

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

**“DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DEL
NEUTRÓFILO (ANCA) EN PACIENTES CON PATOLOGÍA TIROIDEA QUE
ASISTEN A LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN
DE DIOS”**

Jose Víctor Corado

Ericka Julieta Morales Hernández

QUÍMICOS BIÓLOGOS

Guatemala, Marzo de 2011

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

**“DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DEL
NEUTRÓFILO (ANCA) EN PACIENTES CON PATOLOGÍA TIROIDEA QUE
ASISTEN A LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN
DE DIOS”**

Presentado por:

Jose Víctor Corado

Ericka Julieta Morales Hernández

Para optar al título de:

QUÍMICOS BIÓLOGOS

Guatemala, febrero de 2011

JUNTA DIRECTIVA

Óscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Andrea Alejandra Alvarado Álvarez	Vocal IV
Br. Aníbal Rodrigo Sevillanos Cambronero	Vocal V

A Dios (Divino niño), por darme la salud y la vida para llegar hasta este momento, por escuchar siempre mis oraciones.

A mis ángeles de la guarda, Josefina Alvarado (†), Delfina Alvarado (†), Pedro Morales (†), por estar presentes siempre y haber sido un gran ejemplo en mi vida.

A mis padres, Julieta de Morales y Manuel Morales, por ser la fuente de amor y perseverancia, a quienes les debo todo lo que soy y por ser los principales motores de mi vida. Los amo mucho y son los mejores padres que Dios me ha podido dar.

A mi abuelita, Rosaura de Morales por su cariño y por estar siempre pendiente de mi.

A mi hermano, Manuel Alejandro Morales por su amistad, cariño y sobre todo por ser un ejemplo a seguir.

A mi esposo, Antonio Morabito por su amor y por siempre darme ánimos para seguir adelante.

A mi hija, María Isabel por ser la principal razón de seguir adelante y que esto sea un ejemplo para ti también.

A mis amigas, Carmen, Laura, Paola y Jenny por ser personas claves con quienes comparto los buenos y malos momentos, quienes me han dado el apoyo y las palabras para cada ocasión.

A mis compañeros, por su amistad y afecto en especial a Víctor y Maylena.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, en especial a Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por brindarme las herramientas para mi formación profesional.

Guatemala, octubre de 2010

INDICE

	página
1. Ámbito de la Investigación	1
2. Resumen	2
3. Antecedentes	
3.1 Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)	3
3.2 Patogenia de ANCA en las vasculitis asociadas a ANCA	5
3.3 Vasculitis asociadas a ANCA	6
3.4 Glándula tiroides	10
3.5 Relación patología tiroidea, ANCA y vasculitis	16

4. Justificación	19
5. Objetivos	20
6. Hipótesis	21
7. Materiales y Métodos	22
9. Resultados	28
10. Discusión de Resultados	32
11. Conclusiones	36
12. Recomendaciones	37
13. Referencias Bibliográficas	38
14. Anexos	42

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Determinación de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) en pacientes con patología tiroidea que asisten a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios

José Víctor Corado
Ericka Julieta Morales Hernández

QUÍMICO BIÓLOGO

Guatemala, Febrero de 2011

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Determinación de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) en pacientes con patología tiroidea que asisten a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios

INFORME DE SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN

Presentado por
José Victor Corado
Ericka Julieta Morales Hernández

PARA OPTAR AL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO

Guatemala, Febrero de 2011

Br. José Víctor Corado
Autor

Br. Ericka Morales
Autora

Licda. Margarita Paz, M.A.
Asesora

Licda. Karla Lange
Revisora

MSc. Vivian Matta Ríos de García
Directora

Oscar Cobar Pinto PHd
Decano

1. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

Las vasculitis se caracterizan por inflamación de los vasos sanguíneos, a la que se puede asociar necrosis de la pared vascular. En los últimos años los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) han proporcionado un importante indicador diagnóstico siendo específicos para vasculitis sistémicas.

Los ANCA de patrón citoplasmático han sido descritos en pacientes con granulomatosis de Wegener, mientras que los de patrón perinuclear son menos específicos, siendo positivos en poliarteritis nodosa (PAN) y vasculitis secundarias a drogas, entre otras (1,2).

Existen pocos reportes en la literatura de las vasculitis ANCA positivo en pacientes con patología tiroidea, secundaria a medicamentos tiroideos. Se ha demostrado la presencia de medicamentos tiroideos dentro de acúmulos de neutrófilos y unido a la mieloperoxidasa. La unión altera la configuración de la mieloperoxidasa y puede promover la formación de ANCA en personas susceptibles y por ende una vasculitis ANCA positivo.

Por lo anterior el presente trabajo pretendió determinar la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en pacientes con patología tiroidea, ya que la importancia en la detección e identificación de los ANCA radica en la implicación clínica que estos pueden tener en el desarrollo del trastorno autoinmune, que se caracteriza por una evolución rápida y con gran compromiso renal y pulmonar (3,4).

La investigación se llevó a cabo en pacientes de la consulta externa del Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD), las muestras se procesaron en el área de Inmunología del mismo.

La investigación formó parte de la Unidad de Hematología e Inmunología del Laboratorio Clínico del HGSJDD y del departamento de Citohistología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

2. RESUMEN

Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) han sido descritos como autoanticuerpos presentes en diversas enfermedades autoinmunes. Estos anticuerpos son una herramienta básica en el estudio de un subgrupo de enfermedades autoinmunes de afectación vascular, las vasculitis y existen dos patrones fundamentales: el perinuclear p-ANCA (MPO), que son anticuerpos dirigidos contra la mieloperoxidas citoplasmática, y el citoplasmático c-ANCA (PR-3) específicos contra la proteinasa.

Con el propósito de determinar la positividad de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) tanto para p-ANCA(MPO) como para c-ANCA (PR-3), se determinó la presencia de estos anticuerpos en 24 pacientes, que asistieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios durante los meses de septiembre a diciembre de 2009. Los criterios de inclusión fueron: pacientes hipertiroideos, bajo tratamiento antitiroideo mínimo de doce meses, al mismo tiempo que estos mismos tuvieran solicitud de laboratorio con pruebas tiroideas. Previamente a la toma de muestra de sangre fue obtenido el consentimiento informado de su participación en esta investigación; luego se realizó una entrevista para recopilar datos como: edad, género y otras manifestaciones clínicas relacionadas con las vasculitis. Los resultados obtenidos fueron almacenados en una hoja electrónica del programa Excel para ser analizados posteriormente.

A todas las muestras (n=24), se les realizaron pruebas tiroideas, seguidamente p-ANCA (MPO) y c-ANCA (PR-3) en el método ELIA automatizado. Se encontró que en los 24 pacientes incluidos en el estudio, el tratamiento utilizado para su condición tiroidea fue el metimazol. Con relación al tiempo de estar bajo tratamiento antitiroideo una frecuencia de 5 (20.83 por ciento) tenía 14 meses de estar bajo tratamiento. En cuanto a las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con más frecuencia fueron: cefalea 19 (79.16 por ciento), apatía 15 (62.5 por ciento) artralgias 14 (58.33 por ciento) y mialgias 14 (58.33 por ciento). En lo que respecta al género la frecuencia fue de 23 (95.83 por ciento) femenino y el rango de edad con mayor frecuencia fue el de 61–70 años con 7 (29.16 por ciento). Ningún paciente presentó anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

3. ANTECEDENTES

2.1 Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)

Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) han sido descritos como autoanticuerpos presentes en diversas enfermedades autoinmunes. Estos anticuerpos son una herramienta básica en el estudio de un subgrupo de enfermedades autoinmunes de afectación vascular, las vasculitis de vasos pequeños asociadas a ANCA. En ellas se ha incluido la granulomatosis de Wegener (GW), la poliarteritis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg-Strauss (CH-ST) (5).

Los ANCA son autoanticuerpos dirigidos contra estructuras propias y presentes en el suero de determinados pacientes. En la actualidad, se han descrito como mínimo seis autoantígenos diana. Todos ellos son proteínas que usualmente no generan respuestas inmunológicas, pero que en ciertas condiciones podrían llegar a ser reconocidos como estructuras extrañas contra las cuales se pueda desarrollar una respuesta inmune. Ellas son enzimas con estructura homóloga y muy conservada. Se localizan en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares, siendo las más importantes las enzimas proteínasa-3 (PR-3) y la mieloperoxidasa (MPO) (5).

La PR-3, también llamada p29 o mieloblastina, es una molécula de un peso molecular aproximado de 29 kD. Posee una actividad enzimática hacia la elastina, la fibronectina y otras proteínas de la membrana basal como el colágeno tipo IV y la laminina. También está descrita su capacidad para convertir la interleucina-8 (IL-8), una citocina con capacidad quimioatrayente de leucocitos polimorfonucleares, a una forma quimiotácticamente más potente, y de romper la proteína hsp28 (5,6).

La MPO es una glicoproteína tetramérica, constituida por 4 subunidades formando 2 homodímeros. Cada uno de ellos contiene una subunidad α (pesada) de aproximadamente 59 kDa y una subunidad β (ligera) de aproximadamente 14 kDa. El peso molecular de la enzima se estima entre 130-150 kDa. Las subunidades pesadas se unen a través de un enlace bisulfuro simple y a cada una de ellas se le une covalentemente un grupo prostético hemo. Estas subunidades son las únicas glicosiladas y contienen entre 2- 4 % de carbohidratos. Se reporta que esta proteína es fuertemente catiónica con un punto isoeléctrico mayor de 10 y su pH óptimo es de 5 (7).

Diversos autores describieron estas proteínas como los antígenos diana de los ANCA en las dos principales vasculitis asociadas a ANCA que se conocen hasta ahora. Aquellas personas que sufren de GW poseen niveles elevados de ANCA anti-PR3. Por otro lado, los que sufren de PAM suelen presentar niveles séricos de ANCA anti-MPO anormalmente altos.

Sin embargo, últimamente se ha descubierto la existencia de ANCA con especificidad hacia otros antígenos presentes en el suero de pacientes con vasculitis. Estos antígenos son también enzimas azurófilas como la azurocidina, la catepsina G, la elastasa o la proteína inductora de la permeabilidad bacteriana (IPB) (8,9).

2.1.2 Utilidad Clínica de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo:

Han sido descritas múltiples aplicaciones en la determinación de los ANCA como:

- Diagnóstico y monitoreo de las siguientes enfermedades: granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica y glomerulonefritis crescéntica necrotizante.
- Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Wegener de otras vasculitis: ANCA es generalmente positivo, apareciendo un patrón citoplasmático que tiene especificidad para la PR-3. Mientras que en la poliarteritis microscópica, glomerulonefritis idiopática progresiva, glomerulonefritis pauciinmune y el Síndrome de Churg-Strauss aparece un patrón citoplasmático que tiene mayor especificidad para la MPO.
- Diagnóstico y recidiva de poliarteritis microscópica: ANCA es generalmente positivo con manifestaciones de patrón perinuclear y especificidad antigénica para la mieloperoxidasa de los neutrófilos (MPO), también se han observado patrones citoplásmaticos con especificidad para la PR-3.
- Diagnóstico de glomerulonefritis crescéntica necrotizante: ANCA es generalmente positivo, apareciendo un patrón citoplasmático que tiene especificidad para la PR-3.
- Diagnóstico diferencial entre colitis ulcerosa, colangitis esclerosante y enfermedad de Crohn: los ANCA se encuentran en la colitis ulcerosa y en la colangitis esclerosante. La alta prevalencia en estas enfermedades permite diferenciarlas de la enfermedad de Crohn en la cual no se encuentran estos anticuerpos (1-2,5,10).

2.2 Patogenia de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en las vasculitis asociadas a ANCA

Aunque los ANCA son una herramienta básica en el diagnóstico de las vasculitis asociadas a ANCA, su papel preciso aún está por ser esclarecido. Hasta el momento, la investigación se ha dirigido al estudio del efecto del ANCA en la estimulación del leucocito polimorfonuclear, aunque es reconocido su papel en la activación de otras poblaciones celulares como monocitos y células endoteliales (8).

La célula endotelial no es un elemento pasivo sino una célula muy activa dentro del contexto del fenómeno inflamatorio propio de las vasculitis asociadas a ANCA. Su actividad radica en la liberación de citocinas capaces de atraer células implicadas en la respuesta inmune como macrófagos vía el factor quimioattractante de macrófagos (MCP-1) o leucocitos polimorfonucleares (vía IL-8). Así mismo es capaz de responder a la presencia de citocinas séricas en el medio expresando moléculas de adhesión en su superficie celular, favoreciendo la infiltración leucocitaria (8).

Finalmente, parece posible que la célula endotelial pueda activarse en respuesta a la acción de los ANCA. Existen datos preliminares que demuestran que el ANCA con especificidad PR-3 es capaz de inducir la sobreexpresión de moléculas de adhesión (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1) en el ámbito de la célula endotelial. La diana que reconocen estos ANCA en la superficie endotelial, así como el mecanismo por el cual induce la expresión de estas moléculas de adhesión, es hasta ahora desconocido. Algunos autores postulan que el ANCA no reconoce la presencia de PR-3 en la superficie de la célula, que en situaciones de previa activación por citocinas pasaría del citoplasma a la superficie de la célula ya sea a la membrana o a la matriz extracelular. En cambio, otros autores han negado la existencia de PR-3 en la célula endotelial invalidando esta vía de reconocimiento. Estos autores postulan que la presencia de niveles séricos elevados de PR-3 pueden llegar a favorecer la adhesión pasiva del antígeno circulante a la superficie del endotelio, llevando a la aparición de una diana diversa en el endotelio. Independientemente del mecanismo de interacción entre ANCA y célula endotelial parece claro que los ANCA anti-PR3 reconocen la célula endotelial *in vitro*. En definitiva, la implicación del endotelio en la patogenia de las vasculitis podría ser estar relacionada con:

- Expresión de citocinas pro-inflamatorias y quimioatrayentes de células implicadas en la respuesta inmune.
- Expresión en superficie de moléculas de adhesión en respuesta a la existencia de citocinas pro-inflamatorias en el torrente sanguíneo.
- Expresión en superficie de moléculas de adhesión en respuesta a la unión de los ANCA (6,8).

Estos estudios se han realizado mayoritariamente en sueros de pacientes con GW y ANCA con especificidad PR-3. Se desconoce si los ANCA con especificidad MPO u otros ANCA con especificidad contra otros antígenos del gránulo azurófilo del leucocito polimorfonuclear soportan esta capacidad de reconocimiento de antígenos de la superficie del endotelio y dónde se localizan estos antígenos (en la membrana o en la matriz extracelular).

También se desconoce si los ANCA de pacientes con enfermedad inactiva o sin vasculitis mantienen esta capacidad de interacción con el endotelio (5-6,11).

En resumen el ANCA puede actuar amplificando la estimulación leucocitaria producida por un desencadenante no caracterizado. Algunas observaciones permiten sugerir que estos mismos anticuerpos serían capaces de activar la célula endotelial para la expresión de moléculas de adhesión ligandos de otras que expresaría el leucocito polimorfonuclear.

Esto contribuiría a sustentar el papel de este anticuerpo no sólo como marcador sino también como factor patogenético y contribuiría a tener una base de conocimiento para la búsqueda de estrategias de tratamiento más precisas que las actualmente utilizadas basadas en la manipulación de interacciones ANCA-endotelio o en la sustracción de los ANCA del suero mediante plasmaféresis o inmunoadsorción (8-9).

2.3 Vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)

Las vasculitis sistémicas constituyen un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos y con muy diversas formas de expresión. Su incidencia se calcula en más de 25 casos por millón de habitantes y su evolución espontánea es fatal.

Los tratamientos actuales con fármacos inmunosupresores consiguen el control de la enfermedad en el 90% de los casos pero a expensas de una reducción en la calidad de vida del paciente (12).

2.3.1 Clasificación y clínica de las vasculitis

Hasta la fecha han existido diversos intentos de clasificación de las vasculitis. Un grupo de clínicos y patólogos de diversos países redactaron una clasificación de consenso sobre las vasculitis. Para ello se basaron en criterios anatómicos intentando clasificar las vasculitis según el tamaño del vaso afectado (Anexo 1) (8,13).

2.3.2 Vasculitis de vasos pequeños asociadas a los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)

Dentro del grupo de las vasculitis existe un importante grupo de enfermedades de afectación no exclusivamente renal que se caracteriza por necrosis glomerular segmentaria y focal, proliferación de células epiteliales en forma de semilunas o crescéntica e infiltración de células inflamatorias periféricas, fundamentalmente neutrófilos polimorfonucleares. Destacan entre ellas la granulomatosis de Wegener y la poliarteritis microscópica. Estas entidades cursan con la presencia en el suero de ANCA (13).

2.3.2.1 La granulomatosis de Wegener (GW)

Consiste en una inflamación granulomatosa que afecta al sistema respiratorio y en una vasculitis necrotizante que afecta a las arterias, arteriolas, vénulas y capilares, incluido el capilar glomerular. Existen dos formas de expresión de esta enfermedad. La forma difusa o clásica, que afecta a las vías respiratorias altas, pulmones y riñones, aparece con fiebre. La forma localizada, en cambio, presenta lesiones en las vías respiratorias altas y/o pulmones, pero sin evidencia de vasculitis sistémica (12).

La histología de las lesiones granulomatosas presentes en las vías respiratorias se caracteriza por un exudado inflamatorio con predominio de leucocitos polimorfonucleares, vasculitis necrotizante y con granuloma con células gigantes y epitelioides (12).

Esta enfermedad es poco común en el franja del sur de Europa, siendo en los países escandinavos donde su diagnóstico es más frecuente. Se observa principalmente en la vejez y es rara en los niños. Es predominante en varones (12).

En latinoamérica se presentan 3 casos por 100,000 habitantes, y una mortalidad 0.8 por millón , siendo más común en hombres y en la raza caucásica. Es más frecuente entre la cuarta y quinta década de la vida, con rangos de edad entre los 5 los 91 años. El 85 % de los casos están por arriba de los 19 años (15).

En el momento del inicio de la enfermedad más de la mitad de los pacientes tienen función renal normal o presentan una insuficiencia renal moderada. Sin embargo, si el diagnóstico se retrasa más de la mitad de los pacientes pueden llegar a presentar una insuficiencia renal entre moderada y grave, y una cuarta parte de ellos llegarán a necesitar diálisis. Por ello, es muy importante realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad (12).

La determinación de ANCA es prácticamente siempre positiva en la forma difusa de la enfermedad, con patrón citoplasmático y especificidad antigénica para la proteinasa-3 (PR-3). En la forma localizada, la determinación de ANCA no siempre es positiva (12).

2.3.2.2 La poliarteritis microscópica (PAM)

Consiste en una vasculitis de tipo necrotizante. Debe su nombre a que afecta a capilares y vénulas además de arteriolas y a arterias de pequeño calibre. Se la ha denominado con el nombre de poliarteritis nodosa o periarteritis nodosa. Se presenta generalmente en la edad avanzada, pero puede presentarse en la edad media de la vida. Es muy rara en niños y afecta más a varones que a mujeres. En el inicio de la enfermedad la mayoría de pacientes presentan síntomas constitucionales, estando muy afectados la piel y los pulmones, pero no los riñones. La afectación renal suele aparecer en una fase posterior en todos los pacientes con PAM. En la clínica renal de la enfermedad predomina la hematuria con la proteinuria. Al igual que en el caso mencionado de GW la función renal de estos pacientes está determinada por el tiempo que se tarda en realizar el correcto diagnóstico, afectándose cada vez más la función de los riñones desde el inicio de los síntomas (16).

La determinación de ANCA es prácticamente siempre positiva, con manifestación perinuclear y especificidad antigénica para la mieloperoxidasa (MPO), pero también se han observado patrones citoplasmáticos con especificidad para la PR-3 (12).

2.3.2.3 El síndrome de Churg-Strauss (CH-ST)

Es una inflamación granulomatosa rica en leucocitos eosinófilos que afecta a las vías respiratorias. Es una vasculitis de tipo necrotizante que se asocia a asma y eosinofilia.

Esta enfermedad es aún más rara; no hay datos epidemiológicos amplios disponibles y solamente una pequeña parte de los pacientes que la sufren llegan a desarrollar una enfermedad renal. Es predominante en la edad media de la vida y más común en varones que en mujeres. Ésta comienza típicamente entre las edades de 15 y 69 años, siendo los 38 años la media de edad para el establecimiento de la vasculitis (10,13).

En el CH-ST siempre queda afectado el sistema respiratorio, manifestándose en forma de asma y eosinofilia. La afectación de las vías respiratorias altas es frecuente, y junto con los síntomas propiamente pulmonares, puede preceder en varios años a los síntomas de vasculitis (13).

La determinación de ANCA da resultados positivos hasta en un 75% de los casos, generalmente con manifestación perinuclear y especificidad para la MPO (13).

2.3.2.4 Otras enfermedades asociadas a ANCA

Se ha descrito ANCA anti-lactoferrina en un porcentaje importante de pacientes con artritis reumatoide que cursan con fenómenos de vasculitis sistémica. También existe una correlación significativa entre ANCA y colitis ulcerosas. Finalmente, hay descritos casos de ANCA atípicos en la enfermedad hepática autoinmune, en algunas infecciones y en neoplasias, entre otras enfermedades (12-13).

2.4 Glándula Tiroides

2.4.1 Embriología y Anatomía

La glándula tiroides se desarrolla precozmente en la vida embriológica. En los seres humanos, se cree que la glándula madura deriva de dos regiones distintas de la faringe endodérmica. El primordio medial aparece en la línea media del suelo faríngeo anterior alrededor de las semanas 3-4 del desarrollo fetal. Se cree que las caras laterales se desarrollan a partir del último cuerpo branquial (derivados de los complejos faríngeos cuarto al quinto) en la semana 5 y que se fusionan a nivel bilateral con la glándula tiroides medial en las semanas 8-9, produciendo la forma bilobulada definitiva (17).

Estrechamente asociado con el corazón en desarrollo, la tiroides comienza a descender desde su lugar de origen, el agujero ciego en la base de la lengua, hasta su localización final anterior a la tráquea. Durante este descenso, la glándula tiroides está unida a la base de la lengua por un tallo denominado conducto tirogloso, que se elonga con rapidez, después se fragmenta y habitualmente degenera (17).

En el adulto, la glándula tiroides pesa alrededor de 20g, y cada uno de los lóbulos, derecho e izquierdo, mide 4x2x2 cm (17).

2.4.2 Fisiología tiroidea

La función primaria de la glándula tiroides es la síntesis y liberación, mediada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH), de dos hormonas, la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4), que controlan las funciones metabólicas en todo el cuerpo. La secreción hipofisaria de TSH está regulada a su vez por la liberación hipotalámica de hormona liberadora de la tiroides (TRH) (17).

La síntesis de la hormona tiroidea se produce en seis pasos. El primero implica la captación de yoduro, que se extrae de forma activa del plasma y se concentra en las células foliculares. El segundo paso consiste en la oxidación del yoduro, que se oxida por la acción de la peroxidasa tiroidea en presencia de peróxido de hidrógeno a una forma químicamente reactiva (17).

Los pasos 3 y 4 se denominan organificación del yoduro en hormonas tiroideas. En el paso 3, los residuos de tirosina en las moléculas de tiroglobulina almacenadas dentro de los folículos son yodados hasta formar monoyodotirosina y diyodotirosina. En el paso 4, se forma T3 debido a la unión de monoyodotirosina y la diyodotirosina, y T4 por la unión de dos moléculas de diyodotirosina. El paso 5 implica la liberación de las hormonas tiroideas bajo control de la TSH. La liberación de T3 y T4 a partir de la tiroglobulina se produce por la endocitosis y proteólisis de la tiroglobulina dentro de la célula folicular. Las microvellosidades se extienden desde la superficie apical de las células foliculares y encierran pequeños fragmentos de vesículas rodeadas de membrana formadoras de coloide. Cuando estas vesículas se fusionan con los lisosomas, se convierten en fagolisosomas, que migran a la superficie basal de las células foliculares. Durante este paso, las proteasas y peptidasas lisosomales liberan T3 y T4 que pasan a los capilares. De forma simultánea, se produce la desyodación de la monoyodotirosina y la diyodotirosina libres para el aprovechamiento y reciclado del yodo dentro de la tiroides. En la circulación, varias proteínas transportan a las hormonas tiroideas: la globulina ligadora de tiroxina transporta alrededor del 70% de la T3 y T4, la preglobulina ligadora de la tiroxina transporta el 20-30% de la T4 y el 5% de la T3 y la albúmina transporta casi todas las demás hormonas. La forma activa de cada hormona es la forma libre; la T4 libre y la T3 libre representan el 0.03% y el 0.3%, respectivamente (17).

2.4.3 Síndromes clínicos asociados con la enfermedad tiroidea: tirotoxicosis e hipotiroidismo

2.4.3.1 Tirotoxicosis

La tirotoxicosis es un trastorno tiroideo con múltiples causas, y que aparece cuando aumentan las concentraciones circulantes de T4 y T3. El hipertiroidismo es una hiperfunción tiroidea sostenida, con aumento de la biosíntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Aunque muchas de las personas que acuden por tirotoxicosis clínica son hipertiroideas, la inflamación de la tiroides o la administración exógena de hormonas pueden producir síntomas similares. La tirotoxicosis se manifiesta por una amplia variedad de síntomas, con diferente gravedad relativa. (ver Anexo 2) (17).

En la exploración física se aprecian múltiples hallazgos. La piel está caliente, lisa, húmeda y enrojecida, lo que es un reflejo de la vasodilatación periférica y del aumento de la

pérdida de calor debido al estado circulatorio hiperdinámico. Los pacientes suelen ser hiperactivos y muestran hiperreflexia. Las manifestaciones cardíacas son frecuentes y pueden presentarse precozmente en la evolución de la enfermedad. Pueden observarse taquicardia, palpitaciones, cardiomegalia o arritmias. Los pacientes pueden tener la mirada fija, con retracción del párpado superior y una falta de cobertura palpebral en la mirada hacia abajo lenta. En la enfermedad de Graves, el globo puede protruir, situación denominada proptosis, debido a alteraciones inmunoinflamatorias en los tejidos retroorbitarios (17).

La tirotoxicosis asociada con el hipertiroidismo suele estar causada por la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico o el adenoma tóxico. En ocasiones se debe a un adenoma hipofisario secretor de TSH, un carcinoma tiroideo hiperfuncionante o un tumor trofoblástico estimulante de la tiroides. La tirotoxicosis no asociada con hipertiroidismo (baja captación del yodo radioactivo) puede reflejar la liberación de hormonas tiroideas preformadas durante las enfermedades inflamatorias de la tiroides (tiroiditis subaguda o silente), la administración exógena de hormonas o la procedente de tejido tiroideo ectópico (17).

Las manifestaciones de la tirotoxicosis están determinadas más por la edad del paciente y por la presencia de enfermedades coexistentes, que por la gravedad bioquímica. Los pacientes más jóvenes suelen presentar ansiedad e hiperactividad, mientras que los mayores sufren trastornos cardiovasculares. Los ancianos pueden presentar síntomas cardíacos con solo un hipertiroidismo leve o subclínico (concentraciones séricas normales de T3 y T4 libres y total con concentraciones séricas disminuidas de TSH) (17).

2.4.3.1.1. Diagnóstico:

El diagnóstico del hipertiroidismo es sencillo, pero se requiere de la sospecha clínica. Algunos casos, inicialmente pueden ser confundidos con ansiedad o neurosis. No obstante, la historia clínica y el examen físico pueden revelar algunos signos y síntomas de la enfermedad, que son confirmados por laboratorio (18-19).

En el hipertiroidismo, los niveles de TSH son menores del rango normal (a menudo indetectables), por lo general, están aumentadas T3, T4, y tiroxina libre del suero. Algunas veces el valor de T4 puede ser normal, pero estar aumentado el de T3, pero una valoración de TSH sensible confiable es la mejor prueba de tirotoxicosis (20).

Otros estudios pueden ser necesarios para determinar la causa del hipertiroidismo, o como parte de la evaluación de la enfermedad: ultrasonido de tiroides, gammagrafía, por ejemplo, así como también la determinación de inmunoglobulina estimuladores de la tiroides y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina (18-19).

En personas que reciben levotiroxina sódica (hormona tiroidea) por hipotiroidismo, bocio o nódulos tiroideos, es relativamente frecuente encontrar hipertiroidismo por sobredosificación, por lo que la dosis de la hormona tiroidea debe ser calculada y regulada en forma muy exacta para cada persona (18-19).

2.4.3.1.2. Tratamiento:

En cuanto al tratamiento del hipertiroidismo, va a depender del empleo de medicamentos antitiroideos, yodo radioactivo o cirugía (21).

Entre los fármacos antitiroideos se encuentran las tionamidas, entre las que se dispone de tres fármacos principales: propiltiouracilo (PTU), carbimazol y metimazol o metilmercaptoimidazol (MMI), proveniente éste último de una transformación del anterior. (ver Anexo 3). Estos inhiben la síntesis hormonal tiroidea (reacciones de organificación y acoplamiento), y dentro de ellos el PTU bloquea, así mismo, la desyodación periférica de T4. Además, estos fármacos parecen presentar una cierta acción inmunosupresora, no totalmente confirmada. El PTU tiene una semivida de 1-2 h, y la dosis terapéutica inicial es de 300 mg/día, repartida en tres tomas. El MMI, con una semivida de 4-6 h, se administra a una dosis inicial de 20-30 mg/día, en una o varias tomas (su uso en una sola dosis mejora el cumplimiento terapéutico). A las 4-6 semanas de establecido el tratamiento con MMI, se suele observar una mejoría de los datos hormonales. Se controlará al paciente periódicamente (cada 3-6 meses) y se recomendará un descenso paulatino de la dosis de forma paralela a la disminución de los valores hormonales. La duración media del tratamiento suele oscilar entre 24-36 semana. El control hormonal se realiza mediante la determinación de T4 libre y TSH, si bien hemos de recordar que los valores de TSH pueden tardar en normalizarse a pesar de haberse controlado el hipertiroidismo y que la hiperfunción tiroidea puede persistir ante valores normales o bajos de T4 libre, debido a la existencia simultánea de T3 elevada (tirotoxicosis) (21).

Como factores predictivos de una mala respuesta terapéutica a los fármacos tiroideos son la presencia de bocio y cifras hormonales elevadas. Es frecuente el número de recidivas, que surgen especialmente a los 3-6 meses de la finalización del tratamiento, y alcanzan una tasa máxima del 50% a los 5 años (21).

2.4.3.1.3 Pronóstico:

Los casos de enfermedad pueden tener una evolución oscilante con remisiones temporales si no se tratan. No obstante, cualquier tipo de hipertiroidismo sin tratamiento puede desembocar en una situación aguda llamada crisis tirotóxica que se caracteriza por deshidratación, taquicardia o arritmia cardíaca severa, insuficiencia cardíaca, obnubilación y afectación del estado de conciencia. Sin embargo, con las pautas de tratamiento habituales el hipertiroidismo es una enfermedad fácilmente controlable y curable (22).

2.4.3.2 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es el trastorno de la función tiroidea más frecuente. El hipotiroidismo primario o tiroideo consiste en una menor producción de hormonas tiroideas. Puede deberse a la ausencia de la glándula tiroidea o reflejar una alteración estructural o funcional. El hipotiroidismo central es la reducción de la estimulación tiroidea por la TSH debido a la enfermedad hipofisiaria (hipotiroidismo central) o a un déficit de TRH hipotalámico (hipotiroidismo terciario). Si el hipotiroidismo aparece antes del nacimiento o en la lactancia, se produce hipotiroidismo congénito, con retraso físico y mental asociados, a no ser que se inicie el tratamiento en las primeras semanas. El hipotiroidismo que aparece en los niños mayores o en los adultos se denomina mixedema. La expresión clínica puede ir desde una fatiga sutil hasta el coma (ver Anexo 4), y la evolución puede ser indolente o rápida. Incluso un hipotiroidismo prolongado es reversible en los niños mayores y en los adultos. El hipotiroidismo primario suele (de Hashimoto o el hipotiroidismo inducido por yodo-131) deberse a enfermedades que destruyen el tejido tiroideo, como la tiroiditis autoinmunitaria crónica. El hipotiroidismo es la enfermedad más frecuente de la tiroides, afectando a 3-5 % de toda la población (17,22-23).

Entre las causas del hipotiroidismo se encuentran:

- Falta de yodo: en áreas del mundo donde existe deficiencia de yodo en la dieta, tales como el Congo, India, Ecuador o Chile, o en zonas montañosas remotas como los Andes y los Himalayas, puede ocurrir hipotiroidismo severo. Así como en Guatemala influye mucho la deficiencia de yodo en la dieta, sobre todo en el área rural, donde es común los casos de bocio (22).
- Tiroiditis: en los países desarrollados, la causa más frecuente de hipotiroidismo es una inflamación autoinmune de la glándula tiroidea, que se llama tiroiditis linfocítica crónica o tiroiditis de Hashimoto. Esta enfermedad es 5-10 veces más frecuente en mujeres, y cursa con niveles muy altos de anticuerpos, principalmente anti-tiroperoxidasa (anti-TPO), presentes en 90-100% de casos; anti-tiroglobulina (anti-Tg), en 80-90%, y anticuerpos anti-receptor de tirotrópica (anti-TSHr), en 10-20% de casos. Existen otras tiroiditis, que pueden ocurrir después de un embarazo o de una enfermedad vírica, y que pueden llevar a estados transitorios de hipotiroidismo (22-23).
- Tiroidectomía : la cirugía del tiroides o su ablación con yodo radiactivo puede producir hipotiroidismo.
- Fármacos: además de los fármacos antitiroideos, el litio puede producir hipotiroidismo.
- Hipotiroidismo congénito: los niños nacidos sin glándula tiroidea pueden desarrollar retraso mental y del crecimiento, salvo que la situación se detecte y se trate lo antes posible (22).

2.4.3.2.1 Diagnóstico:

En los casos más frecuentes (hipotiroidismo primario), el diagnóstico se logra mediante la determinación en sangre del TSH. Esa hormona va a encontrarse elevada, confirmando el diagnóstico. Los niveles de hormonas tiroideas, T3 y T4, no son útiles en etapas iniciales de la enfermedad, ya que pueden encontrarse normales. También, algunas enfermedades, medicamentos o condiciones no tiroideas pueden alterar en forma falsa esas

pruebas. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, se recomienda cuantificar únicamente la hormona TSH y si se requiere cuantificar las hormonas T3 y T4, se debe cuantificar la forma libre (T3 libre y T4 libre) de las mismas, para evitar las alteraciones que se producen en los niveles totales de las hormonas (18-19).

2.4.3.2.2 Tratamiento:

La levotiroxina (tiroxina T4) es el tratamiento de elección. Se convierte parcialmente en el cuerpo a T3, la hormona tiroidea más activa. En los pacientes que toman una cierta dosis diaria de levotiroxina, se ven aumentos significativos en las concentraciones séricas de T4 en el transcurso de 1 a 2 semanas, y se alcanzan valores cercanos a los máximos en 3 a 4 (20).

La dosificación varía de paciente a paciente, y puede ir desde dosis tan bajas como 25 microgramos al día, hasta dosis tan elevadas como 300 microgramos al día, en casos resistentes. No obstante, en la mayoría de los casos, las dosis de 50 microgramos a 150 microgramos al día, pueden ser suficientes (21).

2.4.3.2.3 Pronóstico:

Con tratamiento, a las dosis correctas para el paciente, los niveles de hormonas tiroideas se normalizan y los síntomas del hipotiroidismo se corrigen. Sin embargo, dependiendo de la causa, el tratamiento debe ser de por vida como ocurre en las disgenesias y dishormogénesias. También es importante hacer hincapié en la necesidad del control médico periódico (24-25).

2.5 Relación patología tiroidea, ANCA y vasculitis:

Las vasculitis se caracterizan por inflamación de los vasos sanguíneos, a la que se puede asociar necrosis de la pared vascular. La inflamación determina síntomas generales como fiebre y compromiso del estado general, mientras que el compromiso vascular de diversos sistemas, como la presencia de síntomas neurológicos, dolor abdominal y compromiso renal, son consecuencia de isquemia e infarto por oclusión de vasos (26-27).

Los ANCA representan un marcador específico de varias formas de vasculitis sistémicas. Los ANCA de patrón citoplasmático (c- ANCA) han sido descritos en pacientes con granulomatosis de Wegener, mientras que los ANCA de patrón perinuclear (p-ANCA) son menos específicos, siendo positivos en poliarteritis nodosa (PAN) y vasculitis por drogas, entre otras. Los c-ANCA están dirigidos contra la proteinasa 3 (PR-3) y los p-ANCA se dirigen contra varios antígenos, siendo el más importante la mieloperoxidasa (MPO) (28).

Las vasculitis ANCA positivo secundarias a drogas antitiroideas fueron descritas inicialmente en 1992, principalmente asociadas a MPO y corresponden a una complicación de medicamentos antitiroideos, describiéndose pocos casos en la literatura. Ocurren más a menudo en pacientes que reciben tratamiento por más de 12 meses y en niños. La patología tiroidea más frecuentemente asociada es la enfermedad de Graves, pero también se ha descrito en bocio nodular tóxico. Afecta principalmente a arteriolas, capilares y vénulas poscapilares (26-27).

Las manifestaciones clínicas son variables, incluyen pérdida de peso, anorexia, astenia y fiebre hasta un compromiso de múltiples órganos y sistemas que puede determinar una falla multiorgánica y la muerte del paciente (26-27).

Los medicamentos de elección en la terapia del hipertiroidismo. Los cuales son: PTU, metimazol, propanolol y existen de más larga duración tales como el atenolol, metoprolol, nadolol e inderal son medicamentos del grupo de las tionamidas y sus principales mecanismos son bloquear la organificación del yodo, sin interferir con su captación por parte de la glándula tiroidea, además, tienen un leve efecto en la inhibición de la conversión periférica de T4 a T3. Por ejemplo, el PTU, se asocia con un 1 a un 5% de complicaciones severas que pueden provocar reacciones adversas las cuales se dividen en mayores y menores como lo son: agranulocitosis, hepatitis, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome lupus y vasculitis (consideradas mayores), así como leucopenia, fiebre, eritema cutáneo y artralgias las cuales son consideradas complicaciones menores (29-30).

La patogenia de éstos no es clara, pero en el caso del PTU, se ha detectado la presencia dentro de acúmulos de neutrófilos y unido a mieloperoxidasa. La unión altera la configuración de la mieloperoxidasa y puede promover la formación de autoanticuerpos en personas susceptibles provocando vasculitis.

Aunque existen tres mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la patogenia de la vasculitis. Todos involucran la mieloperoxidasa (MPO) leucocitaria:

- La mieloperoxidasa (MPO) neutrofila convierte al propiltiouracilo (PTU) en productos citotóxicos.
- La MPO convierte al propiltiouracilo en sulfanato de propiltiouracilo, el cual es inmunogénico para los linfocitos T, los cuales terminan por activar linfocitos B, que median la lesión vascular.
- La MPO interactúa con el propiltiouracilo para cambiar su estructura heme y convertirla en un hapteno (30).

4. JUSTIFICACIÓN

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), han sido descritos como autoanticuerpos presentes en diversas enfermedades autoinmunes. Estos anticuerpos son actualmente una herramienta básica en el estudio de un subgrupo de enfermedades autoinmunes de afectación vascular, es decir vasculitis, la cual se caracteriza por inflamación de los vasos sanguíneos (13).

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) asociados a la enfermedad tiroidea y secundarias a medicamentos antitiroideos, fueron descritos inicialmente en 1992. Sin embargo, existen pocos reportes en la literatura sobre la acción de los medicamentos tiroideos como posibles inductores de ANCA. Por lo anterior se consideró necesaria en Guatemala la investigación de estos autoanticuerpos, dada la alta incidencia de pacientes con patología tiroidea, la cual es del 3 al 5% de la población adulta en Latinoamérica, siendo más frecuente en el género femenino y aumentando su incidencia después de los 65 años de edad. La posible acción inductora de vasculitis que presentan, ya que su incidencia se calcula en más de 40 casos de vasculitis por millón de habitantes y la de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), en 20 casos por millón, aumenta la necesidad del estudio. (31-33).

Por lo anterior se consideró de gran importancia determinar en pacientes hipertiroideos la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) tanto para p-ANCA (MPO) como c-ANCA (PR-3), así como el efecto adverso de medicamentos antitiroideos, con el fin de poder enfocar la búsqueda de manifestaciones clínicas y de laboratorio sugerentes de vasculitis. Y de esta manera también se generó los primeros datos propios de Guatemala, a la vez, se amplió la información a cerca de la situación de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en Latinoamérica.

5. OBJETIVOS

4.1 General:

Determinar la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en pacientes hipertiroideos que asisten a la consulta externa de Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios.

4.2 Específicos:

- 4.2.1 Determinar la presencia de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), tanto para p-ANCA (MPO), como para c-ANCA (PR-3) en pacientes hipertiroideos, que se encuentren con un mínimo de doce meses bajo tratamiento farmacológico.
- 4.2.2 Generar los primeros datos de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en pacientes hipertiroideos, con doce meses como mínimo de tratamiento farmacológico.
- 4.2.3. Asociar la positividad de ANCA en pacientes hipertiroideos con la duración del tratamiento farmacológico.
- 4.2.4 Asociar la sintomatología de los pacientes con la presencia de ANCA.

6. HIPÓTESIS

Debido a que el presente estudio es de tipo descriptivo, no se incluye hipótesis

7. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Universo y Muestra

6.1.1 Universo

Pacientes que asistieron a la consulta externa del Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios.

6.1.2 Muestra:

24 pacientes hipertiroideos que asistieron a la consulta externa del Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios, que se encontraron con un mínimo de doce meses de tratamiento farmacológico.

6.2 Criterio de Inclusión y Exclusión

6.2.1 Criterios de Inclusión

- Se incluyeron en el estudio a pacientes hipertiroideos que asistieron a la consulta externa del laboratorio clínico, que llevaron solicitud de laboratorio para control de pruebas tiroideas, que se encontraron con un mínimo de doce meses bajo tratamiento farmacológico, y que por medio de un consentimiento informado (ver Anexo 5-6) autorizaron ser incluidos en el estudio, para dicha autorización debieron ser mayores de edad.
- Se incluyeron a los pacientes que por medio de la revisión de los registros médicos se les haya diagnosticado hipertiroidismo.

6.2.2 Criterio de Exclusión

- Pacientes que se encontraron bajo tratamiento farmacológico con levotiroxina.
- Pacientes hipertiroideos los cuales no se encontraron con un mínimo de doce meses bajo tratamiento farmacológico.

6.3 Recursos.

6.3.1 Humanos.

6.3.1.1 Tesistas

- a. Br. Ericka Morales
- b. Br. Jose Victor Corado

6.3.1.2 Asesores

- a. Licda. Margarita Paz
- b. Licda. Rebeca Méndez

6.3.2 Institucionales:

6.2.2.1 Área de Inmunología del Laboratorio Clínico del Hospital General
San Juan de Dios.

6.2.2.2 Departamento de Citohistología de la Escuela de Química Biológica de la
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos.

6.3.3 Materiales:

6.2.3.1 Equipo:

- Centrífuga
- Pipeta automática de 100-1000 μL
- Pipeta automática de 5-50 μL
- Refrigerador de 2 a 8 °C con congelador
- AxSym®
- Equipo automatizado ImmunoCAP® 100
- Rotador eléctrico

6.3.3.2 Material de laboratorio:

- Agujas Vacutainer®
- Adaptadores para agujas Vacutainer®
- Algodón
- Alcohol
- Ligadura

- Gradillas
- Palillos
- Puntas para pipetas
- Papel mayordomo
- Marcador indeleble
- Guantes de látex
- Tubos de almacenamiento

6.3.3.3 Cristalería:

- Tubos de vidrio al vacío vacutainer de 3 mL sin anticoagulante

6.3.3.4 Reactivos:

- Reactivos para la determinación de las pruebas tiroideas T3, T4 y TSH.
- ELIA PR-3 para la determinación de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) para la PR-3.
- ELIA MPO para la determinación de anticuerpos anticitoplasma del neutrofilo (ANCA) para la MPO.
- Los reactivos tanto para ELIA PR-3 como para ELIA MPO, consisten en un kit de controles multiparamétricos tanto positivos como negativos, diluyente de muestra, conjugado IgG, solución de desarrollo y solución de parada.

6.4 Metodología

6.4.1 Obtención de muestras:

- Pacientes que autorizaron participar en el estudio por medio del consentimiento informado y que cumplieron con los criterios de inclusión.
- Luego del consentimiento en donde ellos autorizaron ser incluidos, por medio de un cuestionario se les efectuó una serie de preguntas para poder recolectar la mayor parte de información respecto al paciente (ver Anexo 5 y 6).
- Se extrajeron 3 mL de sangre a cada uno de los pacientes seleccionados, la sangre se recolectó en tubos de vidrio sin anticoagulante.
- Luego las muestras fueron llevadas al área de Inmunología del Laboratorio Clínico del Hospital General del San Juan de Dios.

- Se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos para separar el suero.
- Se recolectaron diariamente los resultados de todos los pacientes que tuvieran solicitud de pruebas tiroideas (TSH, T3 y T4).
- Se almacenaron los sueros de los pacientes a -5 °C.
- Una vez por semana se procesaron los sueros de los pacientes para determinar la presencia de ANCA tanto para PR-3 como para MPO.

6.4.2 Determinación presencia de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)

6.4.2.1 Principio de la Prueba

La determinación para PR-3 tanto como para MPO utilizaron el mismo principio, a diferencia de que los pozos para determinar PR-3 están recubiertos con antígeno proteico PR-3 humana, mientras que para determinar MPO están recubiertos con antígeno proteico MPO humana. Se agregaron 20 µL de suero del paciente al pozo de reacción, si hay anticuerpos presentes en la muestra del paciente, los anticuerpos PR-3 se unen al antígeno correspondiente. Después de la eliminación de los anticuerpos no unidos mediante un lavado, se añadieron anticuerpos monoclonales marcados con enzima dirigidos contra anticuerpos IgG humanos mediante el conjugado para formar complejos anticuerpo-conjugado. Luego de la incubación, se eliminó el conjugado no unido y el complejo unido mediante un lavado, se incubaron con una solución de desarrollo. Posteriormente al parar la reacción con la solución de parada, se midió la fluorescencia de la reacción final. A valor de respuesta más alto, mayor presencia de IgG específica en la muestra. Para evaluar los resultados de la prueba, la respuesta de las muestras de los pacientes se comparó directamente con la respuesta de los calibradores.

6.4.3.2 Procedimiento:

- Se atemperaron los sueros a 20-22 °C.
- El equipo ImmunoCAP® 100 se encendió de 10 a 20 minutos antes de iniciar el trabajo.
- Previo a abrir la bolsa de los pocillos, se dejó que alcanzaran la temperatura ambiente.
- Se introdujo en el equipo: el código específico de lote de los pocillos tanto de ELIA MPO como para PR-3 el código específico de lote del pocillo calibrador EIA IgG y el código de calibración específico del conjugado IgG.

- Luego se introdujeron los datos de las muestras, incluyendo los controles negativo y positivo.
- Se colocaron copas donde están las muestras en el carrusel.
- Se cargaron los reactivos y las muestras en el lugar correspondiente.
- Se eliminaron las burbujas de aire tanto en los reactivos como en las muestras, con la precaución de no contaminarlos. Se seleccionó la opción Empezar Proceso.
- El equipo inició el proceso cuando alcanzó un nivel de temperatura de 37 °C +/- 0.5 °C, diluyendo cada muestra 1:50. Además, se efectuó la incubación, el lavado, medición y los cálculos. El proceso dura alrededor de 2 horas con 30 minutos. Al finalizar, se imprimió automáticamente el informe de laboratorio.

6.4.3.3 Interpretación:

PRUEBA	UNIDAD	NEGATIVO	DUDOSO	POSITIVO
ELIA PR-3	ELIA U/mL	< 7	7 a 10	> 10
ELIA MPO	ELIA U/mL	< 7	7 a 10	> 10

6.5 Diseño de la investigación

6.5.1 Diseño del muestreo:

6.5.1.1 Población: pacientes hipertiroides que asistieron a la consulta externa del Laboratorio clínico del Hospital General San Juan de Dios

6.5.1.2 La muestra fue por conveniencia en los 24 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión

6.5.2 Forma de muestreo:

Para este estudio se incluyeron a los pacientes, que autorizaron ser incluidos, por medio de un consentimiento informado y se llenó una ficha epidemiológica (ver Anexo 5 y 6).

6.5.3 Análisis:

6.4.3.1 Análisis descriptivo de los datos y variables importantes de la muestra.

6.5.4 Variables:

6.5.4.1 Pacientes hipertiroideos con solicitud de laboratorio para pruebas tiroideas, que se encontraron con un mínimo de doce meses bajo tratamiento farmacológico.

6.5.4.2 Concentración de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo tanto para p-ANCA (MPO) como c-ANCA (PR-3).

9. RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes hipertiroideos que se encontraban bajo tratamiento farmacológico igual o mayor a doce meses y que asistieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios durante los meses de septiembre a diciembre del 2009. A todos los pacientes se les realizó una entrevista y cuantificación de las hormonas tiroideas (T3, T4, TSH) (Tabla 1) y la determinación de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo p-ANCA (MPO) como c-ANCA (PR-3). Los 24 pacientes estudiados fueron de tipo ambulatorio. La distribución por género fue de 23 (95.83 por ciento) mujeres y 1 (4.16 por ciento) hombre.

Tabla 1. Resultados de los valores hormonales en pacientes hipertiroideos

Género	Edad (Años)	T3 (ng/mL)	T4 (ug/dL)	TSH (mUI/L)
F	23	2.79	22	0.0033
F	22	4.43	32.22	0
F	62	1.03	18.39	1.4023
M	36	1.25	8.42	1.0263
F	34	2.77	23.38	0.0075
F	69	1.42	10.68	3.1720
F	59	3.26	22.24	0
F	26	3.28	17	0.1607
F	20	1.52	8.94	1.0352
F	49	3.19	16.75	0.0004
F	56	2.53	14.09	0.3306
F	29	3.23	11.67	0.3325
F	63	1.10	22.52	0.0327
F	62	0.94	16.11	0.0038
F	64	5.49	28.63	0.3586
F	65	0.83	10.12	0.4839
F	52	1.13	8.84	0.3839
F	53	4.56	17.27	0.0008
F	48	1.26	10.66	0.2794
F	29	0.89	9.18	0.1390
F	47	5.08	13.52	0.0196
F	65	4.02	16.04	0.0049
F	52	4.92	28.9	0.0417
F	51	1.64	18.63	0.0115

X= 2.61+/-1.52 X=16.92+/-6.85 X=2.87+/-7.27

Fuente: datos experimentales

X= Promedio ± desviación estándar

La edad mínima de los pacientes estudiados fue de 20 años y la máxima de 69, el rango de edad con mayor frecuencia fue de 61 a 70 años con 7 pacientes (29.16 por ciento), seguido por los rangos de 51-60 años y 20-30 años, presentando cada uno una frecuencia de 6 (25 por ciento) (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia por rango de edades de los pacientes que participaron en el estudio

Rango de edad(años)	Frecuencia	Porcentaje (%)
20-30	6	25
31-40	2	8.33
41-50	3	12.50
51-60	6	25
61-70	7	29.16
Total	24	100

Fuente: datos experimentales

En relación a las manifestaciones clínicas de los pacientes 19 (79.16 por ciento) presentaron cefaleas (Cef); 15 pacientes (62.5 por ciento) presentaron apatía (Apa); en 14 pacientes (58.33 por ciento) se presentaron artralgias (Art); mialgas (Mial) presentaron 13 pacientes (54.16 por ciento); tanto sudoraciones (Sud) e hipertensión (Hiper) presentaron 12 pacientes (50 por ciento); 9 pacientes (37.5 por ciento) han bajado de peso (↓ Peso); 5 pacientes (20.83 por ciento) presentaron ronchas (lesiones en la piel; LP); 2 pacientes (8.33 por ciento) presentaron inapetencia (Inap) e hiperactividad bronquial (HB); 1 paciente (4.16 por ciento) presentó náuseas (Nau) y dolores abdominales (DA) (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de manifestaciones clínicas en los pacientes al momento del estudio

Manifestación Clínica	Frecuencia
Náusea	1
Dolor Abdominal	1
Inapetencia	2
Hiperactividad Bronquial	2
Lesiones en la piel	5
Bajaron peso	9
Hipertensión	12
Sudoración	12
Artralgias	14
Mialgas	14
Apatía	15
Cefalea	19

Fuente: datos experimentales
n=24

Durante la entrevista ningún paciente refirió haber presentado fiebre, enrojecimiento de la piel, erupciones o sarpullido en piel, ampollas en la boca, dolor en mandíbula, problemas de vista, tos, sequedad nasal y vómitos.

Con respecto al tipo de medicamento que utilizaron los pacientes en el momento del estudio, los 24 pacientes (100 por ciento) fueron tratados con metimazol; ningún paciente refirió estar siendo tratado con propiltiouracilo o carbimazol.

La distribución de los pacientes con respecto al tiempo de estar bajo tratamiento farmacológico, se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Frecuencia de la duración del tratamiento farmacológico de los pacientes al momento del estudio

Tiempo en tratamiento (meses)	Frecuencia	Porcentaje (%)
12	3	12.50
14	5	20.83
15	4	16.66
17	3	12.50
18	4	16.66
19	3	12.50
20	1	4.16
23	1	4.16
Total	24	100

Fuente: datos experimentales

En cuanto a la dosis de metimazol, 11 pacientes (45.83 por ciento) tomaban dosis de 10 miligramos, 5 pacientes (20.83 por ciento) tomaron 15 miligramos, 4 pacientes (16.66 por ciento) tomaron 5 miligramos y también 4 pacientes (16.66 por ciento) tomaron dosis de 45 miligramos.

Tabla 5. Frecuencia de la dosis del medicamento utilizado por los pacientes al momento del estudio

Dosis (mg)	Frecuencia	Porcentaje (%)
5	4	16.66
10	11	45.83
15	5	20.83
45	4	16.66
Total	24	100

Fuente: datos experimentales

En relación a los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) ninguno de los 24 pacientes fue positivo tanto para p-ANCA (MPO) como para c-ANCA (PR-3).

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio el objetivo general fue determinar la relación entre la presencia de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) para p-ANCA (MPO) como para c-ANCA (PR-3), y la condición de hipertiroidismo en pacientes que asistieron a la consulta externa de Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios, fueron utilizados como marcadores serológicos dichos autoanticuerpos, los cuales han sido reportados en diversas enfermedades autoinmunes de afectación vascular, con el fin de establecer el porcentaje de casos positivos de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en la muestra estudiada, y así generar los primeros datos en Guatemala, a la vez ampliar la información acerca de la situación de los ANCA en Latinoamérica. Por medio de los resultados obtenidos se pretendió correlacionar la presencia de estos anticuerpos en pacientes hipertiroides con la duración del tratamiento farmacológico y la sintomatología.

Las vasculitis ANCA positivo secundarias a drogas antitiroideas ocurren más a menudo en pacientes que reciben tratamiento después de doce meses de tratamiento. Fue excluido un paciente por referir tratamiento farmacológico con metimazol por más de doce meses, pero al momento de la entrevista se encontraba utilizando levotiroxina, lo anterior es debido a que los médicos utilizan una terapia combinada de antitiroideos a dosis altas a los que se añade levotiroxina cuando se desarrolle hipotiroidismo con objeto de mantener dosis más altas de antitiroideos durante más tiempo, ya que esto, en algunos casos, se ha correlacionado con menores tasas de recurrencia de la enfermedad y porque se mantendría el supuesto efecto inmunosupresor que éstos poseen. La entrevista clínica se realizó con el fin de excluir a los pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión y de obtener más información acerca de la sintomatología que presentaba cada paciente (26,27,35).

En el estudio se determinaron los niveles de T3 y T4 siendo estas hormonas tiroideas los únicos compuestos que contienen yodo con actividad biológica y que conservan la homeostasia metabólica, al afectar la función de casi todos los sistemas, siendo importantes para la determinación y control de los pacientes diagnosticados como hipertiroides. Por otra parte, se determinó la presencia de TSH (hormona estimulante de la tiroides) y de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) para p-ANCA (MPO) como c-ANCA (PR-3) (36).

El porcentaje de pacientes según el género fue del 95.83 por ciento para el femenino, mientras que el de género masculino fue de 4.16 por ciento no se pudo establecer una relación ya que la muestra estuvo conformada por más mujeres, lo que probablemente podría reflejar que son las que más padecen la enfermedad, incluso si en la literatura los desórdenes tiroideos son de 5-7 veces más frecuentes en el género femenino (36).

Con respecto a la edad, el rango de mayor frecuencia fue de 61-70 años (29.16 por ciento). A diferencia del estudio, según la literatura, el pico de incidencia del hipertiroidismo es generalmente de los 20-40 años, lo cual en la población estudiada este rango representó en conjunto el 33.33 por ciento (Tabla 2) (36).

Según Hidalgo las vasculitis ANCA positivo secundarias a drogas antitiroideas están descritas inicialmente desde 1992, principalmente asociadas a p-ANCA (MPO). Las manifestaciones clínicas de esta patología autoinmune son variables, siendo las más comunes artralgias, mialgias, lesiones en la piel, compromiso renal, fiebre y tracto respiratorio. En dicho estudio, de acuerdo a los síntomas más comunes anteriormente mencionados se encontró que los cuatro síntomas más frecuentes manifestados por los pacientes fueron: cefalea, apatía, artralgias y mialgias (Tabla 3), cabe destacar que estos síntomas están estrechamente relacionados a vasculitis secundarias a drogas antitiroideas. Sin embargo, no se pudo demostrar su presencia debido a que en el estudio ninguno fue positivo para ANCA (3,30).

En relación al tratamiento en el hipertiroidismo, muchos compuestos poseen la capacidad de interferir de manera directa o indirecta, en la síntesis, liberación o el efecto de las hormonas tiroideas. Varios poseen una gran utilidad clínica en el control transitorio o prolongado de estados de hipertiroidismo, y aunque existen otras sustancias con acción antitiroidea los que más se utilizan en la práctica clínica son los fármacos derivados de la tiourea, conocidos como antitiroideos de síntesis los cuales poseen un grupo azufre ionizable en el esqueleto ureico que forma el grupo tionamida, esencial para la acción antitiroidea de la que derivan los compuestos propiltiouracilo, tiamazol o metimazol y carbimazol que en el organismo se convierte en tiamazol. De los 24 pacientes estudiados, el 100 por ciento refirió encontrarse en el momento del estudio bajo tratamiento con metimazol (37).

Ninguno refirió estar bajo tratamiento con propiltiouracilo o carbimazol, y aunque más que en datos que demuestren que un fármaco tenga una eficacia superior, la elección del médico en general de un tipo u otro de antitiroideo se basa en la experiencia o preferencia personal (37). Sin embargo en Guatemala el metimazol es el tratamiento de elección y de comercialización no sólo por el costo económico sino también por la forma fácil de tomar el medicamento, ya que se puede ingerir como dosis única diaria por su acción duradera. El propiltiouracilo es utilizado generalmente en Estados Unidos, mientras que en Europa, en general, se utiliza el carbimazol, un derivado carbetoxi del metimazol, cuyo efecto antitiroideo se debe a su conversión en metimazol después de la absorción. Cabe destacar que es preferible el uso de propiltiouracilo en el hipertiroidismo grave, en el embarazo (no atraviesa la placenta) y en la lactancia (37).

En la Tabla 4 la mayoría de los pacientes estudiados (20.83 por ciento) se encontraban bajo tratamiento farmacológico durante 14 meses con metimazol, esto coincide con la literatura, en la cual el tratamiento que se recomienda por lo general es de 12 meses o períodos de varios años, en función de las tasas de remisión observadas. Los parámetros que pudieran ser indicadores de la evolución de la enfermedad y, por tanto, de la duración del tratamiento en unos u otros pacientes serían el tamaño del bocio, la presencia de títulos de las hormonas tiroideas elevadas al finalizar el tratamiento, la normalización de la captación temprana de radioyodo y la presencia de recidivas previas (35-38).

Como se observa en la Tabla 5 el 45.83 por ciento de la población estudiada ingerían una dosis de 10 miligramos de metimazol, lo cual indica que la mayoría de los pacientes estudiados se encontraban con un hipertiroidismo moderadamente grave, debido a que la dosis inicial diaria es de 15 miligramos para hipertiroidismo leve, de 30 a 40 mg para hipertiroidismo moderadamente grave y 60 mg para hipertiroidismo grave, administrada en 3 dosis fraccionadas iguales a intervalos de 8 horas. El tratamiento de sostén es de 5 a 15 mg diarios. Hay que tener en cuenta que las dosis más altas se han correlacionado con mayores índices de remisión pero también con mayor toxicidad. No existen parámetros claros sobre si esta toxicidad dependiente de la dosis se produce incluso con dosis habituales de metimazol, y por el momento no está claro si el riesgo de desarrollar agranulocitosis o vasculitis se incrementa con la utilización de dosis de metimazol superiores a 40 mg al día.

En zonas con mayor aporte de yodo pueden ser necesarias dosis más altas que en las que existe deficiencia, la respuesta al tratamiento puede retrasarse, y la tasa de recurrencia es mayor (35,38).

En la determinación de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) se encontró que de los 24 pacientes estudiados, todos fueron negativos tanto para p-ANCA (MPO) como para c-ANCA (PR-3). De acuerdo con el trabajo de Allan Wiik el desarrollo de vasculitis inducidas por drogas (propiltiouracilo o metimazol) en el tratamiento de los pacientes con hipertiroidismo (generalmente en la enfermedad de Graves) es probable que se deba a que exista una presencia de cierta susceptibilidad genética para el desarrollo de una vasculitis (4), por lo cual según los resultados del estudio, ésta podría ser una de las causas principales por las cuales ningún paciente presentó ANCA positivo y además de ser la vasculitis una complicación poco frecuente en el tratamiento del hipertiroidismo, otro factor por el cual ningún paciente presentó ANCA positivo probablemente se debió al tratamiento farmacológico utilizado por los pacientes al momento del estudio, como se mencionó anteriormente el 100 por ciento de los pacientes utilizaban metimazol.

Tanto el metimazol como el propiltiouracilo (este último se ha implicado con mayor frecuencia en vasculitis) se emplean generalmente para el manejo de pacientes con hipertiroidismo y se asocian con efectos secundarios severos, especialmente hepatotoxicidad, agranulocitosis y reacciones de hipersensibilidad, sin embargo, en la literatura se han descrito varios casos de vasculitis ANCA positivo asociadas específicamente al uso de propiltiouracilo y el diagnóstico de vasculitis por propiltiouracilo se apoya en la presencia de un ANCA MPO positivo, lo que confiere un alto porcentaje de especificidad (99 por ciento). Además, éstos suelen presentar valores elevados cuando la causa de la vasculitis es por drogas, en la cual también el tiempo de uso del medicamento (propiltiouracilo) es variable, existen casos clínicos de pacientes que la desarrollan a partir de los 12 meses, así como pacientes que la han desarrollado después de 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, se requieren otros estudios para hacer afirmaciones más precisas (1,3,9,27).

11. CONCLUSIONES

1. No se encontró ningún paciente hipertiroideo con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).
2. La presencia de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) tanto p-ANCA (MPO) como c-ANCA (PR-3), fue negativo en la totalidad de los pacientes hipertiroideos evaluados y por lo tanto no se pudo asociar la sintomatología de los pacientes con la presencia de ANCA.
3. No se pudo realizar una asociación entre la positividad de ANCA en pacientes hipertiroideos con la duración del tratamiento farmacológico.

12. RECOMENDACIONES

1. Realizar otros estudios que permitan establecer la presencia de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) para p-ANCA (MPO) como c-ANCA (PR-3) en Guatemala.
2. Es aconsejable un seguimiento en la vigilancia de los laboratorios sobre todo en pacientes que utilizan drogas anti tiroideas, ya que esto podría llevar a una vasculitis inducida por drogas a personas genéticamente predispuestas.
3. En estudios posteriores, analizar la persistencia, disminución o negativización de los ANCA, con la suspensión del tratamiento o la administración de una terapia definitiva.
4. Investigar periódicamente la presencia de ANCA en pacientes diagnosticados con hipertiroidismo, y que se encuentren bajo tratamiento farmacológico por más de doce meses.
5. Determinar la presencia de ANCA en pacientes con problemas renales y cardíacos.

13. REFERENCIAS

1. Gunton, Michael. *et al.* Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *European Journal of Endocrinology* .2000; 142: 587-590.
2. Lee, Edward. *et al.* Inactivation of Myeloperoxidase by Propylthiouracil. *Biochem Pharmacol* 2001; 39: 1467-1471.
3. Hidalgo, Soledad. *et al.* Vasculitis ANCA-positivo en pacientes hipertiroideos usuarios de propiltiouracilo. *Rev Med Chile*. 2006; 134: 475-480.
4. Wiik, Allan. Clinical and Laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Research and Therapy*. 2005; 7:191-192.
5. Nölle Butten. *et al.* Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value. *An Intern Med* 2000; 111: 28-40.
6. Lesavre Paul. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 1999; 18: 159-163.
7. García, Onel. *et al.* Enzimas generadoras de especies reactivas del oxígeno: Mieloperoxidasa. *Revista Cubana Investigaciones Biomédicas*. 1998; 17(3):190-197.
8. García, Roberto. *et al.* Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 2005; 4(2) 561-566.
Consultado en julio de 2008. <http://www.biodiagnostics.com.mx/bc/058.php>
9. Kokiuna E. Los ANCA en las vasculitis ANCA positivas. Generalidades y teorías de la acción patogénica de los ANCA. *Rev Cub Med* 2003; 42(6).
Consultado en julio 2008. <http://www.geocities.com/oarranzli/ANCA.html>

10. Henry John. El Laboratorio en el diagnóstico clínico. 20 edición. Madrid, España. 2005. (p. 991-998).
11. Sneller MC, *et al.* Pathogenesis of vasculitis syndromes. *Med Clin North Am* 2003; 81: 221-226.
12. Levy, Jeremy. New Aspects in the management of ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16: 1314-1317
13. Jennette J.C. *et al.* Nomenclature of systemic vasculitis. *Arthritis Rheumatology.* 2001; 37: 514-520
14. Pacheco, Daniel. *et al.* Avances en el diagnóstico de las vasculitis sistémicas. *Rev. méd. Chile.* 1999 ; 127(10): 1255-1263.
15. Villamizar, Jorge. *et al.* Avances en el diagnóstico de la Granulomatosis de Wegener. *Revista de Otorrinolaringología.* 2006; 32(2): 120-123.
16. Cardinalli AC. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: aspectos bioquímicos y metodológicos. Importancia en diferentes patologías. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.* XXXIII, 1999; 2:167-196.
17. Orrison, William. *Neuroradiología.* Editorial Elsevier. Madrid, España. 2000. (p. 1204-1218)
18. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología Estructural y Funcional de Robbins.* 6 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000. XVII+1475p. (p. 1292-1296).
19. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. *Tratado de Medicina Interna de Cecil.* 19 ed. México: McGraw-Hill. Vols. 2, Vol.2, 1994, XXXIX+2878p. (p. 1754-1763).

20. Tierney, Lawrence. Diagnostico clinico y tratamiento. 41 ed. Editorial Manual Moderno. (p. 975-987)
21. Rodés Juan. *et al.* Manual de terapéutica médica. Editorial Elsevier. Madrid, España. 2002. (p. 750-754).
22. Herranz, Fernández. Hipotiroidismo e Hipertiroidismo, Etiopatogenia. Clínica. Diagnóstico, Tratamiento. *Medicine*. 2004; 9(14):856-865.
23. Crespo, Valadés. Linfoma primario tiroideo y tiroiditis de Hashimoto. *An. Med. Interna*. 2005; 22(10): 503-504.
24. Netter, Frank. *et al.* Sistema Endocrino y Enfermedades Metabólicas, tomo IV. Editorial Elsevier. Madrid, España. 1993. (p. 47).
25. Fernández, Martalucía. Hipotiroidismo congénito. Primera edición. Bogotá. Septiembre 2008. (p.104-112).
26. Kitahara Thomas, *et al.* Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of literature. *Clinical Nephrology* 2002; 47: 334-336.
27. Salas-Segura, Donato. *et al.* Vasculitis por propiltiouracilo. Reporte de un caso. *Acta Med Corarric*. 2002; 44: 2.
28. Hoffman GS, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 2002; 16:111-115.
29. Greenspan Frederic, *et al.* Medicamentos tiroideos y antitiroideos. En: Katzung B, ed. *Farmacología Básica y Clínica*. México: Manual Moderno, 2004:472-478.

30. Hidalgo, Soledad. *et al.* Vasculitis ANCA-positivo en pacientes hipertiroideos usuarios de propiltiouracilo. *Rev Med Chile.* 2006; 134: 475-480.
31. Navarro, Daysi. Epidemiología de las enfermedades de la tiroides. *Revista cubana de endocrinología.* 2008; 15 (1): 28-35.
32. Cantillo, Jorge de Jesus. *et al.* . Hitos históricos de las vasculitis de pequeños vasos. *Revista colombiana de Reumatología.* 2006;13 (2):142-152.
33. Sánchez, Aníbal. Epidemiología de las vasculitis sistémicas primarias en una población latinoamericana. *Revista de Reumatología.* 2007; 21(3): 145-150.
34. Matarama, Miguel. *et al.* Medicina Interna, Diagnóstico y Tratamiento. Editorial de Ciencias Médicas. Habana, Cuba. 2005. (p. 392)
35. Álvarez Escolá, C. Los Antitiroideos de Síntesis. *Revista de Endocrinología, Nutrición y Terapéutica.*2007; 9 (3): 1-4.
36. Pallardo, Luis Felipe. *Endocrinología Clínica.* Segunda edición. Editorial Elsevier. España. 2005. (p. 40-45)
37. Page, Clive. *Farmacología Integrada.* Tercera edición. Editorial Harcourt. Madrid, España. 1998. (p.258-262)
38. Hardman JG. *et al.* Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9. ed. México: McGraw-Hill. Vols. 2, Vol.1, 2, 1996, XVII+1996p. (p.662 - 677).

14. ANEXOS

Anexo 1

CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS SEGÚN LA CONFERENCIA DE CONSENSO DE CHAPEL HILL

Vasculitis de vasos grandes*

- Arteritis de células gigantes (temporal)
- Arteritis de takayasu

Vasculitis de vasos de mediano tamaño*

- Poliarteritis nodosa (poliarteritis nodosa clásica)
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de vasos de pequeño tamaño*

- Granulomatosis de Wegener
 - Síndrome de Churg-Strauss
 - Poliangeítis microscópica (poliarteritis microscópica)
 - Púrpura de Schönlein-Henoch
 - Vasculitis crioglobulinémica esencial
 - Angeítis leucocitoclástica cutánea
-

*Grandes vasos se refiere a la aorta y ramas dirigidas a las principales regiones del cuerpo como extremidades, cabeza y cuello; vasos de mediano tamaño se refiere a las principales arterias viscerales, como la arteria renal, hepática, coronaria o mesentérica; vasos de pequeño tamaño se refiere a vénulas, capilares, arteriolas y las arterias distales intraparenquimatosas que conectan con arteriolas.

Fuente: Pacheco, Daniel. *et al.* Avances en el diagnóstico de las vasculitis sistémicas. Rev. méd. Chile. 1999 ; 127(10): 1255-1263 (14)

Anexo 2

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPERTIROIDISMO

Generales: intolerancia al calor, pérdida de peso con apetito conservado, hiperquinesia, nerviosismo, temblor fino de extremidades, fatigabilidad fácil e insomnio.

Neuromusculares: disminución de masa muscular, pérdida de fuerza de predominio proximal, especialmente en los músculos de la cintura pelviana, e hiperreflexia.

Oculares: retracción del párpado superior lo que produce el signo de Graefe (aparece la esclera entre el iris y el párpado superior al mirar hacia abajo).

Cardiovasculares: palpitaciones, taquicardia, arritmias, (especialmente fibrilación auricular), aumento de la presión diferencial con hipertensión sistólica, en personas de edad avanzada, angor pectoris e insuficiencia cardíaca congestiva.

Digestivos: polidipsia, hiperorexia, polidefecaciones o diarrea.

Piel y anexos: pelo fino, piel suave, húmeda y caliente, diaforesis

Fuente: Matarama, Miguel. *et al.* Medicina Interna, Diagnóstico y Tratamiento. Editorial de Ciencias Médicas. Habana, Cuba. 2005. (p. 392) (34)

Anexo 3

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTITIROIDEOS

	Propiltiouracilo (PTU)	Metimazol (MMI)
Absorción intestinal	Casi 100%	Casi 100%
Semivida	1-2 h	4-6 h
Duración de acción	12-16 h	24 h
Unión a proteínas séricas	Elevada	Mínima
Secreción láctea	Baja	Alta
Peso placentario	Bajo	Alto

Fuente: Orrison, William. Neuroradiología. Editorial Elsevier. Madrid, España. 2000. (p. 1204-1218) (17)

Anexo 4

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPOTIROIDISMO

Fatiga, movimientos lentos, hiporreflexia
 Bradicardia
 Deterioro mental, habla lenta, depresión
 Intolerancia al frío, piel seca, ronquera
 Reducción del apetito, aumento de peso, estreñimiento
 Trastornos menstruales
 Edema sin fóvea (mixedema), letargia

Fuente: Orrison, William. Neuroradiología. Editorial Elsevier. Madrid, España. 2000. (p. 1204-1218) (17)

Anexo 5**CONSENTIMIENTO INFORMADO****HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS****Participante**

Fecha: _____ Nombre: _____
 día/mes/año (nombres y apellidos completos)

Código: _____ Firma: _____ o 

Investigadores

Nombre: José Victor Corado Teléfono: 52527570 Firma: _____

Nombre: Erica Julieta Morales Teléfono: 23355060 Firma: _____

Yo _____ hago constar que los investigadores me explicaron que los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), son sustancias presentes en diversas enfermedades de afectación vascular, es decir vasculitis, que es una inflamación de los vasos sanguíneos. Además estas sustancias están asociadas al tratamiento de la enfermedad tiroidea, y que con un examen de sangre se pueden determinar estas sustancias.

El estudio tiene como finalidad determinar la presencia de estas sustancias en pacientes con pruebas tiroideas alteradas (T3, T4 y TSH) y me preguntaron si quiero participar en el estudio, me aclararon que para eso necesitan realizarme algunas preguntas así como extraer 3 mL de sangre del brazo y que esto no da ningún malestar, pero si puede ser que me salga un morete que se quita en pocos días. Por otra parte, la sangre que me extraigan solo servirá para realizar esta investigación, en ningún momento será utilizada para otro tipo de estudio; los exámenes a realizar serán: T3, T4, TSH y ANCA. Además, me dijeron que el estudio no me pagará por participar ni me dará tratamiento si padezco la enfermedad. Tanto la información obtenida como los resultados de los exámenes y mi nombre se mantendrán en forma anónima y mi participación en este estudio es voluntaria y confidencial y que estoy en completa libertad de no participar sin que se me niegue la oportunidad de que se realicen los exámenes de laboratorio que solicito. Si tuviera alguna duda con respecto al estudio, estoy en libertad de discutir las con los investigadores responsables mientras dure el proyecto.

Anexo 6**ENTREVISTA****HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS****DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DEL NEUTRÓFILO (ANCA) EN
PACIENTES CON PATOLOGÍA TIROIDEA QUE ASISTEN A LA CONSULTA DEL HGSJD**

Fecha: _____ Entrevista No. _____ Muestra No. _____

Nombre del paciente: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Teléfono: _____

1. ¿Las pruebas tiroideas (T3, T4, TSH) las solicita por primera vez?
a. Si___ b. No___
2. ¿Conoce el motivo por el cuál se le solicita las pruebas tiroideas (T3, T4, TSH)?
a. Si___ b. No:___
3. Si la respuesta es afirmativa, indique el motivo:

4. ¿Ha sentido decaimiento o dolor en las articulaciones?
a. Si___ b. No___
5. ¿Ha tenido fiebre, falta de apetito o ha bajado de peso?
a. Si___ b. No___
6. ¿Ha observado ronchas, enrojecimiento, erupciones, sarpullido en la piel o bien ampollas en la boca?
a. Si___ b. No___
7. ¿Ha tenido dolores de cabeza, sudoraciones, dolor en la mandíbula o problemas de la vista?
a. Si___ b. No___
8. ¿Ha tenido tos, sequedad nasal, dolores musculares?
a. Si___ b. No___
9. ¿Ha tenido nauseas, vómitos, dolores abdominales?
a. Si___ b. No___
10. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. padece de hipertensión?
a. Si___ b. No___
11. ¿Algún médico le ha dicho que Ud. padece de asma?
a. Si___ b. No___
12. ¿Toma algún medicamento tiroideo?
a. Si ___ b. No___

13. ¿Qué medicamento tiroideo toma?

14. ¿Cuánto tiempo lleva de tomar ese medicamento?

15. Indique la dosis del medicamento

Anexo 7**AVAL DE LA INSTANCIA OFERENTE PARA LA PUBLICACIÓN DE RESULTADOS
OBTENIDOS EN EL SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN**

Guatemala, mayo de 2010

A quien corresponda:

Por medio de la presente hago constar que el trabajo de seminario de tesis: “Determinación de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en pacientes con patología tiroidea que asisten a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios”, formó parte de la unidad de Hematología e Inmunología del laboratorio clínico del HGSJDD y del departamento de Citohistología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala y se llevó a cabo en pacientes de la consulta externa del laboratorio clínico del Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD), las muestras se procesaron en el área de Inmunología del mismo.

El seminario de tesis se llevó a cabo en un período de 720 horas obteniendo los resultados que se describen en el inciso número 9 del presente documento. El proyecto oferente le otorga la aprobación para la publicación, discusión de resultados y conclusiones.

Atentamente,

Licda. Rebeca Méndez

Asesor

Br. Víctor Corado
Seminarista

Br. Ericka Morales
Seminarista

Licda. Rebeca Méndez
Asesor

Licda. Ana Margarita Paz
Asesor