

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I.S.S.ST.E.**

**ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA CON
ARTRITIS REUMATOIDE. EN PACIENTES DEL
HR GRAL. IGNACIO ZARAGOZA.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A
DR. EBERTH AGUILAR SOSA



ISSSTE MEXICO, D.F.

ASESORES DE TESIS
DR. JOSÉ GUADALUPE FLORES GALICIA
DRA. ARACELI PEÑA URAGA

2005

m348538



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA


DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO


**HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I.S.S.ST.E.**

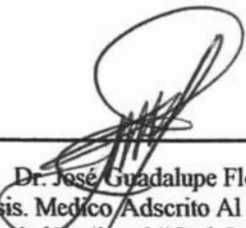
**ENFERMEDAD TIROIDEA ASOCIADA CON ARTRITIS
REUMATOIDE. EN PACIENTES DEL HR GRAL.
IGNACIO ZARAGOZA.**

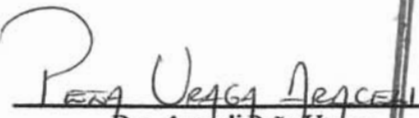
**T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
DR. EBERTH AGUILAR SOSA**

**ASESOR DE TESIS
DR. JOSÉ GUADALUPE FLORES GALICIA
DRA. ARACELI PEÑA URAGA**

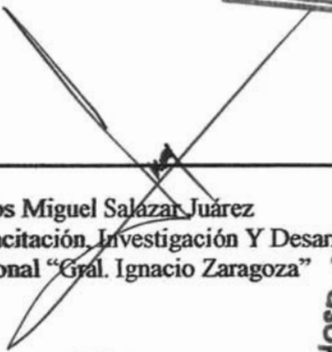

Dr. Alberto Trejo González
Profesor Titular Del Curso De Medicina Interna
U.N.A.M.


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



Dr. José Guadalupe Flores Galicia
Asesor De Tesis. Médico Adscrito Al Servicio De Reumatología.
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"


Dra. Araceli Peña Uruga
Asesor De Tesis Medico Adscrito Al Servicio De Endocrinología
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"




Dr. Carlos Miguel Salazar Juárez
Coordinador De Capacitación, Investigación Y Desarrollo
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"




Dra. Luz María Del Carmen San German Trejo
Jefa De Investigación
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"

AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE

Por darme la vida, por sus consejos y enseñanzas, y por ser la base más importante de mi vida.

A MIS HERMANAS

Yanet, Yuridia y Yeni, por su cariño y apoyo incondicional en todo momento.

DR. JOSE GUADALUPE FLORES GALICIA.

Por su apoyo, consejos y enseñanzas.

A TODOS MIS PROFESORES.

Por su tiempo y dedicacion.

NÚMERO DE REGISTRO: 52.2005

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: EBERTH AGUILAR
SOSA

FECHA: 29/09/05

FIRMA: 

INDICE

| | Página |
|--------------------------------|-----------|
| Resumen..... | 2 |
| Abstract..... | 3 |
| Introducción..... | 4 |
| Justificación..... | 20 |
| Objetivos..... | 21 |
| Material y métodos..... | 22 |
| Resultados..... | 24 |
| Discusión..... | 31 |
| Conclusiones..... | 34 |
| Bibliografía..... | 35 |

RESUMEN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, que predomina en la mujer en relación con el hombre, su afección es principalmente articular y puede presentarse manifestaciones extraarticulares, además puede estar asociada a enfermedades endocrinas, y en especial a disfunción tiroidea.

Objetivo: Determinar la frecuencia de enfermedad tiroidea, en pacientes con AR, tratados en la consulta externa de Reumatología del HR Gral. Ignacio Zaragoza.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal y descriptivo. Se estudio a pacientes con diagnostico de artritis reumatoide, a quienes se les realizo determinación de perfil tiroideo, que incluyo: hormona estimulante de tiroides (TSH), T4 total (TT4), T4 libre (FT4), T3 total (TT3), T3 libre (FT3), y captación de tiroxina (TU). Todos los pacientes que presentaron alteraciones en las pruebas de función tiroidea, fueron valorados por el servicio de endocrinología. Se inicio el tratamiento correspondiente en todos los pacientes en quien se identifico enfermedad tiroidea meritoria del mismo.

Resultados: Se incluyeron 145 pacientes, 10 hombres (6.9%) y 135 mujeres (93.1%), con edades de 20-78 años, edad promedio de 49.4 años. Hubo alteraciones en las pruebas de función tiroidea en 52 pacientes (35.8%) de los cuales, 12 tuvieron hipotiroidismo manifiesto (8.3%), 14 hipotiroidismo subclínico (9.7%) y 26 síndrome del enfermo eutiroides (17.9%), y 93 (64.1%) pacientes se encontraron eutiroides.

Conclusiones: La enfermedad tiroidea esta asociada en una alta frecuencia a la AR. el 18% de la población estudiada, se le diagnostico hipotiroidismo manifiesto o subclínico, que fue meritorio de tratamiento hormonal sustitutivo.

Palabras clave: Artritis reumatoide * enfermedad tiroidea * Hipotiroidismo * hipotiroidismo subclínico * Síndrome del enfermo eutiroides *

SUMMARY

The rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease that predominates in the woman in relation with the man and affects the joints its affection is mainly articular and extra articular manifestations can appear, also it can be associate to endocrine diseases, and in especial to thyroid dysfunction.

Goal: To determine the thyroid frequency in patients with RA treaties in the external consultation of rheumatology at the HR Gral. Ignacio Zaragoza.

Material y method: It was made a study of observational, cross-sectional and descriptive, to patients with a diagnosis rheumatoid arthritis, to those who were made determination of thyroid profile that included: stimulating hormone of thyroid (TSH, total T4 (TT4), free T4 (FT4), total T3 (TT3), free T3 (FT3), and tyrosine capture (TU).

All the patients who presented alterations in the test of thyroid function were valued by the service of endocrinology. It was started the corresponding treatment with the commendable thyroid disease of the same one.

Results: 145 patients, 10 men (6.9%), and 135 women (93.1%) were included, with ages from 20 to 78 years old, age average of 49.4 years old. there were alterations in the test of thyroid function in 52 patients (35.8%) of whom. 12 had hypothyroidism (8.3%), 14 hypothyroidism sub clinic (9.7%), and 26 nonthyroidal illness syndrome (17.9%), and 93 (64.1%) patient were found with euthyroid.

Conclusions: The thyroid disease is associated with a high frequency of the RA. The 18% of the studied population, had hypothyroidism manifesto o subclinic that was commendable of the hormonal treatment substitute.

Indexing Terms: Rheumatoid arthritis * Thyroid diseases * Hypothyroidism * Hypothyroidism subclinic * nonthyroidal illness syndrome *

INTRODUCCION

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica, de curso variable, y de etiología desconocida. Su blanco principal es el tejido sinovial. Se caracteriza por afectar al tejido sinovial de las articulaciones diartrodiales, causando una sinovitis erosiva, simétrica. Lo que puede ocasionar destrucción articular progresiva, deformidad, incapacidad y reducción de la expectativa de vida. Pero puede tener manifestaciones extraarticulares, y afectar corazón, piel, pulmones, pleura, ojo, riñón, entre otras.^{1,2,3}

Afecta aproximadamente al 1% de la población, en una proporción mujer:hombre de 2.5-3:1. Esta enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común entre los 40 y 70 años de edad, su incidencia se incrementa con la edad. Su distribución geográfica es cosmopolita, y no existen asociación entre la prevalencia de artritis reumatoide y nivel socioeconómico.^{3,4}

La etiología de la artritis reumatoide es desconocida. Los estudios familiares indican una predisposición genética: 10% de las personas con la enfermedad, tiene un familiar de primer grado que también sufre la enfermedad; se conoce que las personas con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) HLA DR4 tienen un riesgo relativo de 4-5 veces mayor de desarrollar la enfermedad; y los genes para muchas de las citocinas importantes en la perpetuación de la inflamación y daño tisular en la artritis reumatoide están localizados en la misma área que el locus para el CMH, en el cromosoma 6. Sin embargo la concordancia genética entre gemelos monocigotos es de solo el 15-30%. Lo que hace

pensar que la combinación de factores genéticos y ambientales está involucrada en el desarrollo de la artritis reumatoide.⁴

Bruce Smith y sus colaboradores consideran que la artritis reumatoide esta origina por una compleja interrelación entre la predisposición genética, infecciones, medio ambiente y factores hormonales.⁵

La patogénesis en la artritis reumatoide es un complejo fenómeno. La membrana sinovial en pacientes con AR esta caracterizada por hiperplasia, incremento de la vascularidad y un importante infiltrado celular, dentro de los que se incluyen: macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, polimorfonucleares, células endoteliales, linfocitos B, y como orquestador de la respuesta inmune celular los linfocitos T CD4.^{4,5,6}

Se desconoce cual es el mecanismo disparador de la respuesta inmune, se sugiere que sea un proceso infeccioso, en un huésped predispuesto genéticamente. Las hipótesis son varias: 1) infección de componentes articulares. 2) reacción inmune contra microorganismo, en la membrana sinovial, que daña su estructura y deja al descubierto componentes antigénicos, y 3) se trate de una reacción cruzada por mimetismo molecular con proteínas del microorganismo y de la membrana sinovial. Los componentes antigénicos exógenos (ej. proteínas víricas), o endogenos (proteína citrulada, glicoproteina 39 del cartílago humano) son reconocidas por las moléculas HLA clase II y son presentadas a la célula T. iniciando el proceso inflamatorio.⁸

Las alteraciones iniciales en la membrana sinovial reumatoide son lesión micro vascular (trombosis y neovascularizacion), y aumento en el numero de células del revestimiento sinovial. (Células mieloides y linfocitos T CD4). Además las células endoteliales incrementan la

expresión de moléculas de adhesión, facilitando la migración celular.⁶ Lo que condiciona una sinovia inflamada que sobresale al espacio articular. (FIGURA 1).

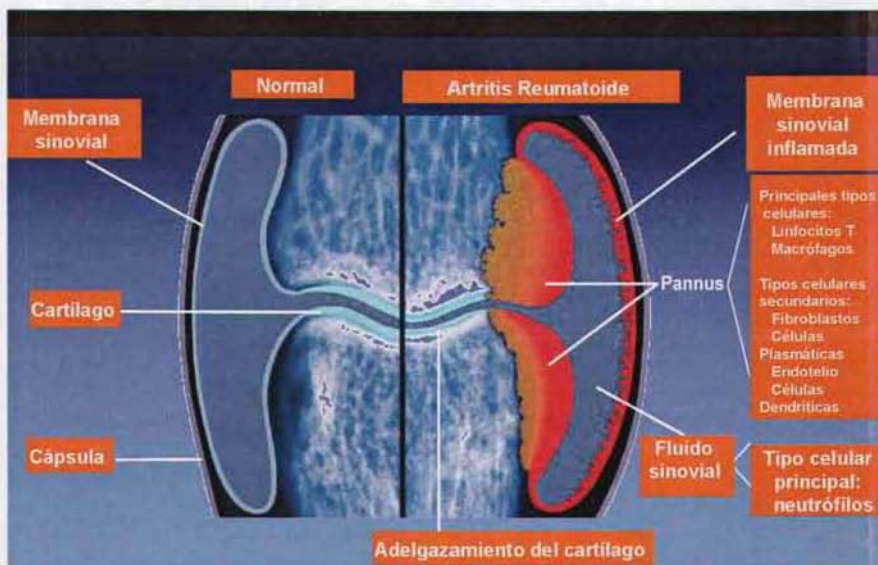


Figura I. Cambios En La Membrana Sinovial Reumatoidea.

Una vez que las células T CD4⁺ son presentadas con el antígeno se activan (respuesta TH1) y estimulan a los macrófagos, fibroblastos sinoviales, osteoclastos, células cebadas, y linfocitos B, mediante la producción de inter leucinas pro inflamatorias (IL-2 e IFN gamma).^{4,5,6,8}

- Estas células a su vez producen citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α) perpetuando el proceso inflamatorio y el daño a nivel articular. En especial los macrófagos.
- Los fibroblastos sinoviales son muy abundantes en la interfase del hueso cartilago y al ser estimulados producen metaloproteinasas de la matriz: colagenasa y catepsina, dañando directamente el cartilago.
- Los osteoclastos se activan e inician la resorción ósea, propia de la artritis reumatoide.

- Las células cebadas degranulan su contenido, en especial histamina, favoreciendo dilatación de venulas y migración de polimorfo nucleares.
- Los linfocitos B al ser estimulados por la IL 2 y el IFN gamma tienen una proliferación local y algunas se convierten en células plasmáticas.⁶

Los linfocitos B participan de manera muy importante en varios pasos del proceso inflamatorio:

- ❖ Actúan como células presentadoras de antígenos.
- ❖ Secretan diversas citocinas pro inflamatorias. (incluyendo FNT alfa)
- ❖ Produce el Factor reumatoide, y otros anticuerpos que estimulan a los linfocitos T CD4. Además estos anticuerpos. forman inmunocomplejos, y así producen la activación del complemento. El FR también puede jugar un papel perpetuando la activación de las células B.⁷

Estos conocimientos son la base para la utilización de Rituximab, un fármaco que actúa sobre los linfocitos B activos (CD20), disminuyendo su número y su papel inmunogénico, con buenos resultados clínicos.

La integración de todos estos procesos llevan a un proceso inflamatorio crónico a nivel articular, siendo la base fisiopatogénica de la artritis reumatoide, (Figuras II y III).

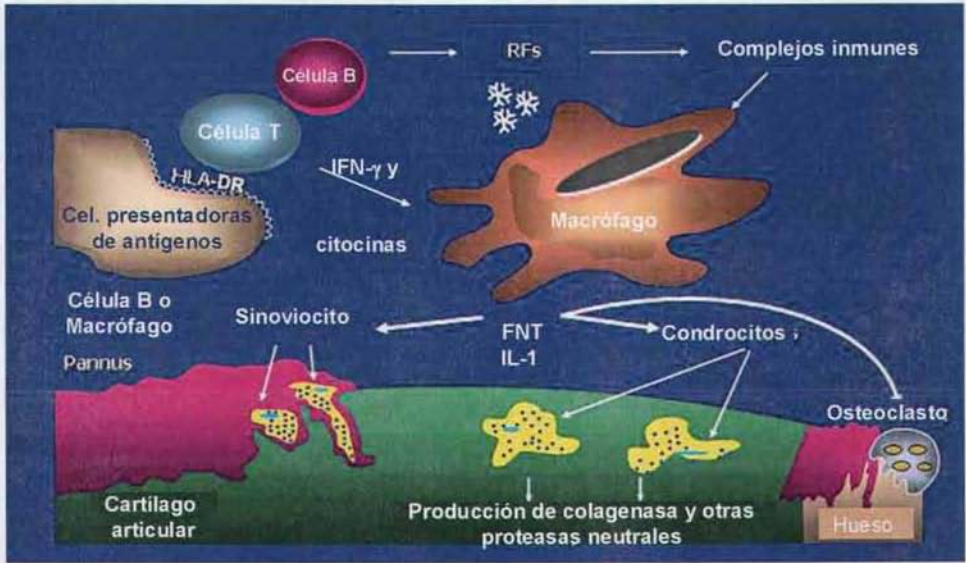


Figura II. Patogénesis De La Artritis Reumatoide.

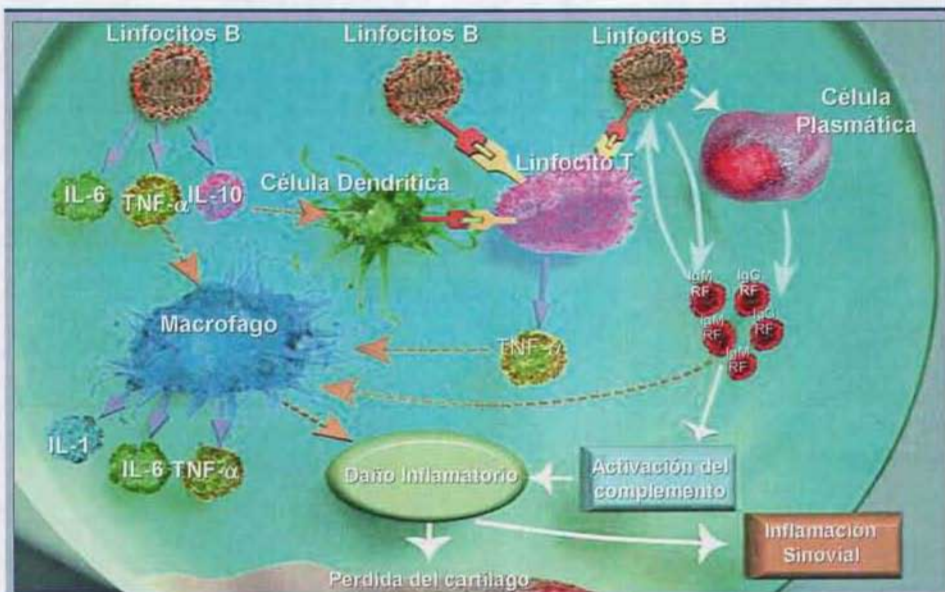


Figura III. Patogénesis De La Artritis Reumatoide

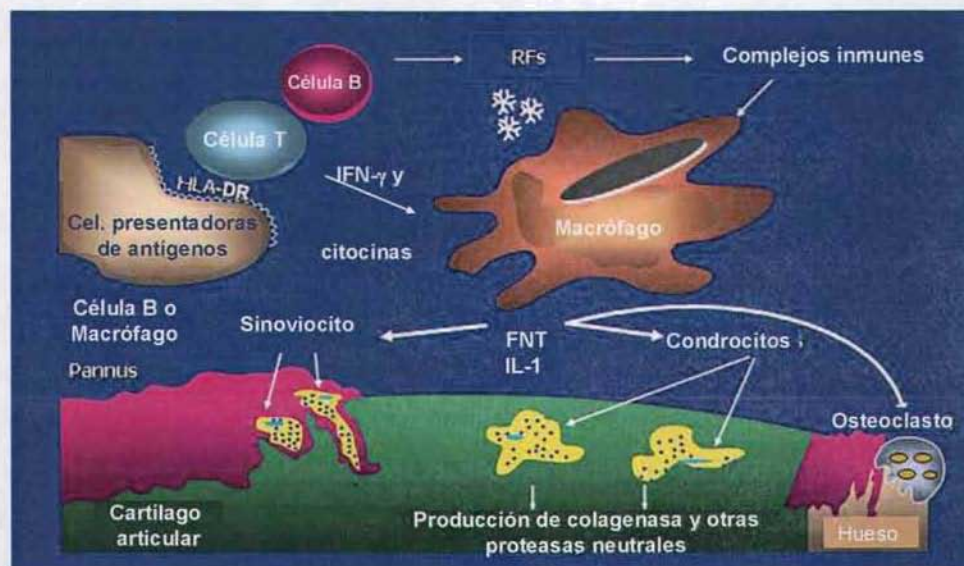


Figura II. Patogénesis De La Artritis Reumatoide.

Las citocinas son factores clave en la patogénesis de la AR. En la figura IV se muestra un resumen de sus funciones.⁸

| Citocinas | Fuente celular | Funciones |
|---------------|--|---|
| TNF- α | Macrófagos Linfocitos Fibroblastos | Inflamación, fiebre, resorción de hueso y cartilago |
| IL-1 α | Macrófagos, Monocitos | Timocitos y neutrófilos blanco |
| IL-1 β | Fibroblastos, Células Epiteliales | Células B y T blancas y células tisulares |
| IL-6 | Macrófagos, Células T, Fibroblastos, algunas Células B | Diferenciación, resorción Ósea |

Figura IV. Papel De Las Citocinas En La Patogénesis De La Artritis Reumatoide.

Con la finalidad de dar uniformidad a los estudios que se realizan en esta enfermedad, se han establecido criterios de diagnóstico, siendo los más aceptados los del American College of Rheumatology, revisados en 1988, que son los siguientes:

- A. Rigidez matutina articular de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima.
- B. Artritis de tres o más áreas articulares; al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o líquido sinovial (no sólo crecimiento óseo) observados por un médico; las 14 posibles áreas articulares son las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas.
- C. Artritis de las articulaciones de las manos, manifestada por hinchazón en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
- D. Artritis simétrica, con afección simultánea de las mismas áreas articulares (como se exige en *b*) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de interfalángicas proximales, metacarpofalángicas o metatarsfalángicas aunque la simetría no sea absoluta).
- E. Nódulos reumatoides, subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
- F. Demostración de cantidades anormales de "factor reumatoide" sérico por cualquier método, que sea positivo en menos del 5% de los controles normales.
- G. Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías postero-anteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea

indiscutible localizada o más intensa junto a las articulaciones afectadas (la presencia única de alteraciones artrósicas no sirve como criterio).

Se afirma que un enfermo tiene una artritis reumatoide si satisface al menos cuatro de los siete criterios. Los cuatro primeros criterios (a-d) deben estar presentes al menos durante 6 semanas. Los criterios b-e deben de ser observados por un medico.²

Las manifestaciones extraarticulares aparecen en pacientes con títulos elevados de autoanticuerpos frente al componente Fc de la inmunoglobulina G (factores reumatoides).

Los nódulos reumatoideos aparecen en 20 a 30% de los pacientes. Son frecuentes la debilidad clínica y la atrofia muscular esquelética. La vasculitis reumatoide que afecta cualquier órgano o sistema se observa en enfermedad grave y títulos elevados de factor reumatoide circulante. Las manifestaciones pleuropulmonares son mas frecuentes en varones y consisten en pleuritis, fibrosis intersticial, nódulos pleuropulmonares, neumonitis y arteritis. La afectación cardiaca sintomática es rara, sin embargo se han encontrado casos de pericarditis asintomática, hasta en 50% de las necropsias. El sistema nervioso se ve respetado sin embargo existe neuropatía por vasculitis o por compromiso osteoarticular por atrapamiento nervioso. Entre el 15 y 20% de los pacientes presenta síndrome de Sjogren. El síndrome de Felty consiste en artritis reumatoide crónica, esplenomegalia, neutropenia, y en ocasiones anemia y trombocitopenia.^{2,3}

Además, se ha observado que existe una importante relación con enfermedades endocrinas, en especial con enfermedad de la tiroides.

Los desordenes tiroideos son diversos, que van desde el hipotiroidismo franco, hasta el hipertiroidismo intenso; pasando por el hipotiroidismo subclinico, los síndromes del enfermo eutiroideo, y el hipertiroidismo subclínico. Cada una de ellas con diversas manifestaciones y complicaciones.⁹

Al-Awadhi AM y colaboradores, estudiaron la prevalencia de hipotiroidismo en personas con artritis reumatoide en Kuwait; se incluyeron 48 personas con diagnostico de AR, de los cuales 43 eran mujeres y 5 hombres. Los resultados encontrados: 7 personas tenían alteraciones del perfil tiroideo, 6 se diagnosticaron como hipotiroidismo subclinico y solo una como hipotiroidismo.¹⁰

Por su parte, Chan AT y cols. Estudiaron la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune asociada con AR y lupus eritematoso sistémico. Incluyeron a 69 pacientes con lupus eritematoso sistémico y 64 con artritis reumatoide, a todos ellos se les realizo medición de TSH T4 y T3, y anticuerpos antitiroideos. Encontrando disfunción tiroidea en 17 pacientes (24%) de los pacientes con lupus, de los cuales 12 tuvieron hipotiroidismo (3 clínico, y 9 subclínico) y 5 hipertiroidismo (2 clínico y 3 subclínico); y solo en 7 (11%) en los que padecían artritis reumatoide, de los que 6 tuvieron hipotiroidismo (2 clínico y 4 subclínico) y uno solo tuvo hipertiroidismo subclínico.¹¹

Algunas autores han demostrado que los pacientes con AR tienen mayor predominio en la presencia de anticuerpos antitiroideos (antimicrosomal y antitiroglobulina) que la población general. Y más aun, Ruggeri y cols. Encontraron que la prevalencia de auto anticuerpos

contra las hormonas tiroideas en pacientes con AR y Síndrome de Sjogren, es mas alta que en la Tiroiditis de Hashimoto.¹²

Otros estudios consideran que las pruebas analíticas de hormonas tiroideas, no son sensibles en pacientes con AR. Algunos considerándolo como síndrome del enfermo eutiroideo. Norden y cols. Demostraron una correlación directamente proporcional muy significativa entre los niveles de FT4 y de factor reumatoide Sin embargo solo estudiaron a 5 pacientes.¹³ Zenovko y cols. Encontraron elevación de TSH y T4, en correlación con la intensidad de la AR. Y concluye que los cambios en la secreción de TSH, T4, y T3 en pacientes con AR, son causados por la propia patología.¹⁴

Existen también estudios que consideran a estas alteraciones en el perfil tiroideo asociadas al tratamiento, con glucocorticoides, diclofenaco,¹⁵ o etanercept.¹⁶

ENFERMEDAD TIROIDEA.

Al hablar de enfermedades tiroideas, nos referimos a las enfermedades genéricas en donde se encuentra alterado el funcionamiento hormonal de esta glándula, dentro de estas incluimos a:

- A. Hipotiroidismo primario.
- B. Hipotiroidismo subclínico.
- C. Síndrome del enfermo eutiroideo.
- D. Hipertiroidismo primario.
- E. Hipertiroidismo subclínico.

A. Hipotiroidismo primario.

El hipotiroidismo resulta de un déficit en la secreción de hormona tiroidea por la Glándula tiroides. Las causas más comunes de hipotiroidismo primario son la tiroiditis crónica auto inmune (enfermedad de Hashimoto). Otras causas son la remoción quirúrgica de la glándula tiroides, la ablación con yodo radioactivo, radiación externa y drogas como el interferón o litio.

La sintomatología es muy diversa y están relacionados con la severidad del hipotiroidismo. Incluyen: fatiga, aumento de peso, piel seca e intolerancia al frío, ataxia, constipación, alteraciones mentales y de la memoria, dificultad para la concentración, depresión, irregularidad menstrual e infertilidad, mialgias, hiperlipidemia, bradicardia e hipotermia e infiltración de líquido mixedematoso en los tejidos, entre otras.

Para realizar el diagnóstico es indispensable la realización de exámenes de laboratorio, la prueba más sensible para el diagnóstico es la medición de los **niveles sanguíneos de TSH**.

Otras pruebas adicionales incluyen: niveles estimados de T3 y T4 libres.

Para el diagnóstico etiológico se pueden realizar búsqueda de anticuerpos antitiroideos, gammagrama o USG tiroideo.

El diagnóstico de hipotiroidismo se establece con la presencia de manifestaciones clínicas, y con un nivel de TSH mayor de 10 U/ml, y niveles séricos de T3 y T4 bajos.⁹

B. Hipotiroidismo subclínico.

El hipotiroidismo subclínico es una enfermedad que se diagnostica por hallazgos de laboratorio. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden o no tener signos y síntomas de disfunción tiroidea. Algunos autores prefieren llamarlo hipotiroidismo leve.

El hipotiroidismo subclínico se define como la presencia de niveles séricos elevados de TSH (5-10 U/ml), con niveles séricos de T3 y T4 en rangos normales.^{9,17,18}

En el mundo la prevalencia de hipotiroidismo subclínico es de 1-10% el riesgo incrementa después de los 60 años de edad, y es más frecuente en el sexo femenino. 50-80% de las personas tienen positividad para anticuerpos antitiroideos. Pacientes en tratamiento para hipertiroidismo, historia de radiación, tiroiditis posparto y que padezca enfermedades autoinmunes, en especial diabetes mellitas tipo 1, tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad. (18) Usualmente es asintomático y se descubre en revisiones de rutina. La causa más común es la tiroiditis de Hashimoto (80%).⁹

C. Síndrome del enfermo eutiroideo.

Es una entidad, en la que se encuentran alteraciones en los niveles séricos de las hormonas tiroideas T3 y T4, en ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente. Las enfermedades no tiroideas agudas graves influyen sobre la producción y la acción de las hormonas tiroideas en múltiples niveles, incluido el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, y el transporte y metabolismo de hormonas tiroideas. La principal causa de estos cambios hormonales es la liberación de citocinas.¹⁹

Existen múltiples variantes de dicho síndrome, las más frecuentes son:

1. Síndrome de T3 baja.

Es el patrón hormonal más frecuente, hay reducción de los niveles de T3 total y T3 libre, con valores de TSH y T4 normales. La magnitud del descenso se correlaciona con la severidad de la enfermedad. La conversión de T4 en T3 por deiodación está alterada y se produce un aumento de T3 inversa. Se considera que este estado de T3 baja es un mecanismo de adaptación. La reducción de T3 es una forma de limitar el catabolismo en casos de inanición o enfermedad.

2. Síndrome de T3 y T4 bajas.

En algunos pacientes hay descenso importante de T3 y T4 total, algunos autores lo consideran de mal pronóstico. En los análisis de T4 libre generalmente esta se encuentra en parámetros normales. Generalmente se da en pacientes en Unidades de cuidados intensivos.

Las alteraciones en las pruebas de función tiroidea pueden ser diversas, y pueden encontrarse múltiples patrones de T3, y T4. El diagnóstico de síndrome del enfermo

eutiroideo es complicado. Se deben de tomar en cuenta las manifestaciones clínicas, los antecedentes de enfermedad tiroidea, evaluación de la gravedad de la enfermedad aguda, documentación de fármacos que podrían afectar la función tiroidea o los niveles de hormonas circulantes. Solo la resolución del patrón de laboratorio, posterior a la recuperación de la enfermedad aguda confirma el diagnóstico.^{1,19}

D. Hipertiroidismo primario.

Es la consecuencia de acción excesiva de las hormonas tiroideas. Las causas son: enfermedad toxica difusa, adenoma toxico, tiroiditis subaguda, tiroiditis linfocitica y variaciones de tiroiditis posparto, inducido por yodo, iatrogeno.

Los signos y síntomas son diversos, y están en relación con la duración, y gravedad de la enfermedad (magnitud del exceso hormonal). Algunos de los mas frecuentes son: Nerviosismo e irritabilidad, taquicardia, palpitaciones, intolerancia al calor, perdida de peso, diarrea, disnea, diaforesis, alteraciones mentales, alteraciones menstruales e infertilidad, cambios en la visión, fatiga, entre otras.

El diagnóstico se confirma al encontrar niveles sericos de TSH por debajo de rangos normales (<2U/ml).

Otras pruebas útiles son determinación de T4 libre, T4 y T3 total, las cuales invariablemente se encontraran elevadas.⁹

E. Hipertiroidismo subclínico.

Es caracterizado por niveles de TSH < de 0.1 U/ml con concentraciones sericas normales de T3 y T4 libre. Los bajos niveles de TSH son el resultado de la supresión por otras fuentes exógenas o endógenas de producción de hormonas.^{9,20}

Su importancia clínica esta relacionada con tres factores: progresión a hipertiroidismo manifiesto, efectos cardiacos y efectos músculo esqueléticos. El hipertiroidismo subclínico prolongado se ha asociado con disminución importante en la densidad ósea.⁹

El tratamiento dependerá de la causa, por lo que se recomienda realizar estudios como gamagrama tiroideo o USG tiroideo y determinación de anticuerpos anti tiroideos.

JUSTIFICACION

Se ha descrito en literatura que en pacientes con AR se pueden encontrar alteraciones en el perfil tiroideo. Así mismo la relación de AR con la presencia de anticuerpos antitiroideos. En la mayoría de ellos se ha considerado que los pacientes cursan con síndrome del enfermo eutiroideo, y que las pruebas analíticas utilizadas para determinar la concentración sanguínea de hormonas tiroideas no son sensibles en este tipo de pacientes.

En nuestra práctica diaria se ha observado a pacientes con AR en diversos estadios, que muestran alteraciones en la concentración de las hormonas tiroideas. Sin embargo se desconoce, la prevalencia de dichas anormalidades. Y más aun se ignora si estos pacientes cursan con enfermedad tiroidea clínica. Que amerite tratamiento específico.

Este estudio se realiza para detectar a estos pacientes y determinar si requieren de tratamiento antitiroideo o con hormonas tiroideas exógenas. Disminuyendo así la posibilidad de presentar complicaciones asociadas a la disfunción tiroidea.

OBJETIVO.

Determinar la frecuencia de enfermedad tiroidea, en pacientes con AR, tratados en la consulta externa de Reumatología del HR Gral. Ignacio Zaragoza.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal y descriptivo, en el que se incluyó a pacientes portadores de artritis reumatoide atendidos en el servicio de reumatología del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" I.S.S.S.T.E. en el periodo comprendido del 1 enero del 2004 al 31 de julio del 2005.

Se identificaron pacientes con diagnostico de artritis reumatoide, en la consulta externa de reumatología, a quienes se les realizo determinación de perfil tiroideo, que incluyo: hormona estimulante de tiroides (TSH), T4 total (TT4), T4 libre (FT4), T3 total (TT3), T3 libre (FT3), y captación de tiroxina (TU). Así como determinación de factor reumatoide (FR), velocidad de sedimentación globular (VSG), y proteína C reactiva (PCR). Todos los estudios se realizaron en el laboratorio central del Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza, en equipo: Immulite 1000, con técnica de quimioluminiscencia. Posteriormente se recabaron los resultados de laboratorio, y se anexaron a su expediente clínico.

Todos los pacientes que presentaron alteraciones en las pruebas de función tiroidea, fueron valorados por el servicio de endocrinología. Para lo cual se tomaron como parámetros normales los siguientes:

| | |
|-----|----------------|
| TSH | 0.4-5.2 U/ml |
| TT4 | 4.5-12.5 ug/dl |
| FT4 | 0.8-2.02 ng/ml |
| TT3 | 80-179 ng/dl |
| FT3 | 1.5-4.1 pg/ml |

Se inicio el tratamiento correspondiente en todos los pacientes en quien se identifico enfermedad tiroidea meritoria del mismo.

Los pacientes se incluyeron en el estudio de acuerdo a los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- ✓ Pacientes portadores de artritis reumatoide confirmada por los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología.
- ✓ Pacientes de ambos sexos.
- ✓ De 18 a 80 años de edad.
- ✓ Tener resultados de Perfil tiroideo.
- ✓ Ser derechohabiente del ISSSTE adscritos al HRG I. Zaragoza.
- ✓ llevar tratamiento en la consulta externa de Reumatología.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- ✓ No contar con perfil tiroideo.
- ✓ Haber sido sometido a ablación con I¹³¹.
- ✓ Antecedente de resección de glándula tiroides

RESULTADOS

En el estudio se captaron un total de 394 pacientes portadores de artritis reumatoide, de los cuales 145 (36.8%) fueron incluidos en el estudio. De los 239 pacientes restantes, 2 fueron excluidos por tener antecedentes de haber recibido I¹³¹ como tratamiento de hipertiroidismo, y 237 no se realizaron el perfil tiroideo.

De los 145 enfermos incluidos, el 6.9% (10 pacientes) fueron varones y el 93.1% (135 pacientes) fueron mujeres como se indica en la Tabla 1.

Tabla No. 1 Distribución Por Sexo.

| Sexo | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------|-------------------|-----------------------|
| Femenino | 135 | 93.1 |
| Masculino | 10 | 6.9 |
| Total | 145 | 100.0 |

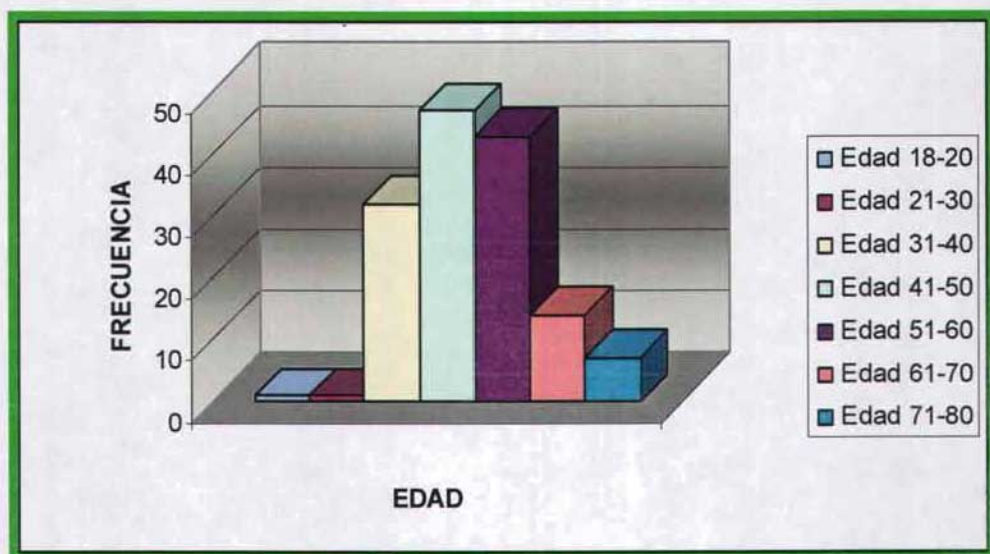
Fuente: Consulta externa de Reumatología.

En relación a la distribución de los pacientes por grupos de edad, se encontró el mayor número de pacientes en el rango de 41 a 50 años como se puede observar en la Tabla 2. (Grafica No V).

TABLA 2. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GRUPO DE EDAD

| EDAD (AÑOS) | FRECUENCIA | PORCENTAJE (%) |
|--------------------|-------------------|-----------------------|
| 18-20 | 1 | .7 |
| 21-30 | 1 | .7 |
| 31-40 | 32 | 22.1 |
| 41-50 | 47 | 32.4 |
| 51-60 | 43 | 29.7 |
| 61-70 | 14 | 9.7 |
| 71-80 | 7 | 4.8 |
| Total | 145 | 100.0 |

Fuente: Consulta externa Reumatología.



Grafica V. Distribución de pacientes por grupo de edad.

En relación a la frecuencia de enfermedad tiroidea en el grupo de estudio, hubo alteraciones en las pruebas de función tiroidea en 52 pacientes (35.8%) de los cuales, se encontró que no hubo ningún caso de hipertiroidismo manifiesto o subclínico, se realizó el diagnóstico de hipotiroidismo manifiesto en 12 pacientes (8.3%), hipotiroidismo subclínico en 14 pacientes (9.7%), síndrome de enfermo eutiroideo en 26 pacientes (17.9%), y 93 (64.1%) pacientes se encontraron eutiroideos. Tabla 5 (Figura VI).

Tabla 5. Prevalencia De Enfermedad Tiroidea.

| DIAGNOSTICO | FRECUENCIA | PORCENTAJE (%) |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|
| HIPOTIROIDISMO | 12 | 8.3 |
| HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO | 14 | 9.7 |
| SINDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO | 26 | 17.9 |
| PACIENTES EUTIROIDEOS | 93 | 64.1 |
| TOTAL | 145 | 100 |

Fuente: Consulta externa Reumatología

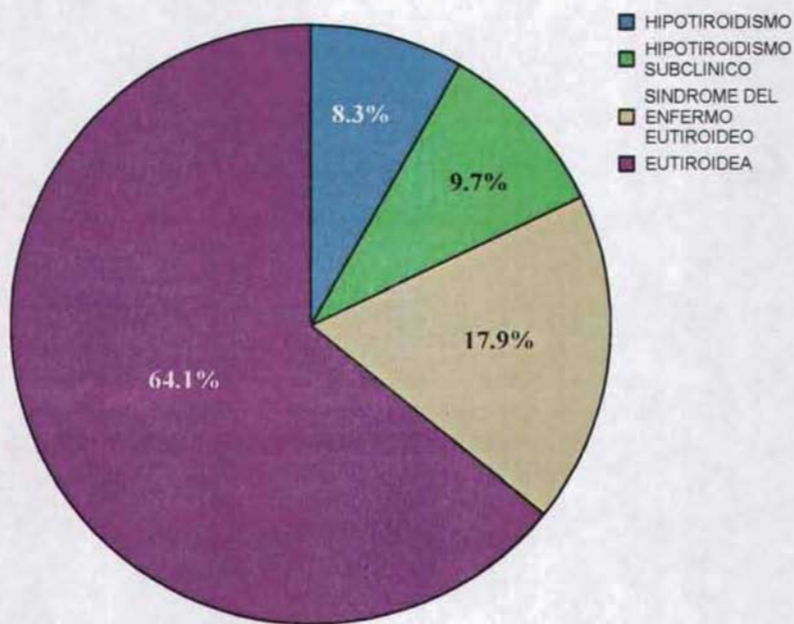


Figura VI. Prevalencia De Enfermedad Tiroidea

Solo un paciente masculino tuvo hipotiroidismo (10%), los otros 9 (90%) se encontraron eutiroideos. Tabla 6. De las 11 mujeres que encontraron con hipotiroidismo, 4 ya habían sido diagnosticadas con anterioridad, y se encontraban ya en tratamiento, sustitutivo.

Tabla 6. Prevalencia De Enfermedad Tiroidea Por Sexo.

| SEXO | DIAGNOSTICOS | | | | TOTAL |
|--------------|----------------|---------------------------|---------------------------------|-------------|------------|
| | Hipotiroidismo | Hipotiroidismo Subclínico | Síndrome Del Enfermo Eutiroideo | Eutiroideos | |
| Femenino | 11 | 14 | 26 | 84 | 135 |
| Masculino | 1 | 0 | 0 | 9 | 10 |
| TOTAL | 12 | 14 | 26 | 93 | 145 |

Fuente: Consulta externa Reumatología

Los pacientes con síndrome de enfermo eutiroideo (SEE), mostraron diferentes patrones en el perfil tiroideo. Siendo el hallazgo más frecuente elevación aislada de la fracción libre de T3. Tabla 7.

Tabla 7. Diferentes Patrones De Presentación Del SEE

| TIPO DE PATRÓN. | FRECUENCIA | PORCENTAJE (%) |
|-----------------------------|------------|----------------|
| Elevación De FT3 | 9 | 6.2 |
| Elevación De TT3 | 5 | 3.4 |
| Elevación De TT3 y FT3 | 8 | 5.5 |
| Elevación De TT4, TT3 y FT3 | 2 | 1.4 |
| TT4 Elevada | 1 | 0.7 |
| TT3 Baja | 1 | 0.7 |
| TOTAL | 26 | 17.9 |

La edad de los pacientes oscilo entre los 20 y 78 años, con una edad promedio de 49.4 años. Como se muestra en la tabla 3.

TABLA 3. Medidas de Tendencia Central

| Medida | Edad (Años) |
|---------------------|--------------------|
| Media | 49.3 |
| Desviación Estándar | 10.9 |

Fuente: Consulta externa Reumatología

El tiempo de evolución con artritis reumatoide vario de manera importante, el periodo mas corto de evolución fue de un año (8 pacientes), y la mayor evolución fue de 36 años (1 paciente). El tiempo promedio de evolución fue de 9.29 años. Como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Tiempo De Evolución Con Artritis Reumatoide

| Medida | Evolución (Años) |
|---------------------|-------------------------|
| Media | 9.29 |
| Desviación Estándar | 6.1 |

Fuente: Consulta externa Reumatología

De acuerdo a la distribución por grupos de edad, se observó que el hipotiroidismo es más frecuente en pacientes entre los 30 y 60 años de edad (91.6%), el hipotiroidismo subclínico incrementa en relación con la edad, el grupo de edad con mayor frecuencia es de 51-60 años, con 5 casos ((37%). Antes de los 30 años de edad no se observó ningún caso de hipotiroidismo manifiesto, ni subclínico. Tabla 8.

Tabla 8. Enfermedad tiroidea de acuerdo a grupos de edad.

| EDAD (AÑOS) | DIAGNOSTICOS | | | | TOTAL |
|--------------|----------------|---------------------------|---------------------------------|------------|------------|
| | HIPOTIROIDISMO | HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO | SINDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO | EUTIROIDEA | |
| 18-20 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 21-30 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 31-40 | 5 | 2 | 7 | 18 | 32 |
| 41-50 | 2 | 3 | 9 | 33 | 47 |
| 51-60 | 4 | 5 | 8 | 26 | 43 |
| 61-70 | 1 | 2 | 1 | 10 | 14 |
| 71-80 | 0 | 2 | 0 | 5 | 7 |
| TOTAL | 12 | 14 | 26 | 93 | 145 |

Fuente: Consulta externa Reumatología.

En los 26 pacientes en los que se identificó hipotiroidismo (12 con hipotiroidismo manifiesto y 14 con hipotiroidismo subclínico), se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina en dosis variables de 25 a 125mcg cada 24hr.

DISCUSIÓN.

En el ámbito reumatológico la Artritis Reumatoide constituye una de las principales entidades patológicas. En la consulta externa del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE esta enfermedad es la más frecuente tanto en consultas de primera vez como subsecuentes.

Predomina en la mujer en relación 2.5-3:1, esa es la razón de que de 145 pacientes incluidos en nuestro estudio únicamente 10 de ellos fueron del género masculino. En la bibliografía internacional se reporta su máxima incidencia entre los 40 y 60 años. En nuestro estudio encontramos resultados muy similares: el mayor número de pacientes lo encontramos en el rango de 41 a 50, seguido por el rango de 51 a 60 años (el 62% de nuestra población estudiada se encuentra entre 40-60 años de edad).

La artritis reumatoide es una enfermedad con afección predominantemente articular, pero en cualquier momento de su evolución pueden aparecer manifestaciones extraarticulares. Además se puede asociar con trastornos de la función tiroidea, siendo las alteraciones más frecuentes hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico.^{10,11} Con frecuencias que van del 2-3% para hipotiroidismo; y del 7-14% para hipotiroidismo subclínico. La prevalencia estimada para hipotiroidismo subclínico en la población general es de 1-10% (9,18). En nuestro estudio encontramos que hipotiroidismo en 12 pacientes, que representa el 8.3% de la muestra; el hipotiroidismo subclínico se diagnosticó en 14 pacientes (9.7%). Es evidente que en nuestra población la frecuencia de hipotiroidismo subclínico es similar a la documentada en reportes internacionales, sin embargo la frecuencia de hipotiroidismo manifiesto es mayor en nuestra población.

El hipotiroidismo subclínico se puede presentar a cualquier edad, pero el riesgo se incrementa después de los 60 años,⁹ en nuestra población encontramos que la frecuencia de hipotiroidismo se eleva en relación con la edad, pero su mayor frecuencia se encontró en el grupo de 51 a 60 años (35.7% de los casos de hipotiroidismo subclínico). En los reportes internacionales se ha documentado que el 80-85% de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto y subclínico, tienen positividad para anticuerpos antitiroideos, concluyendo que la etiología de estas entidades endocrinas es por tiroiditis autoinmunitaria. Nuestro estudio no incluyó el estudio etiológico de las enfermedades tiroideas, pues el objetivo principal fue conocer la frecuencia de las mismas, sin embargo es indispensable que se realice.

En la literatura internacional se han descrito alteraciones en las pruebas de función tiroidea, sin disfunción glandular; en especial elevación de TSH, y han concluido que el reactivo de laboratorio no es sensible para esta prueba, e incluso infieren que puede deberse a la presencia de factor reumatoide. En la población general se describe en especial el síndrome del enfermo eutiroideo, en pacientes con enfermedad aguda, con T3 baja o T3 y T4 baja. En nuestra población encontramos una alta frecuencia de pacientes con síndrome del enfermo eutiroideo, con un 17.9% de la población estudiada. Mostrando diversos patrones, pero predominando mas bien la elevación de FT3 y TT3 (en el 15% de la población estudiada), y solo se encontró TT3 baja en un solo paciente (0.7%), contrastando de manera importante con lo reportado a nivel internacional. es probable que estos patrones estén asociados al aumento en la concentración de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas que ocurre en padecimientos inflamatorios crónicos, como lo es la artritis reumatoide.

El hipotiroidismo manifiesto y en menor importancia el hipotiroidismo subclínico puede provocar una amplia sintomatología, e interfieren en el metabolismo óseo; por lo que es factible que el agregar el tratamiento con levotiroxina al tratamiento de base para la artritis reumatoide, las manifestaciones clínicas articulares disminuyan, y los pacientes tengan una mejor calidad de vida.

En este estudio no se evaluó el estado funcional de los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad tiroidea, pues no fue el objetivo del mismo. Por lo que se deberá realizar un estudio clínico, en el que se evalué la capacidad funcional de estos pacientes y se mida la utilidad clínica del tratamiento hormonal sustitutivo.

CONCLUSIONES

La enfermedad tiroidea esta asociada en una alta frecuencia a la artritis reumatoide. Pues más de la tercera parte de los pacientes estudiados presento alteración de las pruebas de función tiroidea, y al 18% de la población estudiada, se le diagnostico hipotiroidismo manifiesto o subclínico, que fue meritorio de tratamiento hormonal sustitutivo.

Es necesario complementar el estudio diagnostico en los pacientes identificados con hipotiroidismo manifiesto y subclínico.

Es importante que a los pacientes con Artritis Reumatoide se les realice perfil tiroideo, para identificar de manera temprana a pacientes con enfermedad tiroidea y brindar su tratamiento oportuno. Evitando así potenciales complicaciones.

BIBLIOGRAFIA.

1. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JI. Arthritis Reumatoide. Principios De Medicina Interna 2005;2:2166-2175
2. Arnett FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria For The Classification Of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
3. Lee DM., Weinblatt ME. Rheumatoid Arthritis. Lancet 2001 Sep;358: 903-911.
4. Dedhia HH, DiBartolomeo A. Rheumatoid Arthritis. Crit Care Clin. 2002 Oct;18(4):841-54 .
5. Smith JB, Haynes K. Rheumatoid Arthritis-A Molecular Understanding; Ann Intern Med 2002 Jun;136(12):908-922.
6. Panayi GS, Corrigan VM, Pitzalis C. Pathogenesis Of Rheumatoid Arthritis. The Role Of T Cells And Other Cells. Rheum Dis Clin North Am. 2001 May;27(2):317-34.
7. Panayi GS. B Cells: A Fundamental Role In The Pathogenesis Of Rheumatoid Arthritis?. Rheumatol 2005 may;suppl 2:113-117.
8. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine Pathways And Joint Inflammation In Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2001 Mar;344(12):907-916.
9. Bassin JH, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines For Clinical Practice For The Evaluation And Treatment Of Hyperthyroidism And Hypothyroidism. Endocr Pract. 2002 Nov;8(6):452-459.
10. Al-Awadhi AM, Olusi SO, Al-Zaid NS. Prevalence Of Hypothyroidism Among Arabs With Rheumatoid Arthritis. Rheumatol. 1999;38(5):472-3.

11. Chan AT, Al-Saffar Z. Bucknall RC. Thyroid Disease In Systemic Lupus Erythematosus And Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2001;40(3):353-4.
12. Ruggeri RM. Galletti M, et al. Thyroid Hormone Autoantibodies In Primary Sjogren Syndrome And Rheumatoid Arthritis Are More Prevalent Than In Autoimmune Thyroid Disease, Becoming Progressively More Frequent In These Diseases. *J Endocrinol Invest*. 2002 Jul-Aug;25(7):447-454.
13. Norden AG. Jackson RA. Misleading Results From Immunoassays Of Serum Free Thyroxine In The Presence Of Rheumatoid Factor. *Clin Chem* 1997;43(6):957-62.
14. Zenovko EI. Pavlov BA. Hypothalamo-Pituitary-Thyroid System In Patients With Rheumatoid Arthritis. *Terap Ark*. 1998; 70(1):49-52.
15. Kasono K, Hikino H, Fujino. Cross-Reactive Mechanism For The False Elevation Of Free Triiodothyronine In The Patients Treated With Diclofenac. *Endocr J*. 2001;48(6):717-22.
16. Allanore Y. Bremont C. Transient Hyperthyroidism In A Patient With Rheumatoid Arthritis Treated By Etanercept. *Clin & Exp Rheumatol*. 2001;19(3):356-7,
17. Surks MI et al. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA* 2004 Jan;291(2):228-238.
18. Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. *N Eng J Med* 2001 Jul;345(4):260-265.
19. Langton JE, Brent GA. Nonthyroidal Illness Syndrome: Evaluation Of Thyroid Function In Sick Patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002 Mar;31(1):159-172.
20. Toft AD. Subclinical Hypertyroidism. *N Engl J Med* 2001 Ago;345(7):512-516.