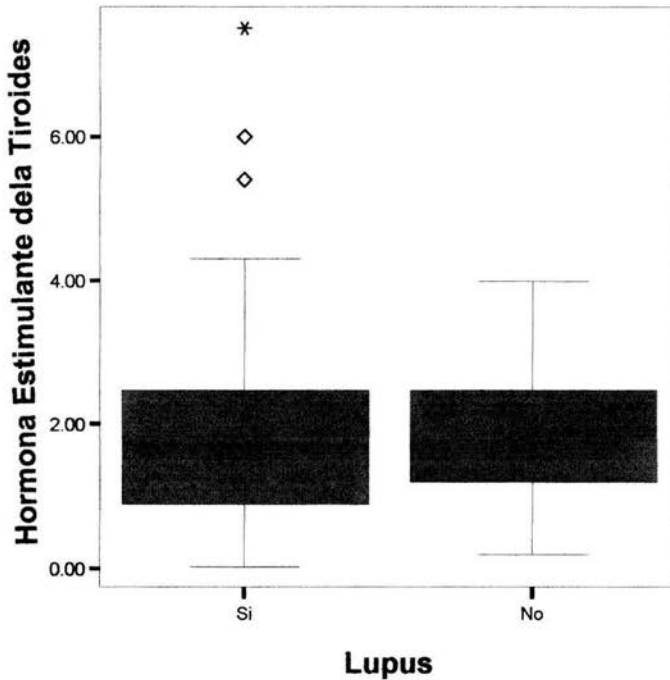
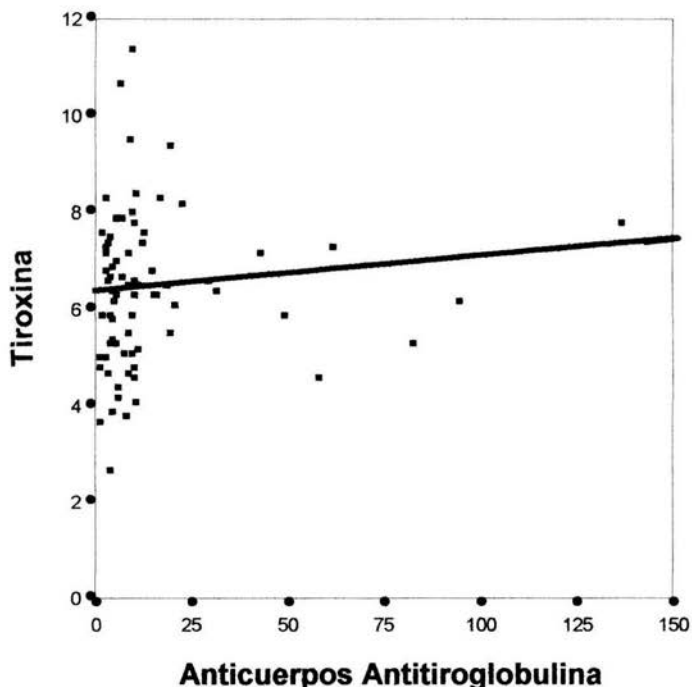


Fig. 1 Diferencia entre medianas de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) entre el grupo de LES y el grupo de sanos, en este rubro no hubo significancia estadística entre ambos grupos con una $n=0.681$

Se realizó una correlación de Pearson para saber si había alguna relación entre las hormonas y con los anticuerpos antitiroglobulina, encontrando solamente significancia estadística con la tiroxina, y con los anticuerpos antitiroglobulina que tuvo una $p= 0.89$, que fue el valor mas cercano a 0.01 para considerarlo significativo por lo que se realizó la correlación con este. mas sin embargo, no hay una correlación significativa entre estos ya que la mayoría de los valores están dentro de rango normal y a pesar de tener pocos valores de anticuerpos antitiroglobulina altos, no hubo una disminución ó aumento de tiroxina.

FIG. 5 CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE TIROXINA Y ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA



Mediante una prueba de independencia de Chi cuadrada (X^2) se trata de demostrar la relación entre LES y la presencia de alteraciones de las hormonas tiroideas de manera individual, de manera que cuando se realiza tabla cruzada para la triyodotironina contra lupus en el grupo de pacientes con LES y los sanos se obtiene una $p= 0.026$ con una razón de probabilidad para hipo o hipertiroidismo de 10.5 , lo que traduce que un paciente con LES con alteración en T3 tiene 10 veces mas probabilidad de padecer un trastorno tiroideo que un paciente que no lo tiene. (Ver tabla 5).

TABLA 5 PRUEBA DE CHI CUADRADA PARA T3

	Valor	Valor de p
Pearson Chi-Square	7.302	.026
Rango de probabilidad	10.553	.005
No de casos validados	80	

Para la tiroxina , se tiene también significancia estadística, ya que al realizar la tabla cruzada , no hubo alteración en pacientes sanos y 7 en el grupo de LES con resultado al aplicar chi cuadrada de $p= 0.037$ y una razón de probabilidad de 6.6, con una $p= 0.010$. (Tabla 6)

TABLA 6. PRUEBA DE CHI CUADRADA PARA T4

	Valor	Valor de p
Chi -cuadrada	4.362	.037
Razón de probabilidad	6.680	.010
No de Casos validados	80	

Para TSH no hubo significancia estadística al aplicar Chi-cuadrada, reportándose una $p = .081$, mas sin embargo para la razón de probabilidad si la hubo con reporte de 6.89, con una $p = 0.032$, lo que indica una mayor probabilidad de tener algún trastorno tiroideo por alguna variación en la TSH.

PRUEBA DE CHI CUADRADA PARA TSH		
----------------------------------------	--	--

	Valor	p
Pearson Chi-Square	5.019	.081
Razón de probabilidad	6.894	.032
No de casos validados	80	

Para los anticuerpos antitiroglobulina no hubo significancia estadística, con una $p = .22$ con una razón de probabilidad de 1.38 con una $p = .239$, es decir no hubo diferencias al comparar ambos grupos en este aspecto.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados mostrados en este estudio difiere un poco a lo encontrado en otros, ya que, la prevalencia en cuanto a hipertiroidismo es mayor en el grupo de LES de nuestro estudio, encontrando que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue del 5.8% y un poco mas alta la prevalencia de hipertiroidismo subclínico 7.8% , si se compara con el estudio de Pyne e Isenberg¹⁴ en el que la prevalencia de hipotiroidismo es de 5.7% y la de hipertiroidismo de un 1.7. Si juntamos los casos tanto de hipotiroidismo subclínico como el caso de hipotiroidismo primario, nos daría una prevalencia igual de hipotiroidismo e hipertiroidismo, fenómeno que no ocurre en las casuísticas realizadas en la mayoría de los estudios.

Encontramos en nuestro reporte una prevalencia de 13.7% de pacientes con lupus con síndrome del eutiroido enfermo cuyo porcentaje es bajo en comparación con el publicado por el estudio Chino de Tsai, Chang, Wang y cols⁹ en su serie de 45 pacientes con LES en el cual el síndrome del eutiroido enfermo se presentó en un 47.8% de los pacientes, aunque en el estudio Koreano de Park, Cho, Lee y Kim¹¹ , se reportó una prevalencia de 14.3%, muy similar a el nuestro.

La presencia de anticuerpos antitiroglobulina en la mayoría de los estudios fueron en porcentajes altos , cuestión que no sucedió en el nuestro con apenas una prevalencia de 1.96%, esto dado primordialmente porque no determinamos anticuerpos antimicrosomales, y otra que probablemente influyó es la población joven con una edad promedio de 34.6 años ya que menciona el estudio realizado por Vianna, Haga y cols⁸ que los pacientes con LES con estos anticuerpos antitiroideos tenían mayor edad que los que no los tenían , con una significancia estadística $p < 0.001$. Estos resultados de nuestro estudio no fueron esperables, porque demuestra que el grupo de sanos tiene mas prevalencia de anticuerpos antitiroideos que el grupo de LES , cuestión que en ninguno de los estudios reportados sucede, cuestión que pudo deberse a lo reportado en la Unidad de Reumatología de Bloomsbury¹², Inglaterra , en donde se menciona el curso fluctuante de los anticuerpos antitiroideos en el paciente con LES.

El promedio de medianas de las hormonas , es un ejemplo de la diferencia que en hay entre la concentración entre un grupo y otro siendo significativo para la triyodotironina T3, siendo mas bajo en los pacientes con LES que en el

grupo de pacientes sanos y en los anticuerpos antitiroglobulina que también fue significativa pero con mayor elevación en el grupo control, cuestión que hemos detallado que no fue esperable y sale de lo esperado y reportado en la literatura.

La diferencia fue muy notable y tajante cuando se realizó la comparación no paramétrica entre la determinación de independiente de cada hormona de ambos grupos mediante chi-cuadrada, de manera que tuvo significancia estadística para T3, T4 mas no para TSH ni para los anticuerpos antitiroglobulina, demostrando que entre ambos grupos si hay diferencia en la concentración hormonal .

Así como cuando se hizo de manera aislada cada concentración de hormona entre el grupo de LES y el grupo de pacientes sanos, demostrándose una prevalencia total de alteraciones en el perfil tiroideo hasta un 52.9 % contra un 6.8 % .

A nuestro estudio lo limita la cantidad de pacientes sanos , no fue muy homogéneo con el grupo de LES , y la edad también fueron mas jóvenes , por otro lado nos falto incluir algunas otras variables como el tiempo de evolución de LES y correlacionarlo con la presencia de alteraciones tiroideas, desde luego con una muestra mas grande.

En conclusión nuestro estudio nos da un panorama inicial sobre la importancia que tienen las alteraciones tiroideas en el paciente con LES con una prevalencia de 31.37% contra un 3.4% del grupo de pacientes sanos , que tiene una gran implicación terapéutica, y que nos invita a estar monitorizando de manera continua el perfil hormonal tiroideo en el paciente con LES a manera de detectar de manera oportuna los trastornos y dar un tratamiento y seguimiento óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Harrison, "Principios de Medicina Interna" Ed Mc Graw Hill, 15ª ed, Vol II pag 2247-53, México año 2002.
- 2.-White RG , Baos BH and Williams E, Linphadenoid goitre and syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1961;1:368-373.
- 3.-Buchanan Was, Crooks, Alexander WD , Koutras DA, Wayne ES , Gray KG. Association of Hashimoto's thyroiditis and reumatoid arthritis . *Lancet* 1961;1:245-248.
- 4.- Becker KL , Fergusson RH , MaConahey WM. The Connective tissue disease and syntomas associate whit Hashimoto's thyroiditis . *N Eng J Med* 1963;268: 278-280.
- 5.- Hijmas W, Doniach D, Roitt IM, et al. Serological overlap between lupus erithematosus, rheumatoid arthritis and thyroid auto-immune disease. *BMJ* 1961;2:909-14.
- 6.- Goh KL, Wang F. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986;45 :579-583.
- 7.- Miller FW , Moore GF, Weintraube BD, Steinberg AD. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:1124-31.
- 8.- Vianna JL, Haga HJ, Asherson RA, Swana G, Huges GRV. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients whit systemis lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:1193-5.
- 9.-Tsai RT , Chang TC, Wang CR, Chuang CY Chen CY. Thyroid disorders in Chinise patients whit systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1993;13:9-13.
- 10.- Boey ML ,Fong PH, Lee JSC, Ng WY, Thai AC. Autoimmune thyroid disease in SLE in Singapore. *Lupus* 1993;2:51-4.
- 11.- Park DJ, Cho CS, Lee SH, Park SH, Kim HY. Thyroid disorders in Korean patients with systemis lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* . 1995;24:13-7.
- 12.- Kausman D, Isenberg DA. Thyroid autoimmunity in systemic lupus erythematosus: the clinical significance of a fluctuating course. *Br J Rheumatol* 1995;34:361-4.
- 13.- McDonagh JE , Isenberg DA. Developed of additional autoimmune disease in a population of patients whit systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;59:230-32.

- 14.- Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2002 ;61:70-2.
- 15.-Weetman AP, Walport MJ. The Association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1987;26:359-61.
- 16.- Maggaro M, Zoli A, Altamonte L, Mirone I, La Sala L , Barini A, et al . The association of silent thyroiditis whit active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:67-70.
- 17.-Tan EM, Cohen AJ, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erithematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
- 18.- Real Academia Española, Diccionario de la Lengua Española, Vigésima Ed, Tomo II, 1985, Pag 1241
- 19.- Real Academia Española, Diccionario de la Lengua Española, Vigésima Ed, Tomo I, 1985, Pag 525
- 20.- Endocrinología básica y clínica, Francis S. Greenspan, 4ª ed., México, Editorial Manual Moderno, 2000. Pp 257, 266..
- 21.- Autoanticuerpos en la practica clínica . Franco FJ, García CM, Ramos CM, Cervera SR, Ingelmo M. , 1er ed. Barcelona,Editorial Masson ,2001.pp 237-38.
- 22.- Pearce E, Farwell Alan, Braverman L. Thyroiditis. *N Eng J Med* 2003;348:2646-55.
- 23.-Lyndsay R, ToftAnthony. Hypothyroidism. *Lancet* 1997;349:413-17.
- 24.Dayan Colin . Interpretati3n of thyroid function test. *Lancet* 2001;357:619-24.
25. Fatourechi Vahab. Subclinic Thyroid Disease. *Mayo Clinic Proc* 2001;76:413-17.
- 26.AACE Thyroid Task Force . Medical Guidelines for clinical practice for evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2002;8:457-69.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

