

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE SIGNOS Y SÍNTOMAS EN PACIENTES CON DIVERSOS TIPOS  
DE HIPERTIROIDISMO Y MODALIDADES DE TRATAMIENTO PRACTICADOS EN EL  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO ENTRE ENERO DE  
2015 A DICIEMBRE DEL 2018**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALIDAD DE MEDICINA  
INTERNA**

**AUTOR:** Md. Diego Fernando Narvárez Iñahuazo

**DIRECTOR:** Dr. Jorge Luis Salazar Vega

**ASESOR METODOLÓGICO:** PhD Enrique Gea

**Quito, 2020**

## **AGRADECIMIENTOS**

A todos mis maestros que con su paciencia y compromiso fueron la base fundamental de mi desarrollo como profesional.

**DEDICATORIA**

*A mi familia*

*“Sus ojos sobresalían de sus cuencas, su cara mostraba una apariencia de agitación y angustia, el latido cardiaco era tan violento que cada sístole sacudía todo el tórax”.*

Caleb Hillier Parry, agosto de 1786.

## TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS .....	2
DEDICATORIA .....	3
TABLA DE CONTENIDO .....	5
ÍNDICE DE FIGURAS .....	11
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	12
GLOSARIO DE TÉRMINOS .....	13
RESUMEN .....	15
ABSTRACT .....	16
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	22
2.1. Definición de hipertiroidismo. ....	22
2.2. Epidemiología. ....	22
2.3. Fisiopatología del hipertiroidismo. ....	25
2.3.1. Fisiología de las hormonas tiroideas (HT). ....	25
2.3.1.1. Conversión periférica de HT. ....	27
2.3.1.2. Mecanismo de acción de las HT. ....	28
2.3.1.3. Efectos sistémicos de las HT. ....	30
2.4. Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo. ....	32
2.5. Etiología del hipertiroidismo. ....	34
2.5.1. Enfermedad de Graves (EG). ....	34
2.5.1.1. Definición. ....	34

2.5.1.2. Epidemiología. -----	35
2.5.1.3. Factores de riesgo. -----	37
2.5.1.4. Patogénesis. -----	42
2.5.1.5. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Graves. -----	51
2.5.1.6. Diagnóstico. -----	53
2.5.1.7. Tratamiento. -----	54
2.5.2. Bocio multinodular tóxico (BMNT) o Enfermedad de Plummer. -----	62
2.5.2.1. Definición. -----	62
2.5.2.2. Epidemiología. -----	62
2.5.2.3. Factores de riesgo para el desarrollo del BMNT. -----	64
2.5.2.4. Patogénesis. -----	66
2.5.2.5. Manifestaciones clínicas. -----	66
2.5.2.6. Diagnóstico. -----	67
2.5.2.7. Tratamiento. -----	69
2.5.3. Adenoma tóxico (AT). -----	73
2.5.3.1. Definición. -----	73
2.5.3.2. Epidemiología. -----	73
2.5.3.3. Patogénesis. -----	74
2.5.3.4. Manifestaciones clínicas. -----	75
2.5.3.5. Diagnóstico. -----	75
2.5.3.6. Tratamiento. -----	76
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA -----	79

3.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN -----	79
3.2. OBJETIVOS -----	81
3.2.1. Objetivo general. -----	81
3.2.2. Objetivos específicos. -----	81
3.3. HIPÓTESIS -----	81
3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES -----	82
3.5. UNIVERSO Y MUESTRA -----	90
3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN -----	91
3.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN -----	91
3.8. TIPO DE ESTUDIO -----	91
3.9. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN -----	92
3.10. ANÁLISIS DE DATOS -----	92
3.11. ASPECTOS ÉTICOS -----	93
CAPÍTULO IV: RESULTADOS -----	94
4.1. Características demográficas del hipertiroidismo. -----	94
4.2. Características hormonales del hipertiroidismo. -----	97
4.3. Distribución etiológica del hipertiroidismo. -----	100
4.4. Caracterización de síntomas y signos del hipertiroidismo. -----	109
4.5. Estado bioquímico tiroideo en los pacientes con hipertiroidismo. -----	113
4.6. Influencia de la edad en las manifestaciones clínicas. -----	117
4.7. Caracterización del tratamiento empleado en el hipertiroidismo. -----	119
4.8. Caracterización de los pacientes después del tratamiento. -----	124

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN-----	125
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES-----	140
CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES -----	143
CAPÍTULO VIII. LIMITACIONES-----	145
BIBLIOGRAFÍA -----	146

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Principales acciones de las HT en los diversos tejidos.....	31
<b>Tabla 2.</b> Índice de Wayne.....	33
<b>Tabla 3.</b> Efectos adversos de las DAT.....	58
<b>Tabla 4.</b> Distribución demográfica de la muestra en pacientes con hipertiroidismo. ....	94
<b>Tabla 5.</b> Promedio de la edad en los diferentes subtipos de hipertiroidismo. ....	95
<b>Tabla 6.</b> Análisis bivariado entre la edad y los diferentes subtipos de hipertiroidismo. ....	96
<b>Tabla 7.</b> Análisis post hoc entre edad y los diferentes subtipos de hipertiroidismo.....	96
<b>Tabla 8.</b> Valores medios de hormonas tiroideas periféricas por sexo y por edad. ....	97
<b>Tabla 9.</b> Análisis bivariado entre la edad y las hormonas tiroideas periféricas.....	97
<b>Tabla 10.</b> Análisis bivariado entre el sexo y las hormonas tiroideas periféricas. ....	98
<b>Tabla 11.</b> Análisis bivariado entre la concentración de hormonas tiroideas periféricas y los diferentes subtipos de hipertiroidismo. ....	99
<b>Tabla 12.</b> Análisis post hoc entre la concentración de T4L y los diferentes subtipos de hipertiroidismo.....	99
<b>Tabla 13.</b> Distribución de la muestra en pacientes con EG. ....	101
<b>Tabla 14.</b> Razón de prevalencia de la EG con respecto a los grupos etarios y al sexo. .	102
<b>Tabla 15.</b> Concentración de hormonas tiroideas periféricas en la EG para el sexo y para la edad.....	103
<b>Tabla 16.</b> Distribución de la muestra en pacientes con BMNT.....	104
<b>Tabla 17.</b> Análisis bivariado entre la concentración de T4L y la edad en el BMNT. ....	106

<b>Tabla 18.</b> Distribución de la muestra en pacientes con AT. ....	107
<b>Tabla 19.</b> Concentración media de hormonas tiroideas periféricas en el AT por edad. .....	108
<b>Tabla 20.</b> Síntomas en los diversos subtipos de hipertiroidismo. ....	109
<b>Tabla 21.</b> Signos en los diversos subtipos de hipertiroidismo .....	109
<b>Tabla 22.</b> Alteraciones cardiacas en el hipertiroidismo.....	110
<b>Tabla 23.</b> Análisis bivariado entre las diversas manifestaciones clínicas y la EG.....	111
<b>Tabla 24.</b> Análisis bivariado entre las diversas manifestaciones clínicas y el BMNT. ....	111
<b>Tabla 25.</b> Análisis bivariado entre las diversas manifestaciones clínicas y el AT.....	112
<b>Tabla 26.</b> Estado tiroideo de las diferentes etiologías del hipertiroidismo.....	113
<b>Tabla 27.</b> Caracterización de las manifestaciones clínicas con el estado tiroideo. ....	114
<b>Tabla 28.</b> Relación entre el estado tiroideo y la presencia de manifestaciones clínicas. .....	115
<b>Tabla 29.</b> Caracterización entre la edad y las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo. .....	117
<b>Tabla 30.</b> Análisis bivariado entre la edad y las manifestaciones clínicas. ....	118
<b>Tabla 31.</b> Caracterización de los tratamientos empleados en los subtipos del hipertiroidismo.....	119
<b>Tabla 32.</b> Tiempo de aparición de efectos adversos después del uso de tiamidas. .	122
<b>Tabla 33.</b> Estado tiroideo posterior al tratamiento.....	124
<b>Tabla 34.</b> Estado tiroideo después del uso de los diferentes métodos de tratamiento	124

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Acción de las hormonas tiroideas sobre las células diana.....	29
<b>Figura 2.</b> Estructura del receptor de TSH (TSH-r).....	44
<b>Figura 3.</b> Vías de señalización del receptor de TSH. ....	46
<b>Figura 4.</b> Mecanismo de acción de los TRAb. ....	47

**ÍNDICE DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1.</b> Distribución (%) del hipertiroidismo por grupos de edad.....	95
<b>Gráfico 2.</b> Diagrama de cajas y bigotes de la concentración de T4L en los diferentes subtipos de hipertiroidismo. ....	98
<b>Gráfico 3.</b> Etiologías del hipertiroidismo (%). ....	100
<b>Gráfico 4.</b> Diagrama de cajas y bigotes de la concentración de T4L según la edad en el BMNT.....	106
<b>Gráfico 5.</b> Porcentaje de éxito en el tratamiento de los diversos subtipos de hipertiroidismo.....	120
<b>Gráfico 6.</b> Distribución (%) del número de tratamientos empleados en el manejo de los diversos subtipos de hipertiroidismo hasta su resolución. ....	121

**GLOSARIO DE TÉRMINOS**

**Anti-TPO:** antiperoxidasa tiroidea  
**AMPc:** adenosín monofosfato cíclico  
**AT:** adenoma tóxico  
**BMN:** bocio multinodular no tóxico  
**BMNT:** bocio multinodular tóxico  
**CMH:** complejo mayor de histocompatibilidad  
**CPA:** células presentadoras de antígenos  
**dL:** decilitro  
**EG:** Enfermedad de Graves  
**ETAI:** enfermedad tiroidea autoinmune  
**FA:** fibrilación auricular  
**FT4:** thyroxine  
**GD:** Graves' disease  
**HLA:** antígeno leucocitario humano  
**HT:** hormonas tiroideas  
**IAM:** infarto agudo de miocardio  
**IC:** intervalo de confianza  
**ICC:** insuficiencia cardiaca  
**Ig:** inmunoglobulina  
**IL:** interleucina  
**INEC:** Instituto Nacional de Estadísticas y Censos  
**INF  $\gamma$ :** interferon gamma  
**IP3:** fosfatidilinositol  
**LRRs:** regiones de repetición ricas en leucina  
**mCi:** milicurio  
**mL:** mililitros

**NIS:** simpuerto sodio-yodo  
**ng:** nanogramos  
**nTreg:** linfocitos T reguladores naturales  
**PLC:** fosfolipasa C  
**pg:** picogramos  
**RAI:** yodo radioactivo  
**RIQ:** rango intercuartílico  
**T3:** triyodotironina  
**T4:** tiroxina  
**T3L:** triyodotironina libre  
**T3T:** triyodotironina total  
**T4L:** tiroxina libre  
**TA:** toxic adenoma  
**TBII:** inmunoglobulina inhibidora de la unión de la TSH  
**TBG:** globulina fijadora de tiroxina  
**Tg:** tiroglobulina  
**TGF- $\beta$ :** factor de crecimiento transformante beta  
**Th1:** linfocitos T helper tipo 1  
**Th2:** linfocitos T helper tipo 2  
**THR:** receptor de hormonas tiroideas  
**TMG:** toxic multinodular goiter  
**TRAb:** anticuerpos contra el receptor de TSH  
**TSAb:** anticuerpos estimulantes contra la TSH  
**TSH:** hormona estimulante de la tiroides o tirotropina  
**TSH-r:** receptor de TSH  
**TSI:** inmunoglobulina estimulante de la tiroides  
**ug:** microgramo

**RESUMEN:**

El hipertiroidismo describe al exceso de producción y liberación de hormonas tiroideas desde la glándula tiroides. Las causas más comunes son la Enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico. Su sintomatología es variada y depende de la edad, severidad y duración de la enfermedad. Las opciones terapéuticas se basan en drogas antitiroideas, yodo radioactivo y ablación quirúrgica.

**Objetivo:** realizar la descripción y análisis de los signos y síntomas, así como, de los métodos terapéuticos de los pacientes con los distintos subtipos de hipertiroidismo.

**Metodología:** estudio descriptivo, observacional, individual de tipo transversal realizado en 207 pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital Eugenio Espejo.

**Resultados:** el 86 % de la muestra correspondió a la EG, seguida por el AT en el 7.7 % y finalmente el BMNT con 6.3 %. La relación mujer:hombre en la EG fue de 5 a 1. La concentración de T4L fue mayor en la EG que en los otros subtipos de hipertiroidismo. El hipertiroidismo subclínico se presentó en el 25.5 % de los pacientes, siendo en el BMNT la presentación común. Los principales signos y síntomas fueron: temblor distal (47 %), bocio (46 %), pérdida de peso (45 %), taquicardia (33 %) y palpitaciones (31 %). Las tionamidas tuvieron el porcentaje más alto de fracaso terapéutico y un riesgo de neutropenia de 4.4 %. El uso de RAI tuvo un porcentaje de éxito del 92 % en la EG y 100% en el AT. En general el 92.9 % necesitó suplementación hormonal con levotiroxina después del tratamiento.

**Conclusiones:** la EG fue la etiología más común del hipertiroidismo, afectando principalmente a mujeres con una edad promedio de 41 años. La tríada de: temblor distal, pérdida de peso y bocio en este estudio fue sugerente de EG. En la EG, el RAI debe ser considerado como agente de primera línea por sobre las tionamidas debido a su disponibilidad, seguridad, experiencia y alto porcentaje de éxito.

**Palabras clave:** hipertiroidismo, tirotoxicosis, Enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico.

#### **ABSTRACT**

Hyperthyroidism describes the excess production and release of thyroid hormones from the thyroid gland. The most common causes are Graves' disease (GD), toxic multinodular goiter (TMG) and toxic adenoma (TA). Its symptomatology is varied and depends on the age, severity and duration of the disease. The therapeutic options are based on antithyroid, radioactive iodine and surgical ablation.

**Objective:** to perform the description and analysis of the signs and symptoms, as well as, the therapeutic methods of patients with the different subtypes of hyperthyroidism.

**Methodology:** descriptive, observational, individual cross-sectional study conducted in 207 patients treated at the Endocrinology Department of Eugenio Espejo Hospital.

**Results:** 86% of the sample corresponded to the GD, followed by the TA in 7.7% and finally the TMG with 6.3%. The female: male ratio in the GD was 5 to 1. The concentration

of FT4 was higher in the GD than in the other subtypes of hyperthyroidism. Subclinical hyperthyroidism occurred in 25.5% of patients. The main signs and symptoms were: distal tremor (47%), goiter (46%), weight loss (45%), tachycardia (33%) and palpitations (31%). Thionamides had the highest percentage of therapeutic failure, with a risk of neutropenia of 4.4%. The use of RAI had a success rate of 92% in the GD and 100% in the TA. Overall, 92.9% needed hormonal supplementation with levothyroxine after treatment.

**Conclusions:** GD was the most common pathology of hyperthyroidism, mainly affecting women with an average age of 41 years. The triad of: distal tremor, weight loss and goiter in this study was suggestive of GD. In the GD, RAI should be considered as a first-line agent over thionamides due to its availability, safety, experience and high success rate.

**Keywords:** hyperthyroidism, thyrotoxicosis, Graves' disease, toxic multinodular goiter, toxic adenoma.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La tirotoxicosis es un término general que comprende el exceso de hormonas tiroideas circulantes y su efecto a nivel tisular, mientras que el hipertiroidismo es una forma específica de tirotoxicosis que describe el exceso de producción y liberación hormonal desde la glándula tiroides (Devereaux & Tewelde, 2014).

Existen diversas presentaciones de hipertiroidismo siendo las más representativas: bocio tóxico difuso (Enfermedad de Graves, CIE 10: E05.0), adenoma tóxico (CIE 10: E05.1) y bocio multinodular tóxico (Enfermedad de Plummer, CIE 10: E05.2).

La Enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo en los países desarrollados y en áreas con alto consumo de yodo; su pico de presentación es entre los 30 y 40 años y su frecuencia disminuye conforme avanza la edad. El bocio multinodular tóxico es la segunda causa de hipertiroidismo, a diferencia de la Enfermedad de Graves, esta es más frecuente en ancianos y en áreas con deficiencia de yodo. El adenoma tóxico es más común en áreas con deficiencia de yodo y en mujeres, con una frecuencia creciente asociada con la edad (McKeown, Tews, Gossain, & Shah, 2005).

Con respecto al espectro de las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo, esta es variada, inespecífica y depende de factores como edad, duración de la enfermedad y la magnitud del exceso de las hormonas tiroideas pudiendo ir desde un estado

asintomático o leve en la enfermedad subclínica hasta la crisis tirotóxica o tormenta tiroidea (Devereaux & Tewelde, 2014).

El diagnóstico se realiza primeramente mediante la determinación de TSH, si esta se encuentra suprimida (por debajo del intervalo de referencia) se determinan los niveles séricos de hormonas periféricas (T4L y T3T). Se denomina hipertiroidismo manifiesto si los niveles de hormonas periféricas están incrementados, mientras que se denomina hipertiroidismo subclínico si dichas hormonas están aún en rangos normales (De Leo, Lee, & Braverman, 2016).

El tratamiento del hipertiroidismo está basado en tres pilares dependiendo de su etiología, repercusión del cuadro clínico y preferencias del paciente: los fármacos antitiroideos, la ablación con yodo radioactivo y la cirugía. Cualquiera de estas opciones son efectivas en la Enfermedad de Graves, mientras que los pacientes con adenoma tóxico o bocio multinodular tóxico las drogas antitiroideas son usadas para restaurar el eutiroidismo antes del tratamiento definitivo con yodo radioactivo o cirugía. Además, se pueden usar los  $\beta$  bloqueantes para aliviar los síntomas de la tirotoxicosis (De Leo et al., 2016).

Las modalidades terapéuticas no han sufrido variación en los últimos años y las consecuencias de la elección de un tratamiento sobre el otro varían desde altas tasas de

recaídas en el caso de las drogas antiroideas, hasta el hipotiroidismo permanente en el caso del yodo radioactivo o la cirugía, por lo que necesita una profunda comprensión de esta enfermedad para obtener la mejor respuesta al tratamiento con la menor cantidad de efectos adversos.

Este proyecto está compuesto por ocho capítulos, donde, se realiza una descripción pormenorizada del análisis de los síntomas y signos presentados en las personas afectadas por hipertiroidismo, así como, la distribución de las diferentes etiologías de este síndrome. Por último, se pretende diferenciar los tipos de tratamiento y la respuesta a las diferentes modalidades terapéuticas empleadas en los sujetos de investigación.

En el primer capítulo de esta tesis se encuentra una visión general del hipertiroidismo, desde su definición, subtipos, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. En el segundo capítulo se efectúa una revisión bibliográfica ordenada, exhaustiva y concreta sobre el hipertiroidismo, partiendo primeramente desde la base fisiológica de las hormonas tiroideas hasta la caracterización fisiopatológica de las diversas formas de hipertiroidismo y posteriormente se mencionan las modalidades de tratamiento usadas en la actualidad.

El tercer capítulo se menciona la metodología con sus objetivos generales y específicos, así como, la operacionalización de variables y se describe la manera de recolección de los datos y las técnicas estadísticas utilizadas.

El capítulo cuarto contiene los resultados de este trabajo, el capítulo quinto detalla la discusión del tema de investigación, en el capítulo sexto, séptimo y octavo se encuentran las conclusiones, recomendaciones y limitaciones y al final se relatan las referencias bibliográficas.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Definición de hipertiroidismo.**

El hipertiroidismo es un desorden endocrinológico caracterizado por un inapropiado aumento de la producción y liberación de hormonas tiroideas desde la glándula tiroides; hay que diferenciarlo de la tirotoxicosis que es un término general que se utiliza para definir “A todas las causas del exceso de hormonas tiroideas circulantes y sus efectos a nivel tisular” (De Leo et al., 2016).

Existen dos formas de presentación bioquímica del hipertiroidismo: el hipertiroidismo subclínico (si la TSH [tirotropina] está por debajo del nivel de referencia con niveles de hormonas periféricas [t4 libre y t3 libre] en rangos normales) y el hipertiroidismo manifiesto (si la TSH está por debajo del nivel de referencia con niveles de hormonas periféricas [t4 libre y t3 libre] elevadas). El término hipertiroidismo manifiesto durante este trabajo será utilizado como sinónimo del hipertiroidismo.

### **2.2. Epidemiología.**

En países desarrollados como Estados Unidos, el estudio NHANES III estimó una prevalencia de hipertiroidismo del 1.2 %, siendo 0.7 % para el hipertiroidismo subclínico y 0.5 % para el hipertiroidismo manifiesto (Kravets, 2016).

En Europa se estimó una prevalencia similar de hipertiroidismo en la población general del 1.1 % a 1.6 %, siendo 0.7 % para el hipertiroidismo manifiesto (Taylor et al., 2018; Tunbridge et al., 1977).

Sin embargo, estos datos provienen de zonas yodo suficientes. En países como Dinamarca se llevó a cabo un estudio transversal en una población con consumo deficiente de yodo, entre 40 a 70 ug de yodo por día, evidenciándose una probabilidad de hipertiroidismo de hasta 2 a 3 veces más que en poblaciones con consumo de yodo excesivo como Islandia (consumo de yodo de 400 a 450 ug/día) (Zimmermann & Boelaert, 2015).

Se interpreta que este exceso de hipertiroidismo es debido al aumento de casos de enfermedad tiroidea nodular en pacientes adultos mayores de las zonas con yodo deficiencia, ocasionado por el mayor crecimiento tiroideo y la mutagénesis que conducen al desarrollo de tirocitos autónomos (Zimmermann & Boelaert, 2015).

En lo que respecta a la incidencia, en Estados Unidos se reportan 0.38 casos por 1000 mujeres por año y 0.14 casos por 1000 hombres por año (Franklyn & Boelaert, 2012). En Reino Unido se reporta una incidencia 0.8 casos por 1000 mujeres por año (Tunbridge et al., 1977).

Con referencia a la edad, el hipertiroidismo ocurre en todas las edades, pero tiene un pico de presentación a los 20 a 50 años, siendo el sexo femenino el más afectado en todas las formas de presentación del hipertiroidismo con una relación aproximada de 5-7 a 1. En cuanto a la etnia, pocos son los datos disponibles, pero se ha visto que es más frecuente en la etnia blanca (Devereaux & Tewelde, 2014; Gessl, Lemmens-Gruber, & Kautzky-Willer, 2013).

En Latinoamérica, Medellín reporta una prevalencia de hipertiroidismo subclínico y de hipertiroidismo manifiesto de 1.3 % y 0.7 % respectivamente (Carmona, Bedoya, Acevedo, & Cardona, 2018). Chile, en una encuesta Nacional de Salud (2009-2010), reportó una incidencia de hipertiroidismo de 1.2 % siendo más frecuente en mujeres que hombres (2.17 casos por 100.000 habitantes versus 0.20 casos por 100.000 habitantes (Claudio Liberman, 2013). Argentina ha informado una prevalencia de hipertiroidismo subclínico de 0.7 % (Urciuoli et al., 2016).

En Ecuador, según los datos del INEC del 2017, se reportaron 157 casos de hipertiroidismo, de los cuales, la Enfermedad de Graves (EG) fue la causa más común, seguida por el bocio multinodular tóxico (BMNT) y finalmente el adenoma tóxico (AT) con una incidencia de 61 %, 24 % y 14 % respectivamente (MSP, 2017).

El resto de investigaciones realizadas en nuestro país de pacientes con hipertiroidismo corresponden a estudios de prevalencia:

-Un estudio poblacional en la provincia de Chimborazo, con muestreo al azar, encontró una prevalencia de 2.2 % similar a las reportadas a nivel mundial (Zumba, 2015).

-Una cohorte de 289 pacientes embarazadas procedentes de la Maternidad Isidro Ayora de la Ciudad de Quito en el 2015, estimó una prevalencia de 1.04 % de hipertiroidismo (Cordero, 2017).

-En personas con enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, se evidenció una prevalencia de 3.1 % en una cohorte de 97 participantes (Morocho, 2018).

### **2.3. Fisiopatología del hipertiroidismo.**

#### **2.3.1. Fisiología de las hormonas tiroideas (HT).**

La glándula tiroides secreta principalmente tres formas de HT: la T4 o tiroxina, la T3 o triyodotironina y la T3r (T3 reversa) con una liberación de 91 %, 7 % y 2 % respectivamente. La T4 es producida totalmente en la glándula tiroides; mientras que la T3 se produce a nivel glandular en un 10 % y el restante 90 % es producto de la conversión periférica de T4 por medio de desyodasas tipo 1 y tipo 2; y finalmente la T3r se origina en un 98 % a nivel periférico por acción de las desyodasas tipo 1 y tipo 3 y el restante 2 % se produce a nivel glandular (Hall, 2016).

Por lo mencionado, la T4 es considerada como una prohormona que sirve como almacenamiento de T3, mientras que la T3 es la hormona tiroidea metabólicamente activa y la T3r es un metabolito inactivo de la degradación de T4 principalmente.

Una vez que las HT son sintetizadas y liberadas a la circulación periférica, el 99.98 % de T4 y el 99.7 % de T3 se unen a proteínas plasmáticas, de manera predominante a la TBG (globulina fijadora de tiroxina) y en menor medida a la albúmina y a la transtiretina. Esta interacción alta con las proteínas plasmáticas asegura que exista un reservorio o suministro constante de HT (Wondisford, 2016).

En condiciones normales, la producción de T4 y de T3 es de 85 ug/día y de 33 ug/día respectivamente. A nivel glandular la proporción de T4:T3 es de 20 a 1, mientras que a nivel plasmático la proporción de T4:T3 es más alta siendo de 100 a 1. Con referencia a valores absolutos, a nivel plasmático la cantidad de T4 total es de 4.5 a 12 ug/dL y de T3 total es de 45 a 132 ng/dL. Esta mayor diferencia, se debe a la afinidad menor de TBG de alrededor 20 veces comparado con la T4, lo que resulta en un mayor aclaramiento de T3 (Wondisford, 2016).

La mayor afinidad de T4 a las proteínas plasmáticas le confiere una vida media de aproximadamente 5 a 7 días, mientras que la menor afinidad de la T3 a las proteínas

plasmáticas hacen que esta hormona tenga una mayor tasa de aclaramiento y una vida media reducida de 24 horas (Salvatore, Davies, Schlumberger, Hay, & Larsen, 2016).

La cantidad de HT libres dependerán de la concentración y de la saturación de la TBG. La fracción libre de T4 (T4L) corresponde al 0.02% del total de T4 es decir 1.5 ng/dL, mientras que la fracción libre de T3 (T3L) es del 0.3% del total de T3 es decir 2.3 pg/mL (Salvatore et al., 2016).

Desde el punto de vista metabólico, a pesar que la T4L tiene una mayor concentración plasmática, es la T3L la que se considera de mayor actividad metabólica. Esto se debe a la mayor afinidad de hasta 10 veces más que tiene la T3L por los receptores nucleares de HT (Barret, 2017).

#### **2.3.1.1. Conversión periférica de HT.**

El metabolismo final de las HT es su conversión periférica mediante la acción de desyodasas tipo 1, tipo 2 o tipo 3.

##### ***Desyodasa tipo 1 (D1) y tipo 2 (D2)***

Las desyodasas tipo D1 y D2 catalizan la formación de T4 a T3 eliminando el grupo de yodo de la posición 5' del anillo externo de la T4. La D1 se localiza principalmente en el hígado, riñón, tiroides, hipófisis y a nivel celular en la membrana plasmática y se

diferencia de la D2 en que forma tanto T3 y T3r; en cambio la D2 se localiza en el sistema nervioso central, hipófisis, tejido adiposo pardo, tiroides, placenta, músculo esquelético y corazón y a nivel celular en el retículo endoplasmático, lo que le confiere la propiedad de convertir más T3 a nivel intracelular (Salvatore et al., 2016).

### ***Desyodasa tipo 3 (D3)***

Esta desyodasa disminuye la actividad tiroidea mediante la conversión de T4 a T3r y de T3 a 3-3' diyodotironina, que son hormonas que no tienen acción a nivel nuclear sobre los receptores de HT. Por lo tanto, la acción principal de esta enzima es depurar el plasma de T3. La D3 se encuentra principalmente a nivel placentario, cerebro y piel (Wondisford, 2016).

En conclusión: el reservorio de HT activa circulante (T3) se relaciona con la actividad de la D1; la conversión de T4 en T3 a nivel tisular involucra a la D2; y la depuración de hormona activa involucra a D3.

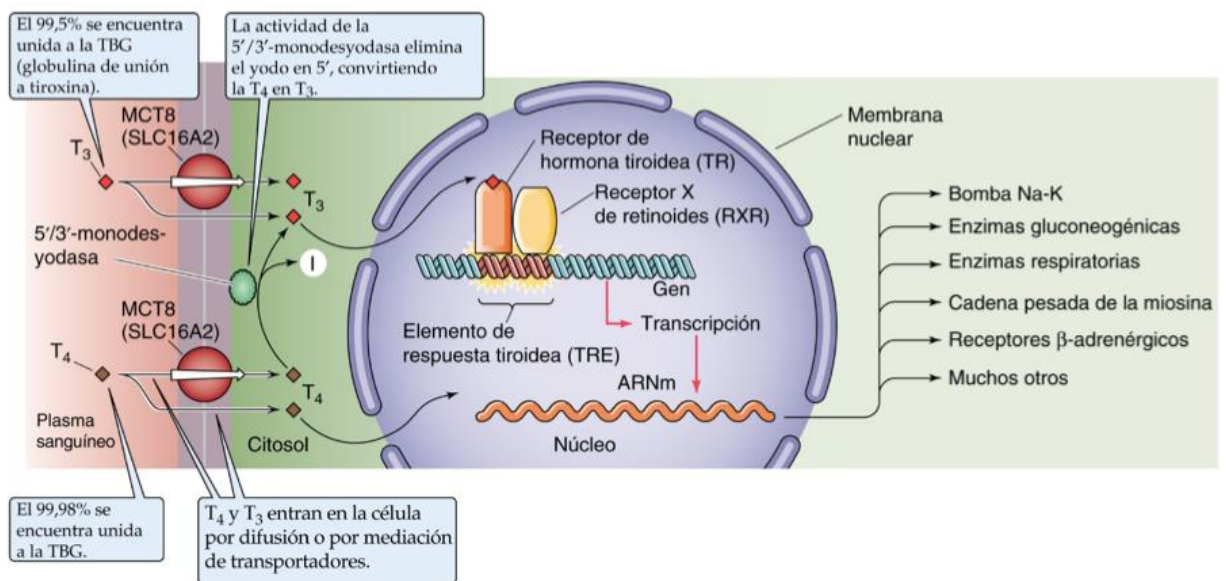
#### **2.3.1.2. Mecanismo de acción de las HT.**

Una vez que las HT son liberadas a la circulación periférica, estas ingresan a la célula diana mediante difusión facilitada. Diversas son las proteínas que participan en este transporte a través de la membrana celular, como el transportador de monocarboxilatos 8 (MCT8), el MCT10, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1C1 (OATP1C1),

los transportadores de L-aminoácidos, las proteínas asociadas con resistencia a múltiples fármacos, la translocasa de ácido graso y el polipéptido cotransportador de Na+/taurocolato (Figura 1) (Wondisford, 2016).

Ya en el interior de las células, las HT deben de unirse a los receptores de hormonas tiroideas (THR), que son receptores nucleares difundidos en todos los tejidos del cuerpo, pero en mayor medida se localizan a nivel hepático, corazón y cerebro. A diferencia de otros tipos de receptores, estos THR están activos en presencia o ausencia de su ligando (HT) y se ha visto que su activación produce la mayor parte de los efectos fisiológicos tiroideos (Figura 1) (Wondisford, 2016).

**Figura 1.** Acción de las hormonas tiroideas sobre las células diana.



**Fuente:** Barret, E. (2017). La glándula tiroides. En *Fisiología médica* (3.<sup>a</sup> ed., pp. 1006-1017). Elsevier.

Existen dos tipos de genes que transcriben a los THR, el gen  $\alpha$  y el gen  $\beta$  y su expresión varía según cada tejido y según la fase del desarrollo humano. Ambos receptores poseen tres dominios, el primero se une a los elementos de respuesta del ADN o llamados elementos de respuesta de la hormona tiroidea (TRE), el segundo conforma heterodímeros con el receptor X de retinoides (RXR) y el tercero participa en la transcripción genética (Figura 1) (Barret, 2017).

Como se mencionó, los THR se mantienen activos independientemente de su unión con las HT. Los THR no ligados reclutan proteínas corepresoras como el corepresor NR y mediador silenciador para receptores de ácido retinoico y de hormona tiroidea (SMRT). Estas proteínas se unen fuertemente al receptor nuclear impidiendo que se pueda activar la transcripción. Las HT estimulan la expresión génica al remover los corepresores y al estimular el posterior reclutamiento de complejos coactivadores que mejoran la transcripción genética (Wondisford, 2016).

#### **2.3.1.3. Efectos sistémicos de las HT.**

Debido a que los THR están difundidos de manera ubicua, los efectos de las HT son generalizados y dependen del tejido estimulado y del grado de concentración de dichos receptores (Tabla 1).

**Tabla 1.** Principales acciones de las HT en los diversos tejidos.

<b>Tejido</b>	<b>Efecto</b>
<b>Hígado</b>	-Regulación de la termogénesis y lipogénesis. - $\beta$ oxidación de los ácidos grasos. -Gluconeogénesis.
<b>Tejido Adiposo</b>	-Promueve el aumento de grasa blanca. -Estimula la termogénesis adaptativa en los tejidos adiposos marrones.
<b>Corazón</b>	-Aumenta el gasto cardiaco debido al efecto cronotrópico e inotrópico positivo.
<b>Hipófisis</b>	-Estimula la secreción de hormona de crecimiento. -Participa en la retroalimentación tiroidea para mantener su homeostasis.
<b>Músculo</b>	-Promueve el catabolismo muscular. -Aumenta el gasto energético del músculo esquelético. -Sensibiliza la respuesta muscular a la insulina por medio de los GLUT.
<b>Sistema esquelético</b>	-Participa en la maduración ósea normal.
<b>Intestino</b>	-Participa en la maduración del intestino delgado normal.
<b>Piel</b>	-Controla el flujo sanguíneo dérmico -Interviene directamente en el desarrollo de la epidermis, la dermis y el cabello. -Se han detectado receptores a nivel de los queratinocitos epidérmicos, fibroblastos de la piel, células del músculo piloso capilar, células de las glándulas sebáceas, células endoteliales vasculares, células de Schwann y varios tipos de células que forman el folículo piloso (Safer, 2012; Wondisford, 2016).

**Fuente:** -Wondisford, F. E. (2016). Thyroid Hormone Action. En *Endocrinology: Adult and Pediatric* (pp. 1336-1349.e3). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00077-9>

-Safer, J. D. (2012). Thyroid hormone action on skin. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 19(5), 388-393. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328357b45e>

#### **2.4. Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo.**

Los hallazgos clínicos del hipertiroidismo pueden dividirse en tres categorías: 1) relacionados al estado hipermetabólico, 2) relacionados al efecto de masa del bocio, y 3) dependiendo de las características propias de cada subtipo de hipertiroidismo.

Estos signos y síntomas están presentes en la mayor parte de los pacientes, y son dependientes de la edad, duración de la enfermedad y del exceso de hormonas tiroideas periféricas. En la literatura mundial estos signos y síntomas reportados son: palpitaciones (99 %), ansiedad (95 %), sudoración (90 %), intolerancia al calor (90 %), irregularidades menstruales (90 %), fatiga (85 %), pérdida de peso (85 %), disnea (80 %), oligomenorrea (80 %), aumento del apetito (65 %), alteraciones del sueño (42 %), diarrea (30 %) y arritmias o alteraciones cardíacas (11.8 %) (Goichot, Caron, Landron, & Bouée, 2016; Menconi, Marcocci, & Marinò, 2014).

Cabe mencionar, que la presencia y combinación de estos varía entre pacientes, siendo más notorios en jóvenes que en ancianos en donde la única manifestación clínica puede ser la depresión (Goichot et al., 2016).

Debido al amplio espectro de manifestaciones clínicas, Wayne en 1959 desarrolló una herramienta para ayudar a diagnosticar de manera más temprana a pacientes con hipertiroidismo y así limitar la necesidad de pruebas diagnósticas. Esta herramienta se

basa en una serie de signos y síntomas presentes en pacientes hipertiroidismo. Una puntuación mayor a 19 indica hipertiroidismo con una exactitud del 85 %; entre 11 a 18 indica hipertiroidismo dudoso, mientras que una puntuación menor a 11 indica eutiroidismo (Tabla 2) (Kalra, Goyal, & Khandelwal, 2011).

**Tabla 2.** Índice de Wayne

Síntomas de reciente y/o incremento en la severidad	Puntaje	Signos	Presente	Ausente
Disnea de esfuerzos	+1	Tiroides palpable	+3	-3
Palpitaciones	+2	Soplo tiroideo	+2	-2
Cansancio	+2	Exoftalmos	+2	
Preferencia por el calor	-5	Retracción palpebral	+2	
Preferencia por el frío	+5	Párpado perezoso	+1	
Diaforesis	+3	Hiperquinesia	+4	-2
Nerviosismo	+2	Manos calientes	+2	-2
Apetito aumentado	+3	Manos húmedas	+1	-1
Apetito disminuido		Pulso		
	-3	< 80 lpm		-3
		80 a 90 lpm	0	
		>90lpm	+3	
Aumento de peso	-3	Fibrilación auricular	+4	
Disminución de peso	+3			

**Fuente:** Kalra, S., Goyal, A., & Khandelwal, S. (2011). Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(6), 89. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83332>

Sin embargo, esta herramienta a pesar de tener una alta sensibilidad y especificidad, falla en que la puntuación varía dependiendo al observador y en que no todos los síntomas y signos, que son frecuentes, están incluidos en los criterios de Wayne (S., David S., K., & B. K., 2018).

A nivel hospitalario, Guevara y colaboradores, realizaron un estudio donde evaluaron las causas principales de hospitalización en este grupo de pacientes siendo el compromiso cardiovascular (insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular), las infecciones y las complicaciones gineco-obstétricas las más frecuentes. (Guevara-Linares, Jasso-Huamán, Ramírez-Vela, & Pinto-Valdivia, 2016).

Aparte de lo mencionado, en cada subtipo de hipertiroidismo se pueden encontrar signos y síntomas propios que están relacionados al tamaño del bocio y/o a la naturaleza propia de la enfermedad, mismos que se describirán más adelante.

## **2.5. Etiología del hipertiroidismo.**

El hipertiroidismo engloba tres entidades etiológicas: la Enfermedad de Graves (EG), el bocio multinodular tóxico (BMNT) y el adenoma tóxico (AT).

### **2.5.1. Enfermedad de Graves (EG).**

#### **2.5.1.1. Definición.**

La EG es una patología tiroidea autoinmune, caracterizada por la activación del receptor de TSH por medio de anticuerpos estimulantes denominados TRAb (por sus siglas en inglés *TSH receptor antibody*). Esta activación, provoca una hipertrofia e hiperplasia folicular que da como resultado un aumento del tamaño de la tiroides (bocio difuso), así

como, un aumento en la producción de hormonas tiroideas periféricas (T. F. Davies, Laurberg, & Bahn, 2017).

Clínicamente, la EG tiene la peculiaridad de cursar de manera distintiva con manifestaciones extratiroideas típicas como la oftalmopatía, mixedema pretibial y acropaquia tiroidea.

#### **2.5.1.2. Epidemiología.**

La EG forma parte del espectro comprendido en el marco de la Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETAI), y como tal forma parte de las enfermedades autoinmunes órgano – específicas. La EG – ETAI es altamente prevalente, afectando hasta el 2 % de la población general, de los cuales la mayoría de casos corresponde a mujeres (Simmonds & Gough, 2004). La EG representa hasta el 80 % de todas las causas de tirotoxicosis y abarca un 60 a 80 % de los casos de hipertiroidismo (Weetman, 2000).

Con respecto a su incidencia, la EG se ve influenciada por una serie de factores, especialmente los niveles de consumo de yodo. En Suecia donde no hay yodo deficiencia se presenta una incidencia de 21 casos por 100.000 habitantes por año y países yodo deficientes como Dinamarca, la incidencia es menor siendo de 15 por 100.000 habitantes por año (Abraham-Nordling et al., 2011; Laurberg et al., 2006).

En relación con la prevalencia, esta es difícil de determinar debido a la influencia de factores externos como la etnia, la situación geográfica, presencia de factores medioambientales y genéticos y el consumo de yodo. En países yodo suficientes como Estados Unidos se reporta una prevalencia en torno al 1.2 % (Prasek, Płazińska, & Królicki, 2015).

En nuestro país, se ha comprobado por análisis de yodurias la corrección de la deficiencia de este mineral, incluso reportándose un exceso del aporte alimentario de este elemento (yodurias de 300 ug/L [consumo elevado]), lo que se ha relacionado con la aparición de procesos autoinmunes e hipertiroidismo inducido por yodo, en este último caso con yodurias mayores a 500 ug/L, y sobre todo, en comunidades con déficit previo de larga evolución. La relación precisa entre aporte excesivo de yodo y la aparición de hipertiroidismo de diversas etiologías en el Ecuador no ha sido estudiada hasta donde se ha podido constatar por revisión de publicaciones indexadas (Pacheco et al., 2005).

Con referencia al sexo, es más común en mujeres que en hombres, con una relación que va de 5 - 10 a 1 respectivamente. Entre las mujeres se ha estimado una incidencia de 0.1 a 1 por cada 1000 mujeres por año (Holm et al., 2005).

La edad es otra determinante en la EG, esta se presenta comúnmente en picos entre los 40 a 60 años, pero se puede observar casos en personas de cualquier edad, incluidos niños (Marino, Vitti, & Chiovato, 2016).

Poco se conoce acerca de la incidencia entre grupos étnicos. Se ha reportado una incidencia similar entre la etnia blanca y la asiática y una menor incidencia en la etnia negra (Prasek et al., 2015).

Según los datos del INEC del 2017, en Ecuador de todos los casos de hipertiroidismo la EG (codificada como CIE10: E050) registró una incidencia del 61 %, de los cuales el 80 % de estos casos correspondieron a mujeres entre una edad de 30 a 60 años (MSP, 2017).

#### **2.5.1.3. Factores de riesgo.**

La EG es considerada una patología multicausal donde los factores de riesgo juegan un papel importante en su desarrollo en individuos genéticamente susceptibles. Los estudios en gemelos, que no siempre son "concordantes" para la enfermedad, estiman que las causas genéticas representan el 80 % del riesgo de desarrollar la EG, mientras que los factores ambientales el restante 20 % (Bartalena, 2013).

### **2.5.1.3.1. Factores de riesgo endógenos.**

**Predisposición genética:** se ha estipulado una fuerte relación genética entre familiares y el desarrollo de la EG. Entre los hermanos de los portadores de la EG, se ha estimado una prevalencia de anticuerpos tiroideos circulantes de hasta un 56 % (Marino et al., 2016).

La predisposición genética representa hasta el 80 % del riesgo de desarrollar la EG; múltiples estudios han demostrado que la EG es 4 veces más frecuente en pacientes con antecedentes familiares de patología tiroidea de cualquier tipo, aumentando hasta 6 veces si existe un familiar de primer grado con antecedentes de EG.

Si un miembro de la familia tiene la enfermedad existe 5 veces la probabilidad de tener la EG, si hay dos miembros en la familia la probabilidad aumenta en 310 veces (Hemminki, Li, Sundquist, & Sundquist, 2010).

#### **Genes predisponentes para el desarrollo de la EG:**

*-Complejo HLA:* son un grupo de genes que tienen como finalidad regular el sistema inmune mediante la expresión de los CMH (complejo mayor de histocompatibilidad). Estos se convierten en blanco fácil para la génesis de enfermedades autoinmunes debido al alto polimorfismo que representan. De hecho, el polimorfismo del HLA DR3 (HLA-DRB1\*03) está relacionado con un incremento de riesgo relativo de 3 a 4 veces más para la EG en la población caucásica (Marino et al., 2016).

En otros grupos poblaciones como los asiáticos y los africanos, se han relacionado los haplotipos HLA-DRB1 \* 0405 / DQB1 \* 0401 y al HLA-DRB1 \* 0301 respectivamente como causantes de la enfermedad (Lombardi et al., 2016).

En general, parece que el HLA explica la predisposición genética al desarrollo de la EG, pero no es ni el principal ni el único determinante, aunque representa un factor establecido de aumento de riesgo (Marino et al., 2016).

Aparte del HLA, se han reportado múltiples mutaciones de genes que codifican proteínas como el CD40, CTLA4, la tirosin fosfatasa 22 (PTNP22), receptores like fc (FCRL3), la tiroglobulina, el TSH-r, que contribuyen en el curso del desarrollo de la EG (Marino et al., 2016).

#### **2.5.1.3.2. Factores de riesgo ambientales.**

La discrepancia entre gemelos y familiares de primer grado de pacientes con EG hace pensar que los factores ambientales juegan un papel fundamental en individuos genéticamente susceptibles. Se ha estimado que los factores ambientales están involucrados en el inicio de la EG en el 20 a 30 % de los casos (Wémeau, Klein, Sadoul, Briet, & Vélayoudom-Céphise, 2018).

**Infecciones:**

-*Yersinia enterocolitica*: se ha reportado una probable asociación entre este patógeno y el desarrollo de la enfermedad, mostrando que ciertas proteínas de la *Y. enterocolitica*, como las proteínas IgA e IgG de la porina F de la membrana externa, reaccionan de forma cruzada conduciendo a la inducción de anticuerpos contra el receptor de TSH (Wiersinga, 2016).

A pesar de estas observaciones, se debe tener en cuenta que la mayoría de los pacientes con infecciones por *Yersinia* no desarrollan la enfermedad, por lo tanto, la evidencia a favor de las infecciones por *Yersinia* como causa precipitante de la EG espera confirmación (Marino et al., 2016).

-*Helicobacter pylori*: una gran prevalencia de pacientes con *H. pylori* que tienen la cepa Cag-A-positiva tienen anticuerpos anti-TPO positivos que se han relacionado con la EG, aunque faltan más estudios para confirmar su rol causal en la enfermedad (Choi et al., 2017).

**Tabaquismo:** se ha relacionado al tabaquismo como factor de riesgo para el desarrollo de la EG, así como para oftalmopatía tiroidea y para recaída después de la suspensión de drogas antitiroideas que es más pronunciada en el sexo femenino con un OR de 4.4 y 2 respectivamente (Arnson, Shoenfeld, & Amital, 2010).

Los mecanismos patogénicos propuestos son: 1) destrucción de los tirocitos inducida por los metabolitos del tabaco causando una exposición de antígenos tiroideos al sistema inmune; 2) una mayor proliferación de fibroblastos y un aumento de glucosaminoglicanos secundarios a un estado hipóxico tisular desencadenado por el tabaco (Arnson et al., 2010).

**Stress:** se ha hipotetizado que las hormonas del stress (cortisol o catecolaminas) causan una disminución del número de células nTreg, mismas que participan en la tolerancia inmune y en la respuesta antagónica de los Th1, que son responsables del desarrollo de la EG (Falgarone, Heshmati, Cohen, & Reach, 2013).

**Radiación:** no está claro si la radiación es un factor de riesgo para el desarrollo de la EG, sin embargo, se ha demostrado que un 5 % de los pacientes que reciben dosis altas de radiación, ya sea externa o interna, pueden desarrollar EG debido al reconocimiento por parte del sistema inmune de autoantígenos liberados de una glándula tiroides dañada, pero solo en sujetos que son inmunológicamente propensos a desarrollar la enfermedad (Nagayama, 2018).

Además, se ha reportado en pacientes tratados con <sup>131</sup>I un aumento de los TRAb que vuelven a las concentraciones previas al tratamiento en el plazo de 1 año (T. F. Davies et al., 2017).

**Sexo:** la EG es de 5 a 10 veces más común en mujeres que en hombres y especialmente después de la pubertad, esto es debido a que los estrógenos favorecen a la formación de anticuerpos potenciados por las células Th2 (helper tipo 2), incrementando posiblemente el desarrollo de una función autoinmune anormal. Además se ha sugerido que la predisposición genética de las mujeres hacia las enfermedades autoinmunes, se debe a la susceptibilidad de la carga cromosómica XX hacia una disminución de la tolerancia antigénica (Gleicher & Barad, 2007).

#### **2.5.1.4. Patogénesis.**

La EG es una patología multifactorial desencadenada por la interacción de influencias genéticas, hormonales y ambientales que conduce al inicio de una reacción autoinmune mediada por las células T y B y otros autoantígenos, que actúan principalmente sobre el TSH-r (receptor de TSH), Tg (tiroglobulina), TPO (tiroperoxidasa) y el NIS (cotransportador sodio-yodo). De ellos, el principal mecanismo responsable del aumento del tamaño de la tiroides (bocio difuso) así como del aumento en la producción de hormonas tiroideas periféricas son los autoanticuerpos circulantes contra el receptor de TSH llamados TRAb (McLachlan & Rapoport, 2014).

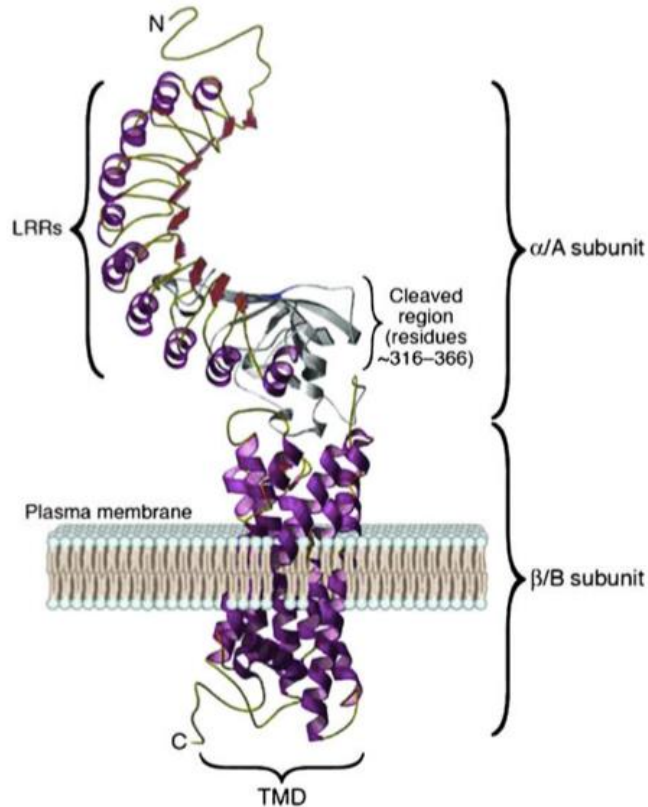
A continuación, se tratará de exponer los diferentes mecanismos implicados en el desarrollo de la EG.

**2.5.1.4.1. Estructura del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH-r):**

El TSH-r es un receptor transmembrana que pertenece a la superfamilia de genes de receptores acoplados a la proteína G compartiendo la estructura de la familia de receptores de 7 dominios. Consta de una secuencia de 764 aminoácidos codificado por el gen que se encuentra localizado en el cromosoma 14q31 (Figura 2) (Tuncel, 2017).

Este receptor se encuentra localizado en la membrana basolateral de las células foliculares tiroideas, y se subdivide en 2 subunidades: la alfa ( $\alpha$ ) y la beta ( $\beta$ ) unidos por un puente disulfuro. La subunidad  $\alpha$ , por medio de las regiones de repetición ricas en leucina (LRRs), presenta actividad de unión tanto a la TSH como a los TRAb, mientras que la subunidad  $\beta$  contiene los dominios extracelulares y citoplasmáticos (T. F. Davies et al., 2017).

**Figura 2.** Estructura del receptor de TSH (TSH-r).



**Fuente:** Latif, R., Morshed, S. A., Zaidi, M., & Davies, T. F. (2009). The Thyroid-Stimulating Hormone Receptor: Impact of Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies on Multimerization, Cleavage, and Signaling. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 38(2), 319-341. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2009.01.006>

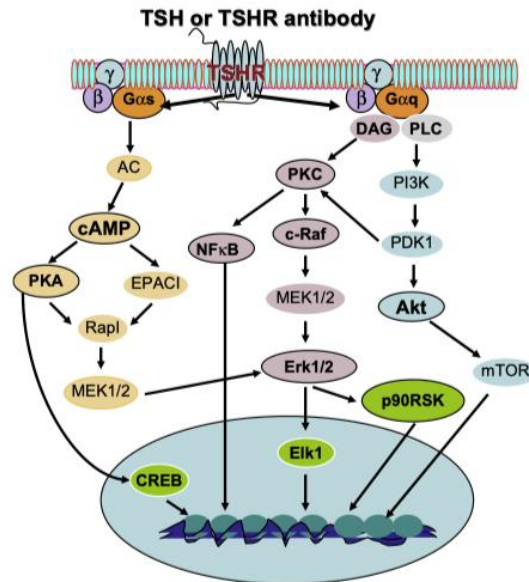
#### 2.5.1.4.2. Mecanismo de acción del TSH-r:

La TSH juega un rol importante en el desarrollo, maduración y crecimiento de la glándula tiroides mediante su unión al TSH-r. En la tiroides, la unión TSH:TSH-r señala dos subclases de proteínas G estimulantes: la  $G_{\alpha s}$  y la  $G_{\alpha q}$  que conducen a la activación intracelular de las vías del AMPc y de la fosfolipasa C respectivamente (Holzapfel, Bergner, Wonerow, & Paschke, 2002).

La vía del AMPc, actúa como segundo mensajero para la activación adicional de proteínas quinasas dependientes y quinasas independientes, cuya finalidad es regular la transcripción del NIS, del TPO, la recaptación de yodo y activar al CREB (cAMP response element-binding) que actúa como factor de transcripción nuclear con capacidad de unirse al ADN y regular su expresión genética (Figura 3) (Latif, Morshed, Zaidi, & Davies, 2009; Tuncel, 2017).

La vía  $G\alpha_q$ , lleva a la activación de  $G\gamma$  y PLC (fosfolipasa c) que se hidroliza a IP3 (inositol trifosfato) y a DAG (diacilglicerol), cuya finalidad a nivel del citosol es la liberación de calcio que participa en la producción de  $H_2O_2$ , iodación de tirogloblina y el eflujo de yodo, mientras que a nivel nuclear participa en la activación corriente abajo de AKT, vía de señalización que ha demostrado ser necesaria para la proliferación y supervivencia celular (Latif et al., 2009; Tuncel, 2017).

**Figura 3.** Vías de señalización del receptor de TSH.



**Fuente:** Latif, R., Morshed, S. A., Zaidi, M., & Davies, T. F. (2009). The Thyroid-Stimulating Hormone Receptor: Impact of Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies on Multimerization, Cleavage, and Signaling. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 38(2), 319-341. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2009.01.006>

#### 2.5.1.4.3. Anticuerpos contra TSH-r (TRAb):

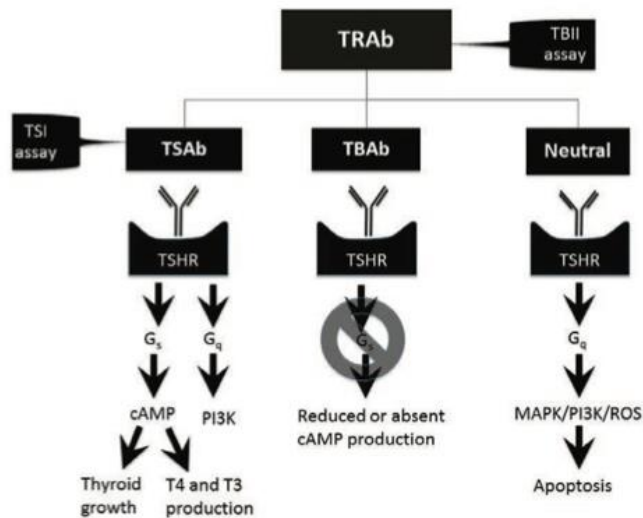
Los TRAb fueron descubiertos por Adams y Purves en 1956, donde se los denominó genéricamente anticuerpos contra el receptor de la TSH. Hoy se conoce que estos anticuerpos pueden tener acción estimulante (TSAb), neutra y bloqueante (TBAb). El TSH-r es el principal objetivo de estos anticuerpos, que actúan mediante su unión a las LRR de la subunidad  $\alpha$  del TSH-r (Kotwal & Stan, 2018).

En la EG, estos anticuerpos juegan un rol importante en la patogénesis de esta entidad y en el desarrollo de las manifestaciones extratiroideas. El efecto final de estos anticuerpos de tipo estimulante (TSAb) es el mismo que el efecto de la TSH sobre el TSH-r, es decir,

activan las vías de señalización  $G_{\alpha s}$  y  $G_{\alpha q}$  que promueven el crecimiento excesivo del tejido tiroideo acompañado de un aumento en la producción y secreción de hormonas tiroideas (Kotwal & Stan, 2018). Figura 4.

Los otros tipos de anticuerpos son capaces de unirse de igual manera el TSH-r y pueden tener cierto grado de señalización sin impacto en la generación del AMPc o en la unión de la TSH (T. F. Davies et al., 2017).

**Figura 4.** Mecanismo de acción de los TRAb.



**Fuente:** Kotwal, A., & Stan, M. (2018). Thyrotropin Receptor Antibodies-An Overview. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 34(4S Suppl 1), S20-S27. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001052>

Se ha postulado que la presencia de TSAb son altamente específicos para el diagnóstico de la EG. Existen diversos tipos de métodos de ensayos que pueden usarse para este fin, pudiéndose clasificar en 2 grupos: los bioensayos y los ensayos de competencia (Kotwal & Stan, 2018).

En el escenario de una tirotoxicosis, cuando el diagnóstico no es aparente por la presentación clínica, tanto los bioensayos como los ensayos de competencia de tercera generación, tienen una alta y especificidad en torno al 98 – 99 % para la EG. Por lo tanto, las guías ATA (American Thyroid Association) del 2016 incluyen estas pruebas como método diagnóstico para la EG, a pesar de que los ensayos de competencia (TBII) no distinguen entre los diversos tipos de anticuerpos, que en pacientes con tirotoxicosis indicarían que son en su mayoría de tipo estimulante (TSAb) (Ross et al., 2016).

#### **2.5.1.4.4. Prevalencia de los TRAb en la Enfermedad de Graves:**

Cerca del 75 al 95 % de los pacientes con EG que aún no han sido tratados tienen los anticuerpos de tipo estimulante, TSAbs, detectables con los métodos de bioensayo. Sin embargo, sus titulaciones varían dependiendo a la respuesta inmune o al tipo de tratamiento empleado (Kotwal & Stan, 2018).

En pacientes con manejo farmacológico (drogas antiroideas) y en aquellos sometidos a procesos quirúrgicos, los niveles de TSAbs disminuyen aproximadamente a los 12 a 18 meses post-tratamiento. En cambio, en pacientes tratados con RAI (yodo radioactivo) se evidencia un incremento de estos anticuerpos en los 6 primeros meses debido al incremento de la exposición de antígenos tiroideos producto de la destrucción de la glándula tiroidea y posteriormente regresan a valores pre-tratamiento (Kotwal & Stan, 2018).

#### **2.5.1.4.5. Receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH-r) en diferentes tejidos:**

El TSH-r no es exclusivo de la glándula tiroides, sino que ha sido identificado en varios tejidos incluyendo: cerebro, testículos, riñones, corazón, hueso, timo, linfocitos, tejido adiposo, fibroblastos y células madres embrionarias, modulando así, no solo el desarrollo de la tiroides sino también jugando un rol importante en el desarrollo de dichos tejidos y órganos. (De Lloyd, Bursell, Gregory, Rees, & Ludgate, 2010).

#### **2.5.1.4.6. Otros antígenos involucrados en la Enfermedad de Graves.**

La Tg y la TPO se encuentran comúnmente en la EG, sin embargo estos antígenos no tienen implicación en el desarrollo de la misma (Marino et al., 2016).

#### **2.5.1.4.7. Linfocitos T en la historia natural de la Enfermedad de Graves.**

El tejido tiroideo en la EG, está infiltrado de manera variable por linfocitos T CD4+ que una vez activados pueden ser de diferentes poblaciones: células T efectoras (Th1 y Th2) en un 90 % o células nTreg (linfocitos reguladores naturales que expresan CD4+, CD25+ y FOXP3+) en un 10 % (Marino et al., 2016).

*-Células nTreg:* son un subtipo de células T CD4+ originados en el timo, que tienen la capacidad de expresar CD4+, CD25+ y FOXP3, cuya finalidad es suprimir la activación, proliferación y producción de citocinas por parte de las células T CD4+, T CD8+, linfocitos

B y células dendríticas mediante la producción del TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ) y la IL-10 para mantener la tolerancia periférica (Marino et al., 2016).

*-Células T efectoras helper tipo 1 o helper tipo 2:* estos subtipos de células están encargadas del reconocimiento antigénico, a través de las células presentadoras de antígenos (CPA) por medio del CMH clase II (Marino et al., 2016).

Normalmente, los antígenos propios responsables de la activación y proliferación de estas células se eliminan en el timo por mecanismos de tolerancia inmune central. Sin embargo, en ocasiones puede ocurrir una activación, proliferación y diferenciación de estas células debido ante todo a la pérdida del equilibrio clonal entre las células nTreg. Por lo que estos linfocitos efectores, principalmente los Th1, al no tener una respuesta antagónica, permanecen reactivados y estimulan a las células B por medio de la IL 10 para la producción de TRAb que son de tipo IgG1 (Marino et al., 2016).

#### **2.5.1.4.8. CMH clase II en el mantenimiento de la Enfermedad de Graves.**

El CMH clase II únicamente es expresado en células presentadoras de antígenos (células dendríticas, células b, macrófagos activados y algunas células endoteliales); en el caso de la glándula tiroides, y en particular las enfermedades autoinmunes, se ha visto que una vez la tiroides esta infiltrada por los linfocitos T CD4 + estos son capaces de producir INF  $\gamma$  (interferón gamma) que es capaz de inducir al CMH clase II de manera aberrante y cuya

sobreexpresión dará lugar a la activación incrementada de linfocitos T efectores (T. F. Davies et al., 2017).

Por lo que, el CMH clase II, no es responsable directo del desarrollo de la EG, sino que estas moléculas están involucradas en la propagación y perpetuación de la reacción autoinmune (Marino et al., 2016).

#### **2.5.1.5. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Graves.**

De manera característica la EG se presenta como un bocio difuso asociado a signos y síntomas de tirotoxicosis con oftalmopatía.

En el 2016, Goichot condujo un estudio prospectivo donde los signos y síntomas más comunes en orden decreciente fueron palpitations, debilidad, taquicardia, pérdida de peso, intolerancia al calor, alteraciones en el sueño, bocio visible, síntomas gastrointestinales y alteraciones cardiacas (Goichot et al., 2016).

A parte de las manifestaciones clínicas que comparte con las otras formas de hipertiroidismo, la EG está asociada con únicas manifestaciones extratiroideas que incluye la oftalmopatía tiroidea, el mixedema pretibial y la acropaquia tiroidea.

**Oftalmopatía de Graves (OG):** es una entidad caracterizada por la inflamación de los músculos oculomotores y del tejido conectivo extraocular. Aunque la oftalmopatía puede estar presente por imagen en el 70 % de los pacientes con EG esta es subclínica y únicamente el 30 a 50 % de los pacientes con EG tienen la enfermedad clínicamente manifiesta, con una incidencia de 16 casos por 100.000 habitantes por año y de 3 casos por 100.000 habitantes por año en mujeres y hombres respectivamente. Solo un 3 % de los pacientes afectados presentan la forma severa de la enfermedad (Bahn, 2016).

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la OG incluyen la estimulación de los TSH-r de los fibroblastos y de los adipocitos orbitarios por medio de anticuerpos estimulantes y la activación de células T que concluye en la adipogénesis orbitaria y la proliferación de fibroblastos, inflamación y en el depósito de glicosaminoglicanos, en su mayoría ácido hialurónico, que lleva al final a la fibrosis de los músculos extraoculares (T. Davies & Burch, 2019).

Los signos y síntomas de la OG clínica incluye inflamación y enrojecimiento de la conjuntiva y párpados, exoftalmos, diplopía, úlcera corneal, epífora, dolor ocular o retroocular o sensación de cuerpo extraño en el ojo, visión borrosa y disminución de la agudeza visual (T. Davies & Burch, 2019).

**Dermatopatía tiroidea:** es un engrosamiento de la piel que en la mayoría de los casos involucra el área pretibial, debido al depósito de glicosaminoglicanos en la dermis, que ocasiona un edema sin fovea asociado a eritema. Afecta hasta el 4 % de los pacientes con EG y casi siempre se acompaña de OG (Bartalena & Fatourechí, 2014).

**Acropaquia tiroidea:** es un raro componente de la EG presente en el 1 % de los casos, y hasta en un 20 % de los pacientes con dermatopatía tiroidea. De manera particular se aprecia un agrandamiento de las falanges distales de los dedos de las manos y de los pies causado por el depósito de glicosaminoglicanos (Marino et al., 2016).

#### **2.5.1.6. Diagnóstico.**

Clínicamente basta con evidenciar los signos y síntomas típicos de una tirototoxicosis, bocio difuso y orbitopatía para llegar a un diagnóstico presuntivo, sin embargo es necesario la medición de hormonas tiroideas (T4, T3) y de TSH para su confirmación y como base de la evaluación del tratamiento, pudiéndose apreciar una concentración de TSH suprimida (incluso menor de 0.01 mU/l o indetectable para el ensayo de medición), así como un aumento de las concentraciones séricas de T4 y/o T3 (Ross et al., 2016).

La ecografía tiroidea con doppler color se puede usar en caso de dudas sobre los signos y síntomas de la tirototoxicosis, haciéndose evidente un aumento de tamaño de la glándula tiroidea, mayor convexidad de los bordes anteriores, una textura heterogénea y una

ecogenicidad parenquimatosa discretamente disminuida. Con el uso de doppler color y doppler espectral se podrá ver patrón hipervascular denominado “infierno tiroideo” y una velocidad de pico sistólico  $> 60$  cm/s respectivamente (Lombardo, Romero, Seguí, & López, 2012).

La gammagrafía o cintigrafía tiroidea con yodo radiactivo o con tecnecio es una prueba auxiliar indicada cuando el diagnóstico es dudoso o cuando la tirotoxicosis coexiste con nódulos tiroideos o antes del tratamiento con RAI. El examen mostrará un agrandamiento difuso de la glándula tiroidea con una distribución homogénea del radiotrazador y una captación aumentada de ambas glándulas tiroideas que indica hiperfunción (Espinosa Muñoz, 2019; Kahaly et al., 2018).

Al igual que las pruebas de imagen auxiliares, las guías ATA del 2016 recomiendan la medición de los niveles de TRAb con fines de diagnóstico (también para evaluación de la remisión de la enfermedad) pero no en la mayoría de pacientes, sino, cuando la etiología de la tirotoxicosis es dudosa y otras pruebas diagnósticas o auxiliares no sean confirmatorias (Ross et al., 2016).

#### **2.5.1.7. Tratamiento.**

A pesar que el 20 a 30 % de los pacientes con hipertiroidismo entran en remisión de manera espontánea, de manera general, el tratamiento está indicado en todos los

pacientes con el objetivo de corregir el estado hipermetabólico con la menor incidencia de hipotiroidismo y de eventos adversos relacionados (Ross, 2011).

Actualmente, existen tres líneas principales de tratamiento para la EG: los fármacos antitiroideos, el yodo radioactivo y la ablación quirúrgica. Los beta bloqueantes son considerados como tratamiento coadyuvante para frenar la sintomatología adrenérgica del hipertiroidismo. Sin embargo, por el momento no existe un consenso sobre que tratamiento es superior, la guía de la ATA 2016 enfatiza en la importancia de elegir el mejor régimen terapéutico en función a la gravedad de la enfermedad, la edad, el tamaño del bocio, las comorbilidades y la preferencia del paciente (Imam, 2016).

#### **2.5.1.7.1. Drogas antitiroideas (DAT).**

El objetivo de esta línea de tratamiento no es curar la enfermedad, sino es controlar el estado de hipertiroidismo mientras transcurre la historia natural de la enfermedad hasta la remisión (restauración espontánea del sistema inmunitario mediante la disminución de la autoinmunidad específica de la tiroides) (Ross et al., 2016).

Hay dos tipos de DAT empleadas para el manejo de la EG: el propiltiouracilo (PTU) y el metilmercaptoimidazol (MMI - metimazol). Esta modalidad de tratamiento brinda la ventaja de evitar el tratamiento de por vida con hormonas tiroideas, y la exposición a la radioactividad, con un perfil de seguridad farmacológica aceptable (Ross et al., 2016).

Las DAT están indicadas en pacientes embarazadas, ancianos con múltiples comorbilidades, residentes en casas de cuidados que no puedan cumplir con las normas de seguridad de la radiación, pacientes con cirugías en cuello previas o que hayan recibido RAI previamente, falta de acceso a cirujanos con experiencia, pacientes con OG activa, pacientes que requieran un control bioquímico rápido y pacientes con alta probabilidad de remisión como mujeres, la existencia de un bocio pequeño y los TRAb a títulos bajos (Ross et al., 2016).

Cuando se elijen las DAT como tratamiento de primera línea, se prefiere al MMI sobre el PTU, excepto, en el primer trimestre del embarazo, en la tormenta tiroidea y en personas que rechazan el uso RAI o la cirugía (Ross et al., 2016).

La guía de hipertiroidismo del ATA 2016 sugiere la administración de MMI en función al grado de disfunción tiroidea y al espectro de manifestaciones clínicas. Una vez que las HT retoman sus valores normales se considera una reducción de MMI hasta 5 mg por día (Ross et al., 2016).

El PTU tiene una vida media más corta, administrándose de 50 a 150 mg cada 8 horas, con una reducción posterior a 50 mg cada 8 o 12 horas cuando se normalicen las HT. Estos fármacos deben de administrarse por un periodo no más de 12 a 18 meses y se

disminuirán las dosis o se suspenderán una vez que se normalicen los valores TSH (con o sin medición de los TRAb) (Subekti & Pramono, 2018).

Se considera remisión de la enfermedad si los niveles de TSH sérica, T4L, T3T están en rangos normales después de un año de discontinuar el tratamiento con DAT y recaída si la enfermedad recurre entre los 12 primeros meses después de suspendido el tratamiento (Ross, 2018).

Törring y colaboradores realizaron un estudio prospectivo que comparaba los diversos tipos de tratamiento de la EG, evidenciando una tasa de recaída menor al 40 % cuando se usan DAT en pacientes con hipertiroidismo leve, con bocios pequeños o que se reducen durante el tratamiento y con títulos bajos de TRAb post-tratamiento (Törring et al., 1996).

Comparando con los otros esquemas de tratamiento, las DAT muestran una tasa de recaída de alrededor del 52.7 % en comparación con el uso de RAI (15 %, OR 6.25) o cirugía (10 %, OR 9.09), lo que pone en consideración a médicos y pacientes sobre la decisión inicial en el manejo de la EG (Sundaresh et al., 2013).

**Efectos adversos del uso de DAT:** según la severidad de las complicaciones pueden ser divididos en menores como prurito y alergia y mayores como alteraciones hematológicas y hepáticas (Tabla 3) (Gauna et al., 2013).

**Tabla 3.** Efectos adversos de las DAT

Tipo de efectos adversos	Frecuencia en %	Fármaco
<b>MENORES</b>		
Reacciones en piel	4 - 6	MMI y PTU
Artralgias	1 - 5	MMI Y PTU
Gastrointestinales	1 - 5	MMI y PTU
Sabor u olfato alterado	0.3	MMI
Sialoadenitis	Muy rara	
<b>MAYORES</b>		
Poliartritis severa	1-2	MMI y PTU
Agranulocitosis	0.1 – 0.5	MMI y PTU
Anemia aplásica	Rara	
Vasculitis	rara	
Hepatitis severa	1 - 2	PTU (dosis altas)
Colestasis	rara	MMI

**Fuente:** Gauna, A., Fadel, A., Guitierrez, S., Novelli, J., Orlandi, A., Parma, R., & Silva, M. (2013). Tratamiento del hipertiroidismo por Enfermedad de Graves en pacientes adultos no embarazadas. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 50(2), 107-126.

**-Alteraciones hematológicas:** se reporta una incidencia acumulada de pancitopenia a los 100 días de 0.3 %, con un pico de máxima incidencia a los 69 días. La agranulocitosis se reportó en un 0.27 % con PTU y 0.11 % con MMI a los 38 días del tratamiento (Ross et al., 2016).

**-Hepatotoxicidad:** se ha descrito hepatotoxicidad colestásica y hepatocelular con el uso de MMI en un 0.019 %, y 0.25 % respectivamente. En el caso del PTU, se ha relacionado una incidencia de hepatitis de 0.08 % y una colestasis de 0.016 %, además, se ha relacionado al PTU con necrosis hepática fulminante (Ross et al., 2016).

#### **2.5.1.7.2. Yodo radioactivo (RAI).**

Los candidatos para la RAI son:

- Pacientes con efectos secundarios o recurrencia después de un curso de DAT,
- Arritmias cardíacas con repercusión hemodinámica o personas con riesgo quirúrgico alto,
- Pacientes con cirugía previa en cuello,
- Mujeres que planifican embarazo después de 6 meses del uso de RAI,
- Parálisis periódica hipokalémica tirotóxica (Ross et al., 2016).

La RAI está contraindicada en el embarazo, durante la lactancia y la concepción, en la OG moderada a severa, en sospecha de cáncer tiroideo y en pacientes incapaces de seguir las pautas de seguridad radioactiva (Ross et al., 2016).

Las consideraciones al tratamiento previa al RAI incluye pautas de uso con beta bloqueantes incluso en personas con enfermedad asintomática y suspensión de 2 a 3 días antes de las DAT en quienes se estaban administrando (Ross et al., 2016).

La dosis de RAI necesaria establecida por las guías ATA del 2016 varían entre 10 a 15 mCi, dependiendo al tamaño glandular, requiriendo generalmente una sola dosis. La función tiroidea se normaliza en los 3 a 12 meses posteriores al tratamiento con RAI en 50 a 90 % de los pacientes (Ross et al., 2016).

La tasa de éxito es dosis dependiente, yendo del 61 % con 5.4 mCi a 86 % con 15.7 mCi, por lo que son preferidas las dosis altas de RAI, sin embargo, estas se asocian con una tasa mayor de hipotiroidismo (80 a 90 % de los pacientes) que alcanza su máximo pico a las 16 semanas post-tratamiento (Ross et al., 2016).

Hasta el 14 % de los pacientes pueden fracasar después de la primera dosis de RAI, aconsejándose una segunda dosis antes de optar por la ablación quirúrgica (Kahaly et al., 2018).

#### **2.5.1.7.3. Ablación quirúrgica.**

La tiroidectomía es un procedimiento de alto costo que requiere hospitalización, conllevando un riesgo anestésico y quirúrgico. Por ello es el tratamiento menos usado para la EG recién diagnosticada, sin embargo, la tiroidectomía es un tratamiento eficaz de primera línea cuando el bocio es grande (más de 80 gramos), cuando existen síntomas compresivos, cuando hay una baja captación de RAI, en casos de hiperparatiroidismo primario coincidente o sospecha de nódulos malignos, en existencia de títulos de TRAb

elevados, en la OG con actividad moderada a grave, o cuando el paciente desea evitar la exposición a DAT o RAI (Ross et al., 2016).

Si se selecciona la cirugía, la tiroidectomía total es el procedimiento de elección, porque conlleva el mismo riesgo de complicaciones que la tiroidectomía subtotal, mientras que la tasa de hipertiroidismo recurrente es menor (Guo, Yu, Liu, Si, & Jin, 2013).

#### **2.5.1.7.4. Beta bloqueantes (bb).**

Están recomendados desde el momento de la sospecha diagnóstica para controlar los síntomas adrenérgicos como palpitaciones, temblores, sudoración, nerviosismo, pérdida de peso, intolerancia al calor, taquicardia y aumento de la presión de pulso, y además se aconseja su uso en pacientes adultos mayores (Geffner & Hershman, 1992; Ross et al., 2016).

El propranolol (betabloqueantes no cardioselectivo) o los betabloqueantes de larga acción como el atenolol (betabloqueantes alfa y beta) o bisoprolol (betabloqueantes alfa), son útiles especialmente en las primeras etapas del tratamiento antes que las DAT surtan efecto (Kahaly et al., 2018).

Las dosis altas de propranolol (40 mg cada 6 horas) inhiben la conversión periférica de T4 a T3 en comparación con las dosis de 20 mg cada 6 horas. En pacientes asmáticos, con

fibrilación auricular se prefieren los betabloqueantes cardioselectivos (Kahaly et al., 2018).

### **2.5.2. Bocio multinodular tóxico (BMNT) o Enfermedad de Plummer.**

El bocio es un agrandamiento de la glándula tiroides que comprende una variedad de condiciones. Puede ser clasificado como bocio difuso o nodular, solitario o múltiple y tóxico o no tóxico.

#### **2.5.2.1. Definición.**

El BMNT se define como múltiples áreas de nodularidad en el tejido tiroideo, con dos o más nódulos que adquieren autonomía funcional, desencadenando el hipertiroidismo (Khatawkar & Awati, 2015).

#### **2.5.2.2. Epidemiología.**

El BMN es el trastorno tiroideo más común afectando de 600 a 700 millones de personas a nivel mundial y su incidencia es mayor en zonas con ingesta deficiente de yodo. Se estima que el BMN puede progresar a BMNT en el 5 a 10 % de los casos en un periodo de 5 años (Day, Chu, & Hoang, 2003).

Esta entidad es responsable del 15 % de todas las causas de tirotoxicosis y del 5 a 10 % de todas las causas de hipertiroidismo, pudiendo llegar a ser hasta 10 veces más común en zonas yodo deficientes que en zonas yodo suficientes (Lee & Ananthakrishnan, 2018).

Con respecto a la edad, es más frecuente en personas mayores de 50 años que hayan tenido bocios multinodulares no tóxicos de larga evolución, y su incidencia aumenta conforme avanza la edad. Por lo dicho, suelen tener un inicio insidioso en comparación con la EG (Lee & Ananthakrishnan, 2018).

En lo que concierne al sexo, el BMNT es más frecuente en las mujeres que los hombres con una relación de 6 a 1 (T. F. Davies et al., 2017).

Ecuador hasta la década de los noventa, fue una zona yodo deficiente con yodurias menores a 50 ug/L, lo que le predisponía a una mayor prevalencia de bocio especialmente en la región andina. Con la llegada de proyectos patrocinados por la OMS y la UNICEF, esta deficiencia nutricional de yodo fue superada, incluso hasta llegar a yodurias mayores a 500 ug/L (consideradas supraterapéuticas), por lo que se desconoce hasta el momento los trastornos tiroideos, particularmente el hipertiroidismo, derivados de esta suplementación de yodo en pacientes con larga historia de bocio (Pacheco et al., 2005).

Según datos del INEC, en el 2017 se reportó 157 casos de hipertiroidismo (381 correspondieron a otras causas de tirotoxicosis sin especificar etiología) con 38 casos correspondientes al BMNT, de tal manera, que el BMNT representó el 7 % de los todos los casos de tirotoxicosis de causa especificada y el 24 % de los casos de hipertiroidismo. La mayoría de personas con BMNT correspondió a mujeres (92 %) con una edad de más de 40 años hasta en un 60 % (MSP, 2017).

### **2.5.2.3. Factores de riesgo para el desarrollo del BMNT.**

Los factores de riesgo implicados para el desarrollo del BMNT son similares a los implicados en el desarrollo del BMN no tóxico.

**Deficiencia de yodo:** es la causa más común, ya sea por déficit nutricional o por alguna alteración en la absorción intestinal. El bocio se produce si la ingesta de yodo es <50 µg/día (Khatawkar & Awati, 2015).

**Restitución rápida de yodo:** numerosos informes en países como Australia (Tasmania), España, Suiza, Zimbabue y Congo han descrito un aumento de casos de hipertiroidismo en todas sus formas incluido el BMNT, después de una rápida compensación de yodo suplementario en la dieta en zonas de yodo deficiencia severa (Schroeder & Ladenson, 2009).

**Dishormonogénesis:** incluye cualquier alteración de los mecanismos fisiológicos de la formación de hormonas tiroideas como: defectos de la trampa de yodo, defectos de organificación, defecto de acoplamiento, carencia de proteasas y síntesis de yodo-proteínas anormales (Khatawkar & Awati, 2015).

**Bociogénicos:** son sustancias que bloquean la síntesis de hormonas tiroideas o la captación de yodo por la glándula tiroides, produciendo de esta manera una hiperplasia glandular compensadora. Se incluyen en esta categoría a fármacos como las drogas antitiroideas, la amiodarona, la reserpina, dosis altas de yodo, sulfonilureas y el calcio; ciertos alimentos como la col, nabos, harina de soja y la yuca; y finalmente la exposición a dosis altas de radiación (Khatawkar & Awati, 2015).

**Genéticos:** polimorfismo en el codón 727 (Kopp, 2016).

**Tabaquismo:** existe controversia aun si el fumar participa en la generación de tiocinato que afecta la capacidad de la glándula tiroides para usar el yodo y contribuir al desarrollo del BMNT (Kopp, 2016).

#### **2.5.2.4. Patogénesis.**

El BMNT es el resultado de una hiperplasia focal de las células foliculares en múltiples sitios dentro de la glándula tiroides que alcanzan autonomía funcional independiente de la regulación por la TSH (Schroeder & Ladenson, 2009).

Para el desarrollo del BMNT se han visto involucrados diversos mecanismos, entre ellos las mutaciones somáticas de ganancia de función en el TSH-r o mutaciones en la proteína Gas. Estas mutaciones pueden ser variables entre nódulos autónomos de un mismo BMNT. Al momento solo se han descrito un 60% de las mutaciones tanto en los genes del TSH-r y en los genes de la proteína G, el resto se consideran mutaciones de etiología indeterminada (T. F. Davies et al., 2017; Kopp, 2016).

#### **2.5.2.5. Manifestaciones clínicas.**

Los síntomas y signos son similares a los reportados en la EG debido a que se trata de un mismo estado hipermetabólico de tirotoxicosis, sin embargo, por la edad avanzada de presentación, el tipo y el número de manifestaciones clínicas son diferentes con respecto a las personas más jóvenes. Un estudio dirigido por Boelaert en el 2010, encontró que los pacientes mayores de 61 años presentaban menos síntomas comparados con pacientes más jóvenes, e incluso un 11.6 % no tenía sintomatología al momento del diagnóstico (Boelaert, Torlinska, Holder, & Franklyn, 2010).

Las otras manifestaciones sintomatológicas reportadas están asociadas al tamaño del bocio que ocasiona compresión regional, disfagia, odinofagia, estridor, disfonía y disnea. La compresión regional se puede evidenciar por la desviación de la tráquea y la ingurgitación yugular y en los casos donde exista extensión intratorácica, es factible ver plétora, edema facial y cervical que es especialmente visible cuando se pide al paciente que eleve los brazos sobre la cabeza (signo de Pemberton) (Schroeder & Ladenson, 2009).

Al examen físico, la glándula tiroides se puede palpar con múltiples tumefacciones, pero hasta en un 20 % de pacientes mayores se puede palpar como un bocio difuso, irregular no hipertrófico. Los nódulos suelen ser gomosos, lisos, móviles y no dolorosos (Schroeder & Ladenson, 2009).

#### **2.5.2.6. Diagnóstico.**

El diagnóstico no ofrecerá dificultad cuando se presenta un paciente con manifestaciones típicas de tirotoxicosis acompañado de un BMN evidente al examen físico y no sería necesario pruebas adicionales, sin embargo, como se mencionó en esta entidad los signos de tirotoxicosis son poco aparentes, por lo que es necesario pruebas complementarias para evitar un diagnóstico inadvertido.

**Exámenes de laboratorio:** en todos los pacientes con bocio tiroideo o nódulos tiroideos, se debe medir en primera instancia los niveles de TSH sérica y de hormonas tiroideas periféricas para confirmar o descartar un estado de tirotoxicosis. Un valor de TSH abolido con hormonas tiroideas periféricas (T4L, T3L o T3T) elevadas con presencia de múltiples nódulos al examen físico confirmarían el diagnóstico de BMNT (Schroeder & Ladenson, 2009).

Suele ser común en esta entidad un hipertiroidismo subclínico, es decir valores de TSH suprimidos sin elevación de hormonas tiroideas periféricas, que es especialmente común en pacientes mayores de edad (Schroeder & Ladenson, 2009).

**Ecografía tiroidea:** es útil para confirmar las masas cervicales, ayudar a cuantificar las dimensiones y el número los nódulos, servir como seguimiento posterior a tratamiento con RAI y definir las relaciones anatómicas con estructuras adyacentes (Schroeder & Ladenson, 2009).

**Gammagrafía:** sirve diferenciar el BMNT de la EG, debido a que en raras ocasiones en fases avanzadas de la EG el bocio difuso puede transformarse a formaciones nodulares, pseudonodulares y zonas fibróticas que pueden ser clínicamente indistinguibles de un BMNT (Schroeder & Ladenson, 2009).

En el BMNT existirá más de un área de hipercaptación focal en los nódulos hiperfuncionantes autónomos que estarán rodeados de tejido extranodular no captante debido a la supresión total de la TSH, dando una apariencia heterogénea (Kopp, 2016).

Además, la gammagrafía tiroidea ayudará a calibrar la dosis de  $I^{131}$  que se ha de administrar para el tratamiento, así como, ayudará a de identificar los nódulos con función autónoma (T. F. Davies et al., 2017).

#### **2.5.2.7. Tratamiento.**

El BMNT rara vez remite de manera espontánea, a menos que el paciente haya estado expuesto recientemente a una carga de yodo. Las opciones de tratamiento son similares a la EG, sin embargo, las tionamidas en esta entidad sirven para aliviar los síntomas del hipertiroidismo y no son una medida definitiva, en consecuencia, la cirugía y la terapia con yodo son con frecuencia las modalidades terapéuticas preferidas (Ross et al., 2016; Schroeder & Ladenson, 2009).

La decisión del tratamiento dependerá de los factores clínicos, la preferencia del paciente, la logística, la velocidad de recuperación esperada, los efectos secundarios y los costos, teniendo por objetivo la eliminación rápida y duradera del estado hipertiroideo (Ross et al., 2016).

#### **2.5.2.7.1. Yodo radioactivo (RAI).**

Es preferido en pacientes con edad avanzada, comorbilidades con compromiso sistémico, cirugías previas en el cuello, falta de acceso a un cirujano de tiroides con alta experiencia y bocios pequeños menores a 80 gramos (Ross et al., 2016).

El uso de RAI está contraindicado en el embarazo, la lactancia, cáncer de tiroides coexistente, personas que no pueden cumplir con las pautas de seguridad de radiación y aquellas personas que deseen el embarazo dentro de los 4 a 6 meses próximos. (Ross et al., 2016).

Antes de recibir el RAI, en todos los pacientes y especialmente a aquellos mayores de 60 años y con enfermedades cardiovasculares, se debe considerar el manejo previo con betabloqueantes debido al riesgo de una exacerbación hipertiroidea que puede ocasionar (Ross et al., 2016).

La dosis de RAI en el BMNT generalmente es más alta que la dosis la dosis usada en la EG, y se calcula en función del tamaño del bocio y en el porcentaje de captación del RAI, con una dosis promedio de 150–200 uCi (microcuries) por gramo de tejido tiroideo. Sin embargo no se ha de demostrado que dosis calculadas seas superiores a las dosis fijas (Ross et al., 2016; Schroeder & Ladenson, 2009).

La tasa de éxito en los primeros 3 meses de tratamiento es de 50 % a 60 % y del 80 % a los 6 meses, necesitando hasta 2 años para su efecto total en la reducción del bocio (Ross et al., 2016; Schroeder & Ladenson, 2009).

El hipotiroidismo es una de las complicaciones más comunes que subyacen al tratamiento, siendo proporcional a la dosis de RAI empleada, estimándose en 3 % al año, 16 % a los 5 años y de 64 % a los 24 años (Ross et al., 2016).

El fracaso del tratamiento se determina cuando exista persistencia del hipertiroidismo mayor a 6 meses, y suele ser entre el 20 % de los pacientes tratados. En estos casos se sugiere una nueva dosis adicional de RAI. En casos refractarios al tratamiento, se considera la cirugía con última opción (Ross et al., 2016; Schroeder & Ladenson, 2009).

#### **2.5.2.7.2. Ablación quirúrgica.**

La cirugía es un tratamiento rápido y efectivo que tiene la ventaja de reducir los síntomas del hipertiroidismo y los síntomas obstructivos del efecto de masa de manera confiable (Schroeder & Ladenson, 2009).

Esta opción de tratamiento es preferible cuando se sospeche de una enfermedad maligna coexistente, cuando el tamaño del bocio amenace con síntomas compresivos locales (por ejemplo la obstrucción aguda de las vías aéreas), cuando existan bocios

mayores de 80 gramos, en bocios con extensión intratorácica o subesternal, cuando coexista un hiperparatiroidismo que requiere cirugía y en caso de tratamiento fallido con yodo radioactivo (Porterfield, Thompson, Farley, Grant, & Richards, 2008; Ross et al., 2016).

Las contraindicaciones incluyen a pacientes con un múltiples comorbilidades discapacitantes, enfermedades terminales o el acceso a un cirujano con amplia experiencia (Ross et al., 2016).

La preparación antes de la cirugía incluye llevar al paciente a un estado eutiroideo, ya sea con drogas antitiroideas como el metimazol o con el uso de fármacos betabloqueantes (Ross et al., 2016).

Se prefiere la tiroidectomía total o casi total (que implica extraer ambos lóbulos tiroideos excepto una pequeña cantidad de tejido de 1 mL en uno o ambos lados) a la cirugía subtotal (que comprende dejar 3 a 5 gramos de glándula tiroides en el lado menos afectado) para reducir la tasa de recurrencias (Cirocchi et al., 2015; Ross et al., 2016).

La tiroidectomía total o casi total tiene un fracaso menor al 1 %, con un tasa de hipotiroidismo y la posterior necesidad de terapia de reemplazo hormonal del 100 %. En caso de fracaso de tratamiento, se recomienda el yodo radioactivo debido al alto riesgo

de hipoparatiroidismo o lesión del nervio laríngeo recurrente que implica una segunda cirugía (Ross et al., 2016).

### **2.5.3. Adenoma tóxico (AT).**

#### **2.5.3.1. Definición.**

Se define como la presencia de un nódulo único y monoclonal en la glándula tiroides que funciona de manera autónoma para producir cantidades suprafisiológicas de hormonas tiroideas periféricas dando como resultado la supresión de la TSH sérica. Estos adenomas tienen la característica de un crecimiento lento y generalmente producen hipertiroidismo manifiesto una vez que alcanzan los 3 cm de diámetro o un volumen de 16 mL por ecografía (Cooper, 2003; Kopp, 2016).

#### **2.5.3.2. Epidemiología.**

El AT comprende el 5 % de todas las etiologías de la tirotoxicosis y es la tercera causa de hipertiroidismo representando el 3 a 5 %. Se puede presentar en cualquier grupo etario, pero es más frecuente entre los 30 a 40 años y conforme aumenta la edad. Con respecto al sexo, es más habitual en mujeres que en hombres con una relación de 4-5 a 1 respectivamente. (Cooper, 2003; Lee & Ananthakrishnan, 2018).

Al igual que el BMNT, la prevalencia del AT aumenta de manera inversa al grado de yodo suficiencia, siendo 3 veces más común en áreas yodo deficientes (Kopp, 2016).

Los adenomas no tóxicos de más de 6 años de evolución pueden gradualmente transformarse en AT en hasta en el 10 % de los casos. En relación con los adenomas tiroideos no tóxicos, por cada 20 casos existe un caso de AT (Emrich, Erlenmaier, Pohl, & Luig, 1993; Imam, 2016).

En el 2017 en Ecuador según datos del INEC, se registraron 22 casos de AT correspondiendo al 4 % de todas las causas de tirotoxicosis, y al 14 % de las causas de hipertiroidismo, ocupando igualmente el tercer lugar por detrás de la EG y del BMNT. El 86 % de estos casos perteneció a mujeres con una relación de 9 a 1 y una edad mayor de 40 años en el 72 % (MSP, 2017).

#### **2.5.3.3. Patogénesis.**

Se han descrito diversas mutaciones en la vía del AMPc, siendo la gran mayoría (hasta un 80%) mutaciones puntuales somáticas centradas en la tercera asa transmembrana del TSH-r, provocando una ganancia de función en este receptor sin que exista un estímulo de la TSH. Otras mutaciones de ganancia de función se han centrado en los genes GNAS1, que codifica la proteína G $\alpha$ , determinando una persistente activación constitutiva del AMPc (T. F. Davies et al., 2017; Kopp, 2016).

Esta activación constitutiva del AMPc da como resultado un crecimiento y una ganancia de función de las células foliculares tiroideas y posteriormente el desarrollo de un adenoma tóxico (Imam, 2016).

#### **2.5.3.4. Manifestaciones clínicas.**

De manera similar que la EG y el BMNT, los pacientes con AT suelen presentar signos y síntomas de tirotoxicosis acompañados, sin embargo, de un nódulo palpable al examen físico tiroideo. Las manifestaciones clínicas derivadas de la tirotoxicosis, al igual que el BMNT, suelen tener un inicio insidioso y larvado, y los síntomas mecánicos secundarios de su efecto de masa como disfagia o ronquera son infrecuentes (Kopp, 2016).

#### **2.5.3.5. Diagnóstico.**

La medición de TSH sirve como marcador en la evaluación inicial en estos pacientes, encontrándose un nivel de TSH sérico abolido con hormonas tiroideas periféricas (T3L, T3T, T4L) aumentadas.

La ecografía tiroidea sirve para constatar la presencia un nódulo tiroideo solitario, pero no confirma el diagnóstico de AT, para lo cual, debe de emplearse la gammagrafía tiroidea que diferencia los nódulos hiperfuncionantes de los nódulos fríos sugestivos de malignidad (Schroeder & Ladenson, 2009).

En la gammagrafía tiroidea, se mostrará la captación de los radionúclidos limitados al nódulo autónomo en comparación con el tejido circundante. Se pueden encontrar diversos patrones del AT dependiendo del grado de captación: tibio (captación similar al tejido circundante), caliente (captación incrementada sin supresión del tejido circundante) o tóxico (captación incrementada con supresión concomitante de tejido circundante) (Schroeder & Ladenson, 2009).

#### **2.5.3.6. Tratamiento.**

De manera similar que el BMNT, los AT raramente se resuelven de manera espontánea, y deben ser tratados con yodo radioactivo o ablación quirúrgica.

##### **2.5.3.6.1. Yodo radioactivo (RAI).**

Las indicaciones, contraindicaciones y las recomendaciones previas a su uso son las mismas que las descritas para el BMNT. El RAI se puede administrar en una dosis fija de 15 a 20 mCi o en función a un cálculo entre el tamaño del nódulo y el porcentaje de captación del RAI (Ross et al., 2016).

La tasa de éxito para el AT es del 75 % a los 3 meses y del 89 % al 1 año después de la terapia RAI. Por el contrario, riesgo de hipertiroidismo recurrente o persistente puede variar de entre 0 a 30 % (Ross et al., 2016).

Se recomienda una vigilancia continua del nódulo, debido a que rara vez se erradica en este grupo de pacientes. El volumen del nódulo posterior al tratamiento disminuye en un 35 % a los 3 meses y en un 45% a los 2 años (Ross et al., 2016).

En caso de fracaso terapéutico se administra una segunda dosis de RAI, tres meses como mínimo después de la primera, y si persiste el hipertiroidismo se aconseja la cirugía (Ross et al., 2016).

El hipotiroidismo suele desarrollarse con el tiempo independientemente de la dosis administrada, con prevalencia de 8 % al año, 28% a los 5 años, 46 % a los 10 años y 60 % a los 20 años (Ross et al., 2016).

#### **2.5.3.6.2. Ablación quirúrgica.**

Antes del proceso quirúrgico se debe realizar un eco tiroideo para descartar la presencia de nódulos tiroideos contralaterales. El proceso quirúrgico de elección es la lobectomía, excepto cuando se visualicen otros nódulos tiroideos contralaterales en donde la tiroidectomía total es el procedimiento de elección (Ross et al., 2016).

El riesgo de fracaso del tratamiento es menor al 1 % después de la resección quirúrgica ya sea lobectomía tiroidea ipsilateral o istmusectomía, y por lo general, el eutiroidismo se logra a los pocos días de la cirugía (Ross et al., 2016).

El hipotiroidismo posterior a una lobectomía o istmectomía es poco prevalente, encontrándose únicamente en el 2 a 3 % de los casos (Ross et al., 2016).

En caso de hipertiroidismo persistente se debe evitar una segunda cirugía, debido al alto riesgo de hipotiroidismo, hipoparatiroidismo y lesión del nervio laríngeo recurrente, prefiriéndose el RAI para el retratamiento (Ross et al., 2016).

## CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

### 3.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El hipertiroidismo es una entidad frecuente cuya prevalencia depende del lugar estudiado debido a variables geográficas, ambientales, nutricionales y étnicas. En Estados Unidos, el estudio NHANES III, estimó una prevalencia de hipertiroidismo del 1.2 % en la población general, siendo 0.7 % para el hipertiroidismo subclínico y 0.5 % para el hipertiroidismo manifiesto (Kravets, 2016). En Europa se estimó una prevalencia de hipertiroidismo en la población general del 1.6 a 2% (Tunbridge et al., 1977).

En nuestro país existe escasa bibliografía con respecto al perfil epidemiológico del hipertiroidismo y en su mayoría estos corresponden a estudios de grado.

-Un estudio con una población realizada al azar, encontró una prevalencia de 2.2 %, similar a las reportadas en Europa (Zumba, 2015).

-En subgrupos poblacionales se desconoce aún su epidemiología. Una cohorte realizada en la Maternidad Isidro Ayora de la ciudad de Quito en el 2015, estimó una prevalencia de 1.04 % de hipertiroidismo en 289 embarazadas (Cordero, 2017).

-En personas con enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, se evidenció una prevalencia de 3.1 % en una cohorte de 97 participantes (Morocho, 2018).

Dado que las hormonas tiroideas afectan a todos los órganos y sistemas, realizar el diagnóstico de hipertiroidismo resulta difícil por la gama de manifestaciones clínicas

aparentemente no relacionadas, por lo que es esencial que el médico tenga conocimiento de esta entidad. Pocos son los estudios realizados en las últimas décadas que reevalúan las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo. Goichot et al, realizó en el 2016 un estudio de cohorte prospectivo donde los síntomas más comunes del hipertiroidismo fueron en pacientes menores de 65 años, citándose: palpitaciones (76 %), debilidad (74 %), pérdida de peso (64 %) e intolerancia al calor (54 %) (Goichot et al., 2016).

Dentro de las complicaciones de la enfermedad se han reportado alteraciones cardíacas, neuropsiquiátricas, oftalmológicas, del metabolismo óseo, debilidad muscular, tromboembolismo y en un estado de tirotoxicosis exagerado la tormenta tiroidea llevando a una tasa de mortalidad de hasta el 20% con un tratamiento adecuado (Devereaux & Tewelde, 2014).

Por lo mencionado, al ser esta una enfermedad prevalente difícil de diagnosticar y con un amplio repertorio de complicaciones es necesario desarrollar directrices locales para representar de mejor manera a este grupo de pacientes. Además, la mayoría de los estudios que describen al hipertiroidismo son relativamente antiguos por lo que fue necesario realizar una investigación que incluya la caracterización integral de este grupo de pacientes para permitir crear recomendaciones y protocolos aplicables a nuestra realidad.

## **3.2. OBJETIVOS**

### **3.2.1. Objetivo general.**

-Identificar y analizar las características etiológicas, clínicas, bioquímicas y terapéuticas de los pacientes con hipertiroidismo que son atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital Eugenio Espejo.

### **3.2.2. Objetivos específicos.**

-Definir las variables demográficas de la población en estudio.

-Reconocer las entidades etiológicas que subyacen al hipertiroidismo en la población estudiada.

-Relacionar las características clínicas de los pacientes con hipertiroidismo con el grado de alteración bioquímica hormonal.

-Determinar si la edad modifica la presentación clínica del hipertiroidismo.

-Describir los tipos de tratamiento empleados para el manejo del hipertiroidismo.

## **3.3. HIPÓTESIS**

No es procedente la incorporación de una hipótesis en este tipo de estudio, sin embargo por solicitud del reglamento de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador esta se incluye.

Comparar las características etiológicas, clínicas, bioquímicas y terapéuticas de los pacientes con hipertiroidismo atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital Eugenio Espejo con otras investigaciones presentadas.

### 3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional			
		Tipo de variable	Categoría	Escala	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona expresada en años al momento de la identificación del hipertiroidismo.	Cuantitativa	Discreta	1: < 30 2: 30 a 39 3: 40 a 49 4: 50 a 59 5: $\geq$ 60 1: < 65 2: $\geq$ 65	Media Mínimo Máximo
Sexo	Condición orgánica masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal	1: Masculino 2: Femenino	Frecuencia absoluta Porcentaje
Etnia	Conjunto de factores biológicos de un grupo humano desarrollados en su proceso de adaptación a un determinado espacio geográfico y ecosistema a lo largo de varias generaciones.	Cualitativa	Nominal	1: Indígena 2: Mestizo 3: Afroecuatoriano 4: Blanco 5: Otros	Frecuencia absoluta Porcentaje
Lugar de procedencia	Lugar geográfico de nacimiento.	Cualitativa	Nominal	1: Costa 2: Sierra 3: Oriente 4: Región insular	Frecuencia absoluta Porcentaje
Antecedentes personales de patología tiroidea	Antecedentes propios del paciente al momento del diagnóstico relacionados a patologías de la tiroides.	Cualitativa	Nominal	1: Hipotiroidismo 2: Bocio 3: Cáncer de tiroides 4: Ninguna	Frecuencia absoluta Porcentaje
Antecedentes familiares de patología tiroidea	Antecedentes familiares del paciente al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	1: Hipotiroidismo 2: Hipertiroidismo 3: Bocio	Frecuencia absoluta Porcentaje

	relacionados a patologías de la tiroides.			4: Cáncer de tiroides 5: Ninguna	
Circunstancia diagnóstica	Razón que llevo al paciente al diagnóstico de hipertiroidismo.	Cualitativa	Nominal	1: Sintomático 2: Incidental 3: Transferido	Frecuencia absoluta Porcentaje
Hospitalización	Necesidad de ingreso para estancia hospitalaria a pacientes con hipertiroidismo debido a complicaciones de su patología tiroidea.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Tabaquismo	Exposición directa (fumador activo) o indirecta (fumador pasivo) a los efectos tóxicos del tabaco.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Palpitaciones	Sensación de incremento de los latidos cardiacos.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Taquicardia	Frecuencia cardiaca mayor a 100 latidos por minuto.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Astenia	Sensación de falta de fuerza para realizar alguna actividad física.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Hiperdefecación	Aumento de la frecuencia defecatoria con deposiciones de características normales.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Intolerancia al calor	Aumento de la sensación térmica corporal.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Temblor distal	Es una oscilación rítmica e involuntaria que puede afectar uno o varios segmentos del cuerpo que dependen de contracciones alternantes de músculos opuestos, agonistas y antagonistas.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje

Alteraciones del sueño	Cualquier cambio en la duración, profundidad o capacidad restauradora del sueño con respecto a los patrones previos del sujeto. Estos pueden ser disomnias o parasomias.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Diaforesis	Sudoración profusa que no está en relación con la actividad física.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Trastornos neuro-psicológicos	Conjunto de alteraciones en los procesos de comportamiento, las emociones o la relación con los demás, pudiendo estos pueden ser: ansiedad, irritabilidad o cambios de humor.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Pérdida de peso	Disminución de peso declarado por el paciente que está relacionado con el hipertiroidismo.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Alteraciones menstruales	Todas aquellas alteraciones patológicas en el patrón normal del ritmo menstrual.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Hipertensión arterial	Es el aumento de la presión arterial sistólica mayor de 130 mm/Hg y diastólica mayor de 90 mm/Hg según las guías ACC-AHA 2017 o cualquier valor de presión arterial con terapia antihipertensiva.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Lesiones tiroideas	Nódulo único: es una lesión en forma de masa localizada en la tiroides, cuya consistencia (generalmente firme)	Cualitativa	Nominal	1: Nódulo único 2: Nódulos múltiples 3: Bocio difuso 4: Otras lesiones 5: Ninguna lesión	Frecuencia absoluta Porcentaje

	<p>es diferente del resto del parénquima glandular y que se puede evidenciar mediante la palpación o visualización por técnicas de imagen.</p> <p>Nódulos múltiples: presencia de múltiples nódulos que son diferentes del resto del parénquima glandular tiroideo que se puede evidenciar mediante la palpación o visualización por técnicas de imagen</p> <p>Bocio difuso: aumento difuso del tamaño de la glándula tiroides en ausencia de nódulos tiroideos que se puede evidenciar mediante la palpación o visualización por técnicas de imagen.</p>				
Oftalmopatía clínica	Presencia de alteraciones oculares referidos por el paciente o signos evidentes en el examen físico.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Dermatopatía tiroidea	Es el depósito de manera difusa o circunscrita en el tejido celular subcutáneo o la dermis de ácido hialurónico.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Acropaquia tiroidea	Agrandamiento indoloro e insensible de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Alteraciones del ritmo cardíaco	Trastorno del ritmo cardíaco causado por alteraciones en la formación o	Cualitativa	Nominal	1: Fibrilación Auricular 2: Taquicardia sinusal	Frecuencia absoluta Porcentaje

	<p>conducción del impulso eléctrico comprobado en el electrocardiograma.</p> <p>-Fibrilación auricular: arritmia caracterizada por ausencia de onda p, intervalo R-R variable y una frecuencia auricular mas de 300 latidos por minuto.</p> <p>-Taquicardia sinusal: trastorno caracterizado por aumento de la frecuencia cardíaca en más de 100 latidos por minuto.</p> <p>-Otras arritmias: cualquier alteración del ritmo diferente a una fibrilación auricular o taquicardia sinusal.</p>			<p>3: Otras arritmias</p> <p>4: Otras anomalidades</p> <p>5: Ninguna</p>	
Patología cardíaca	Alteración cardíaca grave definida como infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca producto del hipertiroidismo.	Cualitativa	Nominal	<p>1: Infarto agudo de miocardio</p> <p>2: Insuficiencia cardíaca</p> <p>3: Otras alteraciones cardíacas</p>	<p>Frecuencia absoluta</p> <p>Porcentaje</p>
Etiología del hipertiroidismo	<p>Clasificación del hipertiroidismo</p> <p>-Enfermedad de Graves: es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de hipertiroidismo y bocio difuso. Puede asociarse de manera característica con oftalmopatía y, en ocasiones dermatopatía infiltrativa.</p> <p>-Bocio multinodular tóxico: trastorno en el que aparece hipertiroidismo sobre un bocio multinodular</p>	Cualitativa	Nominal	<p>1: Enfermedad de Graves</p> <p>2: Bocio multinodular tóxico</p> <p>3: Adenoma tóxico</p>	<p>Frecuencia absoluta</p> <p>Porcentaje</p>

	previo, en general de largo tiempo de evolución. -Adenoma tóxico: una hiperplasia focal de células foliculares que adquieren autonomía funcional independiente de la regulación por TSH.				
Estado tiroideo previo al tratamiento	Hipertiroidismo manifiesto: niveles de TSH suprimidos y de T4L y/o T3 elevados.  Hipertiroidismo subclínico: niveles de TSH bajos y niveles de T4L o T3 normales.	Cualitativa	Nominal	1: Hipertiroidismo manifiesto 2: Hipertiroidismo subclínico	Frecuencia absoluta Porcentaje
Concentración de T4 libre	Medición de T4L, expresado en ng/dL, en su primera valoración endocrinológica.	Cuantitativa	Continua	1: < 0.93 2: 0.93 a 1.76 3: 1.77 a 3.52 4: 3.53 a 5.28 5: 5.29 a 7.04 6: > 7.04	Mediana, mínimo, máximo, rango intercuartílico
Concentración de T3 total	Medición de T3 total, expresado en ng/dL, en su primera valoración endocrinológica.	Cuantitativa	Continua	1: < 0.8 2: 0.8 a 2 3: 2.1 a 4 4: 4.1 a 6 5: 6.1 a 8 6: 8.1 a 10 7: > 10	Mediana, mínimo, máximo, rango intercuartílico
Concentración de T3 libre	Medición de T3 libre, expresado en pg/mL, en su primera valoración endocrinológica.	Cuantitativa	Continua	1: < 2 2: 2 a 4.4 3: 4.5 a 8.8 4: 8.9 a 13.2 5: 13.3 a 17.6 6: 17.7 a 22 7: > 22	Mediana, mínimo, máximo, rango intercuartílico
Tratamiento inicial del hipertiroidismo con tionamidas	Uso de tionamidas para el tratamiento inicial en pacientes con hipertiroidismo ya sea propiltiouracilo o metimazol.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje

Tiempo del tratamiento con tionamidas	Periodo en meses del uso continuo de tionamidas hasta su suspensión total.	Cuantitativa	Discreta	1: < 3 2: 3 a 5 3: 6 a 11 4: 12 a 23 5: > 24	Media, mínimo, máximo
Falla del tratamiento con tionamidas	Falta de remisión de la enfermedad a pesar de un manejo adecuado y adherencia al tratamiento durante un tiempo mínimo de 12 meses y máximo de 18 meses.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Recaída del tratamiento con tionamidas	Reaparición del hipertiroidismo después de haber discontinuado los fármacos por un periodo de tiempo de 6 meses.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Remisión bajo tratamiento con tionamidas	Normalización del perfil tiroideo luego del tratamiento con tionamidas, al menos 6 meses luego de la suspensión del mismo.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Insuficiencia hepática con uso de tionamidas	Daño hepático agudo que produce prolongación de tiempos de coagulación y encefalopatía que sea debido al uso de tionamidas y que hayan provocado la suspensión del medicamento.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Hipertransaminasemia con uso de tionamidas	Evidencia de elevación de transaminasas, ya sea ALT o AST, mayores a 3N con respecto a su valor basal, que sea debido al uso de tionamidas y que hayan provocado la suspensión del medicamento.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Efectos hematológicos con tionamidas	Neutrófilos en la biometría hemática menores a 1500/mm <sup>3</sup>	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje

	que sea debido al uso de tionamidas y que hayan provocado la suspensión del medicamento.				
Tratamiento con yodoterapia	Uso de yodoterapia para el tratamiento inicial o de segunda línea en pacientes con hipertiroidismo.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Dosis de yodoterapia	Cantidad de yodo radioactivo utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo, expresado en milicurios.	Cuantitativa	Discreta	1: 10 2: 15 3: 20 4: 25 5: 30 6: > 30	Media, moda, mínimo, máximo
Éxito de yodoterapia	Pacientes que luego de 12 meses de recibido yodoterapia alcanzan eutiroidismo o hipotiroidismo.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Tratamiento con ablación quirúrgica	Remoción parcial o total de la glándula tiroides en pacientes con hipertiroidismo.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje
Estado tiroideo posterior al tratamiento	Condición bioquímica del perfil tiroideo después de haber iniciado cualquier modalidad de tratamiento (ya sea 1 o más esquemas de tratamiento) y dado de alta del servicio de Endocrinología.	Cualitativa	Nominal	1: Eutiroido 2: Hipotiroido 3: Hipotiroido subclínico 4: Hipertiroido	Frecuencia absoluta Porcentaje
Continúa en tratamiento	Pacientes que por su condición hipertiroidea continúan en tratamiento en el servicio de Endocrinología a pesar de los esquemas iniciados.	Cualitativa	Nominal	1: Sí 2: No	Frecuencia absoluta Porcentaje

### 3.5. UNIVERSO Y MUESTRA

El universo estuvo constituido por 207 pacientes que fueron atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital Eugenio Espejo en el periodo de enero de 2015 hasta diciembre de 2018 con diagnóstico de hipertiroidismo (CIE-10: E05.0, E05.1, E05.2).

La determinación del tamaño de la muestra se realizó según el cálculo para estimar una proporción, teniendo en cuenta la prevalencia de hipertiroidismo que es hasta del 1.6 %.

$$n_0 = \frac{N Z^2 pq}{(N-1)E^2 + Z^2 pq}$$

$n_0$  = Número de sujetos necesarios

$N$  = Tamaño de la población

$Z^2$  = Riesgo fijado

$p$  = Prevalencia del fenómeno de estudio

$q = 1-p$

$E^2$  = Precisión de la estimación del parámetro.

$N = 207$

$Z^2 = 1.96$

$p = 0.016$

$$q = 0.984$$

$$E^2 = 0.05$$

$$n = 21.76$$

El número mínimo de sujetos a estudiar es 22, sin embargo, al tratarse de un estudio que caracteriza a toda una población con hipertiroidismo, para este proyecto se tomó en cuenta a todos los participantes, es decir, al universo completo que comprenden 207 pacientes.

### **3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

-Pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de hipertiroidismo (CIE-10: E05.0, E05.1, E05.2), que fueron valorados por el servicio de Endocrinología del Hospital Eugenio Espejo durante el periodo establecido.

### **3.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con datos clínicos incompletos en la historia clínica
- Pacientes con tirotoxicosis no debidas a hipertiroidismo

### **3.8. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio descriptivo, observacional, individual de tipo transversal que fue llevado a cabo en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2018.

### **3.9. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Los datos fueron obtenidos utilizando un modelo de recolección de datos a partir del sistema "HOSVITAL" del Hospital Eugenio Espejo. La base de datos se conformó con los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos recopilados se procesaron utilizando el paquete de software estadístico SPSS versión 25.0 para Mac.

### **3.10. ANÁLISIS DE DATOS**

La información fue analizada con ayuda del programa SPSS versión 25.0 para MAC.

Para el análisis univariado cualitativo se utilizó frecuencias absolutas y relativas y se representó a través de tablas de distribución de frecuencias y gráficos de sectores y barras.

Para realizar el análisis univariado cuantitativo se utilizó medidas como la media o mediana, mínimos, máximos y rango intercuartílico y se representaron a través de diagramas de cajas.

En el análisis bivariado, para variables cualitativas, se usó la razón de prevalencia (PR) en la determinación de la fuerza de asociación, y en la determinación de la relación entre las dos variables cualitativas se usó el chi cuadrado, el test exacto de Fisher (en caso de

valores esperados menores a 5) o la corrección de Yates (si los valores esperados eran entre 5 y 20), considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Se determinó la normalidad de las variables con el test de Smirnov Kolmogorov. Para el análisis bivariado entre las variables cualitativas con variables cuantitativas de distribución anormal se empleó la U de Mann Whitney cuando existieron 2 modalidades y para más de dos modalidades se empleó la prueba de Kruskal Wallis con su respectivo análisis post hoc.

### **3.11. ASPECTOS ÉTICOS**

Este trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Católica del Ecuador y obtuvo el beneplácito de la máxima autoridad del Hospital Eugenio Espejo (Gerencia Hospitalaria) luego del criterio favorable emitido por la Subdirección de Docencia e Investigación del Hospital Eugenio Espejo.

El manejo de los datos obtenidos se realizó con completa confidencialidad, no se utilizaron datos que puedan identificar a los sujetos de estudio como nombre o dirección o cédula de identidad, en su lugar se empleó un código numérico que fue asignado a cada historia clínica de acuerdo al momento en la inclusión del estudio.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

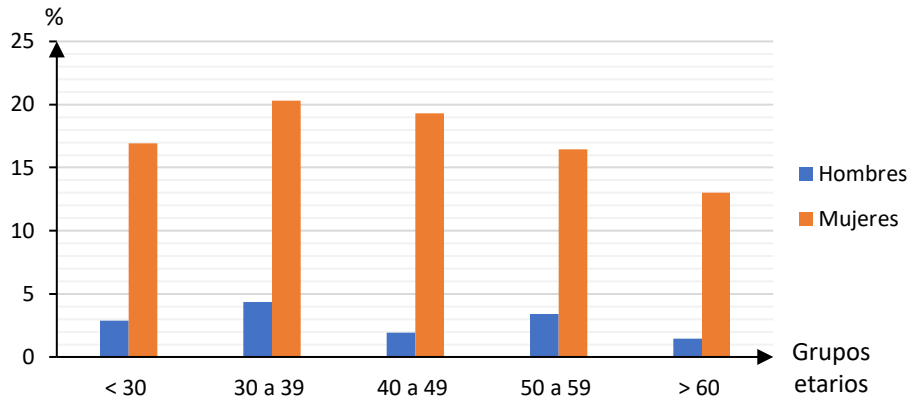
Se analizó un total de 207 historias clínicas del servicio de Endocrinología del Hospital Eugenio Espejo con diagnóstico de hipertiroidismo (cie 10 E05.0, E05.1 y E05.2) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

### 4.1. Características demográficas del hipertiroidismo.

El 86 % de la muestra correspondió a mujeres y el 14 % a hombres, con una relación mujer/hombre de 6.14:1. Los pacientes menores de 65 años fueron afectados en el 91.3 % de los casos. La edad promedio fue de 43.15 años, con una mínima de 17 y una máxima de 83 años (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución demográfica de la muestra en pacientes con hipertiroidismo.

Variable	Modalidad	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
<b>Sexo</b>	Masculino	29	14
	Femenino	178	86
<b>Edad</b>	< 65	189	91.3
	≥ 65	18	8.7
<b>Etnia</b>	Indígena	1	0.5
	Mestizo	202	97.6
	Afroecuatoriano	4	1.9
	Blanco	0	0
<b>Procedencia</b>	Costa	26	12.5
	Sierra	168	81.2
	Oriente	13	6.3
	Región Insular	0	0

**Gráfico 1.** Distribución (%) del hipertiroidismo por grupos de edad.

En cuanto a la edad de los diversos subtipos de hipertiroidismo, los pacientes más jóvenes pertenecieron a la EG con una media de 41 años y los de mayor edad al BMNT con una media de 61.69 años; esta diferencia fue estadísticamente significativa con una  $p < 0.00$ . De igual manera, se vió una diferencia de edades entre la EG y el AT que fue estadísticamente significativa con una  $p$  de 0.01 (Tabla 5, 6 y 7).

**Tabla 5.** Promedio de la edad en los diferentes subtipos de hipertiroidismo.

Variable	Subtipos de hipertiroidismo		
	EG	BMNT	AT
Edad (media)	41.01 $\pm$ 14.18	61.69 $\pm$ 12.35	51.88 $\pm$ 14.25

**Tabla 6.** Análisis bivariado entre la edad y los diferentes subtipos de hipertiroidismo.

Variables		Estadístico	Valor de p*
		H de Kruskal-Wallis	
Edad	<b>Subtipos de hipertiroidismo</b>	25.88	0.00
	EG		
	BMNT		
	AT		

\*: p estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 7.** Análisis post hoc entre edad y los diferentes subtipos de hipertiroidismo.

Variables	Estadístico	Valor de p*
	Post hoc Kruskal-Wallis	
EG-BMNT	-76.603	0.00
EG-AT	-43.586	0.01
BMNT-AT	33.017	0.41

\*: p estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

#### 4.2. Características hormonales del hipertiroidismo.

La mediana de concentración de T4L fue de 2.84 ng/dL, es decir, considerando el rango de normalidad (0.93 a 1.76 ng/dL) en la población estudiada, la concentración de T4L se ubicó en 1.61 veces por encima del límite superior (Tabla 8).

**Tabla 8.** Valores medios de hormonas tiroideas periféricas por sexo y por edad.

Variables	Sexo		Edad		Total
	Masculino	Femenino	< 65	≥ 65	
T4L mediana (RIQ)	3.6 (2.38-7.73)	2.51 (1.58-5.14)	2.95 (1.66-5.94)	1.94 (1.39-3.09)	2.84 (1.62-5.44)
T3L mediana	6.86	6.59	6.68	6.23	6.68
T3T mediana	4.18	3.01	3.05	1.79	3.03

Los menores de 65 años y los hombres tuvieron un perfil hormonal (T4L, T3T, T3L) más alto que sus contrapartes, sin embargo, en el análisis bivariado únicamente los hombres tuvieron un nivel de T4L más alto que las mujeres de manera estadísticamente significativa (valor de p 0.01) (Tabla 8, 9 y Tabla 10).

**Tabla 9.** Análisis bivariado entre la edad y las hormonas tiroideas periféricas.

Variables	Rango promedio	Estadístico	Valor de p*
		U Mann Whitney	
Concentración de T4L		784.50	0.06
Edad < 65	79.27		
Edad ≥ 65	57.53		
Concentración de T3L		65.50	0.61
Edad < 65	22.32		
Edad ≥ 65	18.88		
Concentración de T3T		7.00	0.47

Edad < 65	17.79
Edad ≥ 65	8

\*: p estadísticamente significativa (p < 0.05).

**Tabla 10.** Análisis bivariar entre el sexo y las hormonas tiroideas periféricas.

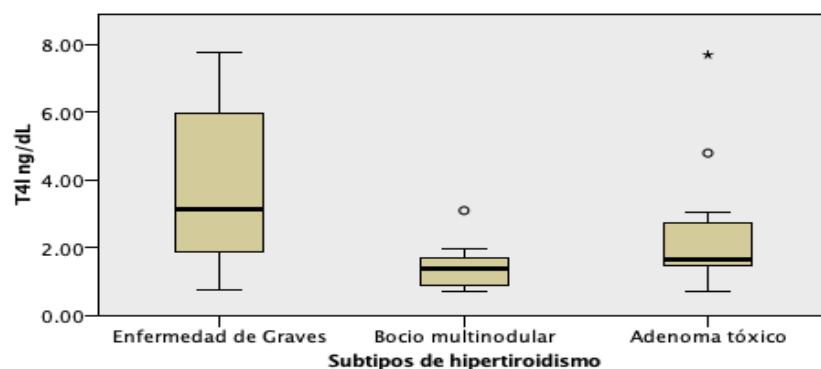
Variables	Rango promedio	Estadístico	Valor de p*
		U Mann Whitney	
Concentración de T4L		984.00	0.01
Masculino	97.77		
Femenino	73.51		
Concentración T3L		79.00	0.56
Masculino	25.20		
Femenino	21.58		
Concentración T3T		82.50	0.61
Masculino	19.21		
Femenino	17.06		

\*: p estadísticamente significativa (p < 0.05).

#### 4.2.1. Características hormonales en los diferentes subtipos de hipertiroidismo.

La mediana de concentración de T4L en la EG, BMNT y AT fue de 3.15 ng/dL, 1.37 ng/dL y 1.65 ng/dL (Gráfico 2).

**Gráfico 2.** Diagrama de cajas y bigotes de la concentración de T4L en los diferentes subtipos de hipertiroidismo.



En el análisis bivarial, cuando se relacionaron los niveles de hormonas tiroideas periféricas con cada subtipo de hipertiroidismo, únicamente la concentración de T4L mostró una diferencia estadísticamente significativa (valor de  $p$  0.00) (Tabla 11).

**Tabla 11.** Análisis bivarial entre la concentración de hormonas tiroideas periféricas y los diferentes subtipos de hipertiroidismo.

Variables	Estadístico	Valor de $p^*$
	H de Kruskal-Wallis	
Concentración de T4L	23.74	0.00
Concentración de T3L	3.71	0.15
Concentración de T3T	2.83	0.24

\*:  $p$  estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

En el análisis post hoc, se demostró que existe una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de concentración de T4L de la EG con respecto al AT y en la EG con BMNT, por lo tanto, existió mayor concentración de T4L en la EG que en el AT (valor de  $p$  0.01) y en la EG que en el BMNT (valor de  $p$  0.00) (Tabla 12).

**Tabla 12.** Análisis post hoc entre la concentración de T4L y los diferentes subtipos de hipertiroidismo.

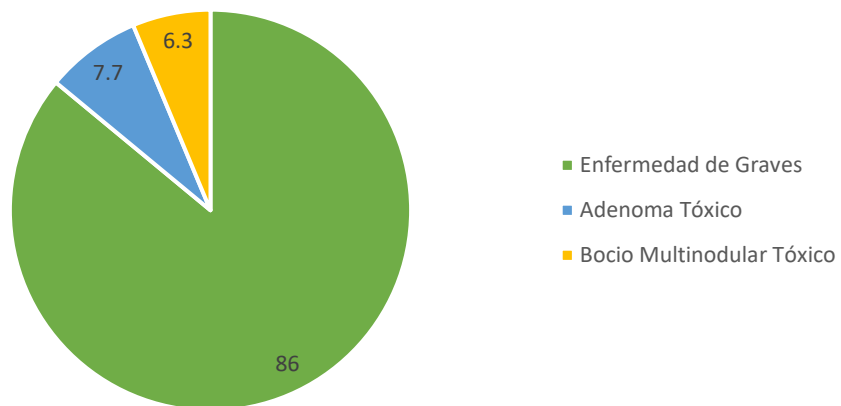
Variables	Estadístico	Valor de $p^*$
	Post hoc de Kruskal-Wallis	
EG-BMNT	56.89	0.00
EG-AT	34.35	0.01
BMNT-AT	-22.54	0.58

\*:  $p$  estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

### 4.3. Distribución etiológica del hipertiroidismo.

De los 207 casos de hipertiroidismo, 178 correspondieron a la Enfermedad de Graves, 16 al adenoma tóxico y 13 al bocio multinodular tóxico (Gráfico 3).

**Gráfico 3.** Etiologías del hipertiroidismo (%).



### 4.3.1. Caracterización de los subtipos del hipertiroidismo.

#### 4.3.1.1. Enfermedad de Graves.

La EG constituyó la mayoría de los casos de hipertiroidismo, con el 86 %, siendo más frecuente en mujeres que hombres con una relación de 5.1:1. La edad promedio fue de 41.01 años, y aunque se presentaron casos desde los 17 años y hasta los 88 años, de manera predominante, el 94.4% correspondió a menores de 65 años, además, se vió una reducción de casos conforme avanzó la edad (Tabla 13). La edad promedio en ambos sexos fue similar: 40 y 41 años para hombres y mujeres respectivamente.

**Tabla 13.** Distribución de la muestra en pacientes con EG.

<b>Variable</b>	<b>Modalidad</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa (%)</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	29	16.3
	Mujer	149	83.7
<b>Edad</b>	< 30	41	23
	30 a 39	47	26.5
	40 a 49	39	21.9
	50 a 59	33	18.5
	≥ 60	18	10.1
<b>Etnia</b>	Indígena	0	0
	Mestizo	174	97.8
	Afroecuatoriano	4	2.2
	Blanco	0	0
<b>Procedencia</b>	Costa	23	13
	Sierra	142	80.2
	Oriente	13	76.8
	Región Insular	0	0

<b>Antecedentes personales de patología tiroidea</b>	Hipotiroidismo	0	0
	Bocio	6	3.4
	Cáncer tiroideo	3	1.7
<b>Antecedentes familiares de patología tiroidea</b>	Hipotiroidismo	3	1.7
	Hipertiroidismo	3	1.7
	Bocio	2	1.1
	Cáncer tiroideo	4	2.2
<b>Tabaquismo</b>		7	3.9
<b>Circunstancia diagnóstica</b>	Sintomático	22	12.4
	Incidental	8	4.5
	Transferido	59	33.1
<b>Hospitalización</b>		8	4.5

En el análisis bivarial, los menores de 65 años tuvieron 0.28 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad con un IC 95 % de 1.03 a 1.60 y un valor de p de 0.00. En lo respecta al sexo, las mujeres tuvieron 0.20 veces más riesgo de padecer la EG que los hombres con un IC 95 % de 1.12 a 1.28 y un valor de p de 0.01 (Tabla 14).

**Tabla 14.** Razón de prevalencia de la EG con respecto a los grupos etarios y al sexo.

Variable	Prevalence ratio			Pruebas estadísticas		Valor de p*
	Valor	IC 95 %		Test de Fisher	χ <sup>2</sup>	
		Límite Inferior	Límite Superior			
<b>Sexo</b>						0.01
Femenino	1.20	1.12	1.28			
<b>Edad</b>					14.27	0.00
< 65	1.28	1.03	1.60			
≥ 65	0.21	0.09	0.49			

\*: p estadísticamente significativa (p < 0.05).

#### 4.3.1.1.1. Perfil hormonal.

La mediana de la concentración de T4L fue de 3.15 ng/dL, es decir, se ubicó en 1.78 veces por encima del límite superior considerando un valor normal de 0.93 a 1.76 ng/dL (Tabla 15).

**Tabla 15.** Concentración de hormonas tiroideas periféricas en la EG para el sexo y para la edad.

Variables	Total	Sexo		Edad	
		Masculino	Femenino	< 65	≥ 65
T4L mediana (RIQ)	3.1 (1.89-6)	3.6 (2.38-7.73)	3.1 (1.69-5.94)	3.21 (1.99-6.84)	1.83 (1.27-3.90)
T3L mediana (RIQ)	7.9 (4.15-12.18)	6.8 (5.53-11.37)	8 (3.83-12.48)	7.33 (4.09-12.38)	8.30

La tabla 15 muestra que existió una mayor concentración media de T4L en hombres y personas menores de 65 años, sin embargo, en el análisis bivariado no existió diferencia estadísticamente significativa con valores de p de 0.12 y 0.05 respectivamente.

#### 4.3.1.2. Bocio multinodular tóxico.

El BMNT representó el 6.3 % del total de la muestra, de la cual el 100 % correspondió a mujeres, con una edad promedio de 61.69 años (rango entre 46 y 85 años). De manera contraria a la EG, se percibió un aumento de casos conforme aumentó la edad. La etnia mestiza figuró el 92.9 % de los casos y cerca del 85.7 % de los pacientes procedieron de la región Sierra (Tabla 16).

**Tabla 16.** Distribución de la muestra en pacientes con BMNT.

<b>Variable</b>	<b>Modalidad</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa (%)</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	0	0
	Mujer	13	100
<b>Edad</b>	< 30	0	0
	30 a 39	0	0
	40 a 49	2	15.4
	50 a 59	4	30.8
	≥ 60	7	53.8
<b>Etnia</b>	Indígena	1	7.7
	Mestizo	12	92.3
	Afroecuatoriano	0	0
	Blanco	0	0
<b>Procedencia</b>	Costa	1	7.7
	Sierra	12	92.3
	Oriente	0	0
	Región Insular	0	0
<b>Antecedentes personales de patología tiroidea</b>	Hipotiroidismo	0	0
	Bocio	2	15.4
	Cáncer tiroideo	1	7.7

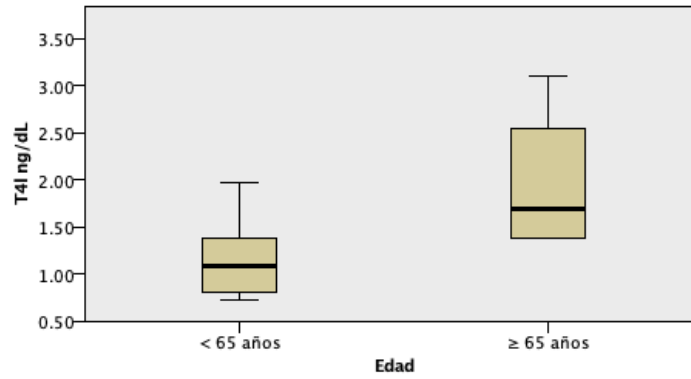
<b>Antecedentes familiares de patología tiroidea</b>	Hipotiroidismo	0	
	Hipertiroidismo	0	0
	Bocio	0	0
	Cáncer tiroideo	1	7.7
<b>Tabaquismo</b>		1	7.7
<b>Circunstancia diagnóstica</b>	Sintomático	0	0
	Incidental	1	16.7
	Transferido	5	83.3
<b>Hospitalización</b>		1	7.1

#### 4.3.1.2.1. Perfil hormonal.

La mediana de concentración de T4L fue de 1.37 ng/dL, es decir, su valor se ubicó entre el rango normal del valor de referencia (0.93 a 1.76 ng/dL).

En lo que respecta a la edad, los mayores de 65 años tuvieron más altas concentraciones de T4L de manera estadísticamente significativa, con un valor de p de 0.04 (Gráfico 4 y Tabla 17).

**Gráfico 4.** Diagrama de cajas y bigotes de la concentración de T4L según la edad en el BMNT.



**Tabla 17.** Análisis bivariado entre la concentración de T4L y la edad en el BMNT.

Variables	Rango promedio	Estadístico	Valor de p*
		U Mann Whitney	
Concentración de T4L		4	0.04
< 65 años	5		
≥ 65 años	9.5		

\*: p estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

#### 4.3.1.3. Adenoma tóxico.

El AT representó el 7.7 % de casos, correspondiendo el 100 % a mujeres con una edad promedio de 51.88 años, una edad mínima de 30 y máxima de 72 años. Los casos se distribuyeron de manera similar en todos los grupos etarios a partir de los 30 años (Tabla 18).

**Tabla 18.** Distribución de la muestra en pacientes con AT.

<b>Variable</b>	<b>Modalidad</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa (%)</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	0	0
	Mujer	16	100
<b>Edad</b>	< 30	0	0
	30 a 39	4	25
	40 a 49	3	18.8
	50 a 59	4	25
	≥ 60	5	31.3
<b>Etnia</b>	Indígena	0	0
	Mestizo	16	100
	Afroecuatoriano	0	0
	Blanco	0	0
<b>Procedencia</b>	Costa	2	12.5
	Sierra	14	87.5
	Oriente	0	0
	Región Insular	0	0
<b>Antecedentes personales de patología tiroidea</b>	Hipotiroidismo	0	0
	Bocio	2	12.5
	Cáncer tiroideo	0	0
<b>Antecedentes familiares de patología tiroidea</b>	Hipotiroidismo	0	0
	Hipertiroidismo	0	0

	Bocio	1	6.3
	Cáncer tiroideo	0	0
<b>Tabaquismo</b>		1	7.7
<b>Circunstancia diagnóstica</b>	Sintomático	1	16.7
	Incidental	1	16.7
	Transferido	4	66.6
<b>Hospitalización</b>		0	0

#### 4.3.1.3.1. Perfil hormonal.

La mediana de concentración de T4L fue de 1.65 ng/dL, es decir, se ubicó cerca del límite superior del rango normal del valor de referencia (0.93 a 1.76 ng/dL) (Tabla 19).

**Tabla 19.** Concentración media de hormonas tiroideas periféricas en el AT por edad.

Variables	Total	Edad	
		< 65	≥ 65
T4L mediana (RIQ)	1.65 (1.39-2.80)	1.56 (1.10-2.17)	2.55 (1.61-4.36)
T3L mediana (RIQ)	4.2 (3.97-7.0)	4.24 (3.93-7.84)	4.16

Los mayores de 65 años tuvieron más altas concentraciones de T4L (Tabla 19), sin embargo, no existió una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de p de 0.24.

#### 4.4. Caracterización de síntomas y signos del hipertiroidismo.

Las manifestaciones clínicas que se presentaron con mayor frecuencia en cualquier subtipo de hipertiroidismo fueron: temblor distal 47.3 %, pérdida de peso 45.9 %, taquicardia 33.3 %, palpitations 31.9 % y diaforesis 26.1 %. Respecto a las lesiones tiroideas concomitantes, el bocio se presentó en 46.9 % seguido por los nódulos múltiples y el nódulo único en el 29.7 % y 15.6 % respectivamente (Tabla 20 y Tabla 21).

**Tabla 20.** Síntomas en los diversos subtipos de hipertiroidismo.

Variables	Etiologías del hipertiroidismo			Total (%)
	EG (%)	BMNT (%)	AT (%)	
Temblor distal	90 (50.6)	5 (38.5)	3 (18.8)	98 (47.3)
Pérdida de peso	86 (48.3)	5 (38.5)	4 (25)	95 (45.9)
Palpitaciones	59 (33.1)	1 (7.7)	6 (37.5)	66 (31.9)
Diaforesis	47 (26.4)	2 (15.4)	5 (31.3)	54 (26.1)
Síntomas neuropsicológicos	22 (12.4)	0	1 (6.3)	23 (11.1)
Intolerancia al calor	19 (10.7)	1 (7.7)	1 (6.3)	21 (10.1)
Astenia	18 (10.1)	0	0	18 (8.7)
Hiperdefecación	9 (5.1)	2 (15.4)	0	11 (5.3)
Alteraciones del sueño	8 (4.5)	0	0	8 (3.9)
Alteraciones menstruales	4 (2.2)	1 (7.7)	0	5 (2.4)

**Tabla 21.** Signos en los diversos subtipos de hipertiroidismo

Variables	Etiologías del hipertiroidismo			Total (%)
	EG (%)	BMNT (%)	AT (%)	
Taquicardia	61 (34.3)	2 (15.4)	6 (37.5)	69 (33.3)
Oftalmopatía clínica	50 (28.1)	-	-	-
Hipertensión arterial	16 (9)	6 (46.2)	1 (6.3)	23 (11.1)
Dermatopatía	2 (1.1)	-	-	-
Acropaquia	0	0	0	0
Bocio	60 (57.7)	0	0	60 (46.9)
Nódulos tiroideos	23 (22.1)	12 (92.3)	3 (18.8)	38 (29.7)
Nódulo tiroideo	11 (10.6)	0	9 (56.3)	20 (15.6)

De los 207 casos, 62 contaron con EKG, del cual, se registraron alteraciones en el 59 %, siendo la taquicardia sinusal la más común. La fibrilación auricular estuvo presente en el 6.5 % de los casos. Además, las alteraciones cardíacas como el IAM y la ICC fueron poco comunes afectando al 4 % de la muestra (Tabla 22).

**Tabla 22.** Alteraciones cardíacas en el hipertiroidismo

Variables	Etiologías del hipertiroidismo			Total (%)
	EG (%)	BMNT (%)	AT (%)	
<b>Alteraciones del ritmo cardíaco</b>				
Fibrilación auricular	4 (8)	0	0	4 (6.5)
Taquicardia sinusal	17 (34)	1 (12.5)	3 (75)	21 (33.9)
Otras arritmias	4 (8)	2 (25)	0	6 (9.67)
Otras anormalidades	4 (8)	1 (12.5)	0	5 (8.06)
Ninguna	21 (42)	4 (50)	1 (25)	26 (41.9)
<b>Patología cardíaca</b>				
IAM	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)
Insuficiencia cardíaca	5 (2.8)	0	0	5 (2.4)
Otras alteraciones cardíacas	2 (1.1)	0	0	2 (0.9)

#### 4.4.1. Caracterización de síntomas y signos en los diversos subtipos de hipertiroidismo.

La EG a diferencia de los otros subtipos de hipertiroidismo, se asoció de manera estadísticamente significativa con la probabilidad de padecer temblor distal y bocio. En contraste a la EG, en el BMNT existió mayor probabilidad de desarrollar HTA y nódulos múltiples, y finalmente, en el AT se evidenció mayor probabilidad de aparición de nódulo único (Tabla 23, 24, 25)

**Tabla 23.** Análisis bivariado entre las diversas manifestaciones clínicas y la EG.

Variable	Prevalence ratio			Pruebas estadísticas		Valor de p*
	Valor	IC 95 %		Test de Fisher	X <sup>2</sup>	
		Límite Inferior	Límite Superior			
<b>Temblor distal</b>	1.15	1.02	1.28		6.26	0.01
<b>Baja de peso</b>	1.09	0.96	1.24		1.44	0.23
<b>Palpitaciones</b>	1.04	0.93	1.19		0.41	0.52
<b>Diaforesis</b>	1.00	0.88	1.14		0.01	0.96
<b>Síntomas neuropsicológicos</b>						
<b>Intolerancia al calor</b>	0.90	0.78	1.03			1.00
<b>Astenia</b>	1.19	1.11	1.26			0.08
<b>Alteraciones menstruales</b>	0.80	0.51	1.24			1.00
<b>Taquicardia</b>	1.04	0.91	1.19		0.19	0.66
<b>Hipertensión arterial</b>	0.79	0.57	1.11		2.02	0.15
<b>Lesiones tiroideas</b>						
<b>Bocio</b>	1.58	1.31	1.89			0.00
<b>Nódulo único</b>	0.64	0.43	0.96		8.28	0.04
<b>Múltiples nódulos</b>	0.64	0.48	0.85		16.17	0.00
<b>Alteraciones del ritmo cardíaco:</b>						
<b>Fibrilación auricular</b>	1.28	1.12	1.48			0.57
<b>Taquicardia sinusal</b>	1.03	0.79	1.35			1.00
<b>Patología cardíaca</b>						
<b>IAM</b>	1.17	1.10	1.24			1.00

\*: p estadísticamente significativa (p &lt; 0.05).

**Tabla 24.** Análisis bivariado entre las diversas manifestaciones clínicas y el BMNT.

Variable	Prevalence ratio			Pruebas estadísticas		Valor de p*
	Valor	IC 95 %		Test de Fisher	X <sup>2</sup>	
		Límite Inferior	Límite Superior			
<b>Temblor distal</b>	0.61	0.21	1.78			0.41
<b>Baja de peso</b>	1.02	0.25	4.14			1.00
<b>Palpitaciones</b>	0.19	0.02	1.56			0.12

<b>Diaforesis</b>	0.67	0.13	3.35	1.00
<b>Taquicardia</b>	0.26	0.05	1.22	0.08
<b>Hipertensión arterial</b>	5.78	1.31	25.49	0.02
<b>Lesiones tiroideas</b>				
<b>Múltiples nódulos</b>	31.13	4.22	299.6	0.00
<b>Alteraciones del ritmo cardíaco:</b>				
<b>Taquicardia sinusal</b>	0.24	0.03	1.82	0.15
<b>Patología cardiaca</b>				
<b>ICC</b>	3.09	0.37	34.72	0.29

\*: p estadísticamente significativa (p < 0.05).

**Tabla 25.** Análisis bivariante entre las diversas manifestaciones clínicas y el AT.

Variable	Prevalence ratio			Pruebas estadísticas		Valor de p*
	Valor	IC 95 %		Test de Fisher	X <sup>2</sup>	
		Límite Inferior	Límite Superior			
<b>Temblor distal</b>	0.25	0.07	0.84			0.01
<b>Baja de peso</b>	0.38	0.13	1.12		2.29	0.13
<b>Palpitaciones</b>	1.15	0.39	3.42		0.00	1.00
<b>Diaforesis</b>	1.20	0.40	3.60			0.76
<b>Taquicardia</b>	1.61	0.49	5.27			0.53
<b>Hipertensión arterial</b>	0.33	0.04	2.65			0.39
<b>Lesiones tiroideas</b>						
<b>Nódulo único</b>	16.35	4.84	55.19			0.00
<b>Múltiples nódulos</b>	0.79	0.22	2.78			1.00
<b>Alteraciones del ritmo:</b>						
<b>Taquicardia sinusal</b>	5.85	0.64	52.92			0.10

\*: p estadísticamente significativa (p < 0.05).

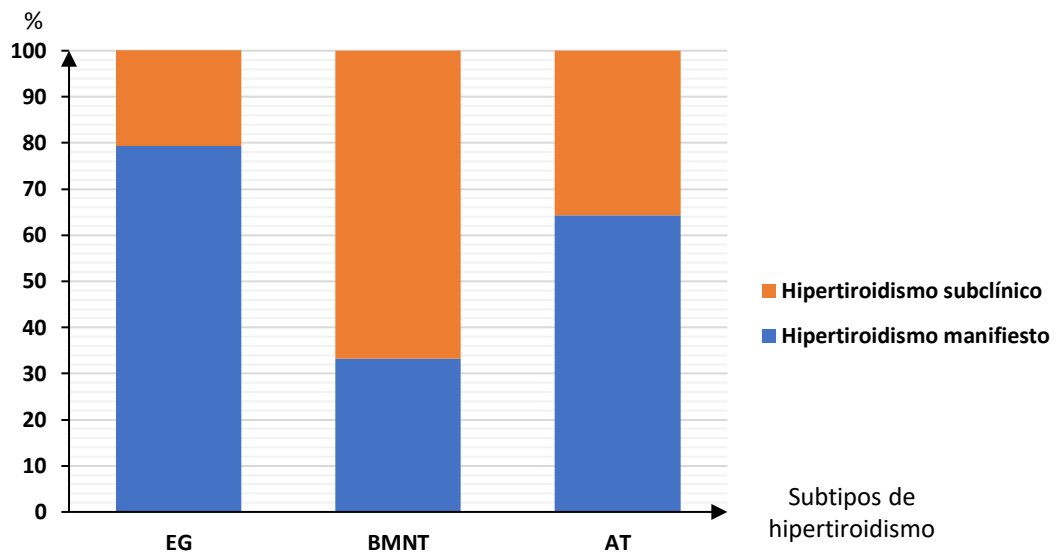
#### 4.5. Estado bioquímico tiroideo en los pacientes con hipertiroidismo.

De los 157 perfiles tiroideos completos, el 74.5 % correspondió al hipertiroidismo manifiesto y el restante al subclínico. En la EG y el AT el hipertiroidismo manifiesto fue el predominante (Tabla 26 y Gráfico 6).

**Tabla 26.** Estado tiroideo de las diferentes etiologías del hipertiroidismo.

	Etiologías del hipertiroidismo			Total (%)
	EG (%)	BMNT (%)	AT (%)	
<b>Hipertiroidismo manifiesto</b>	104 (79.4)	4 (33.3)	9 (64.3)	117 (74.5)
<b>Hipertiroidismo subclínico</b>	27 (20.7)	8 (66.7)	5 (35.7)	40 (25.5)

**Gráfico 6.** Estado tiroideo (%) en los distintos subtipos de hipertiroidismo.



Dentro de las manifestaciones clínicas relacionadas al estado tiroideo, hubo presencia de síntomas y signos tanto en el hipertiroidismo manifiesto como en el “subclínico”, sin embargo, existió un predominio de estos en el hipertiroidismo manifiesto y únicamente los nódulos múltiples y la insuficiencia cardiaca fue más frecuente en el hipertiroidismo subclínico (Tabla 27).

**Tabla 27.** Caracterización de las manifestaciones clínicas con el estado tiroideo.

Variable	Estado tiroideo	
	Hipertiroidismo manifiesto (%)	Hipertiroidismo subclínico (%)
<b>Temblor distal</b>	65 (55.6)	13 (32.5)
<b>Baja de peso</b>	68 (59.8)	11 (27.5)
<b>Palpitaciones</b>	52 (51.6)	8 (20)
<b>Diaforesis</b>	39 (42.4)	3 (7.5)
<b>Síntomas neuropsicológicos</b>	13 (11.1)	2 (5.2)
<b>Intolerancia al calor</b>	14 (12)	1 (2.5)
<b>Astenia</b>	12 (10.3)	1 (2.5)
<b>Hiperdefecación</b>	6 (5.1)	2 (5)
<b>Alteraciones del sueño</b>	4 (3.4)	1 (2.5)
<b>Alteraciones menstruales</b>	4 (3.4)	1 (2.5)
<b>Taquicardia</b>	50 (54.9)	9 (22.5)
<b>Hipertensión arterial</b>	16 (14.8)	4 (10.5)
<b>Oftalmopatía clínica</b>	33 (28.2)	6 (15)
<b>Dermatopatía</b>	1 (0.9)	0
<b>Lesiones tiroideas</b>		
<b>Bocio</b>	38 (49)	5 (20)
<b>Nódulo único</b>	12 (15.5)	5 (20)
<b>Múltiples nódulos</b>	20 (25.9)	13 (52)
<b>Alteraciones del ritmo cardiaco:</b>		
<b>Fibrilación auricular</b>	4 (10.5)	0
<b>Taquicardia sinusal</b>	16 (42.1)	3 (20)
<b>Patología cardiaca</b>		

<b>IAM</b>	2 (1.7)	0
<b>ICC</b>	2 (1.7)	1 (2.5)

En relación con el análisis bivariado, dentro de las características clínicas, el apareamiento de temblor distal, baja de peso, palpitations, diaforesis, taquicardia y bocio se asociaron de manera estadísticamente significativa con el hipertiroidismo manifiesto. Para el resto de manifestaciones clínicas, a excepción de los nódulos múltiples, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 2 estados tiroideos (subclínico o manifiesto) (Tabla 32).

**Tabla 28.** Relación entre el estado tiroideo y la presencia de manifestaciones clínicas.

Variable	Prevalence ratio			Pruebas estadísticas		Valor de p*
	Valor	IC 95 %		Test de Fisher	X <sup>2</sup>	
		Límite Inferior	Límite Superior			
<b>Temblor distal</b>	1.26	1.05	1.52		5.45	0.02
<b>Baja de peso</b>	1.23	1.01	1.50		3.96	0.04
<b>Palpitaciones</b>	1.21	1.01	1.47		4.29	0.03
<b>Diaforesis</b>	1.19	1.02	1.38		4.22	0.04
<b>Intolerancia al calor</b>	0.93	0.81	1.06			1.00
<b>Astenia</b>	1.25	1.04	1.53			0.18
<b>Alteraciones menstruales</b>	0.80	0.51	1.24			1.00
<b>Taquicardia</b>	1.24	1.01	1.53		3.93	0.04
<b>Hipertensión arterial</b>	0.98	0.72	1.33			1.00
<b>Dermatopatía</b>	1.34	1.22	1.47			1.00
<b>Lesiones tiroideas</b>						
<b>Bocio</b>	1.31	1.06	1.62		4.97	0.02
<b>Nódulo único</b>	0.92	0.66	1.28		0.42	0.83
<b>Múltiples nódulos</b>	0.73	0.54	0.98		4.71	0.03
<b>Alteraciones del ritmo cardíaco:</b>						

<b>Fibrilación auricular</b>	1.44	1.19	1.73	0.56
<b>Taquicardia sinusal</b>	1.30	0.94	1.78	0.20
<b>Patología cardiaca</b>				
<b>ICC</b>	0.89	0.4	2	1.00
<b>IAM</b>	1.34	1.22	1.47	1.00

\*: p estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

#### 4.6. Influencia de la edad en las manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas más comunes en el grupo etario menor a 65 años fueron el temblor distal, baja de peso, palpitaciones, diaforesis y bocio. En cambio, en las personas mayores de 65 años las características clínicas más frecuentes fueron la HTA, el temblor distal, baja de peso, nódulos múltiples y la taquicardia (Tabla 29).

**Tabla 29.** Caracterización entre la edad y las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo.

Variable	Edad	
	< 65 años (%)	≥ 65 años (%)
Temblor distal	91 (48.1)	7 (38.8)
Baja de peso	90 (47.6)	5 (27.7)
Palpitaciones	67 (35.4)	3 (16.6)
Diaforesis	51 (26.9)	3 (16.6)
Síntomas neuropsicológicos	22 (11.6)	1 (5.5)
Hiperdefecación	11 (5.8)	0
Intolerancia al calor	21 (11.1)	0
Astenia	18 (9.5)	0
Alteraciones del sueño	8 (4.2)	1 (5.5)
Alteraciones menstruales	5 (2.6)	0
Taquicardia	66 (34.9)	3 (16.6)
HTA	15 (7.9)	13 (59.8)
Oftalmopatía clínica	50 (29.9)	0
Dermatopatía	2 (1)	0
Lesiones tiroideas		
Bocio	57 (48.3)	3 (27.2)
Nódulo único	18 (15.2)	2 (18.18)
Nódulos múltiples	34 (28.8)	4 (36.3)
Alteraciones del ritmo cardiaco		
Fibrilación auricular	3 (5.7)	1 (10)
Taquicardia sinusal	19 (36.5)	2 (20)
Patología cardiaca		
Infarto agudo de miocardio	2 (1)	0
Insuficiencia cardiaca	4 (2.1)	1 (5.5)

En el análisis bivariado, se vio que las personas menores de 65 años tuvieron una diferencia estadísticamente significativa de probabilidad de riesgo de presentar palpitations, baja de peso y taquicardia. En cambio, las personas mayores de 65 años tuvieron de manera estadísticamente significativa más probabilidad de desarrollar HTA (Tabla 30).

**Tabla 30.** Análisis bivariado entre la edad y las manifestaciones clínicas.

Variables	Prevalence Ratio			Pruebas estadísticas		Significancia Valor de p*
	Valor	Intervalo de confianza 95 %		Prueba de fisher	X <sup>2</sup>	
		Límite inferior	Límite superior			
<b>Temblor distal</b>	1.03	0.95	1.12		0.25	0.61
<b>Baja de peso</b>	1.12	1.00	1.26		4.44	0.03
<b>Palpitaciones</b>	1.12	1.01	1.24			0.02
<b>Diaforesis</b>	1.10	0.99	1.22			0.16
<b>Astenia</b>	1.10	1.05	1.15			0.37
<b>Taquicardia</b>	1.14	1.01	1.28			0.03
<b>HTA</b>	0.67	0.49	0.90			0.00
<b>Síntomas neuropsicológicos</b>	0.95	0.87	1.04			1.00
<b>Lesiones tiroideas</b>						
<b>Bocio</b>	1.05	0.95	1.17			0.33
<b>Nódulo único</b>	0.98	0.83	1.14			0.67
<b>Nódulos múltiples</b>	0.96	0.85	1.09			0.73
<b>Alteraciones del ritmo cardiaco</b>						
<b>Fibrilación auricular</b>	0.88	0.49	1.58			0.51
<b>Taquicardia sinusal</b>	1.12	0.91	1.38			0.47
<b>Patología cardiaca</b>						
<b>IAM</b>	1.09	1.05	1.14			1.00
<b>ICC</b>	0.87	0.56	1.35			0.37

\*: p estadísticamente significativa (p < 0.05).

#### 4.7. Caracterización del tratamiento empleado en el hipertiroidismo.

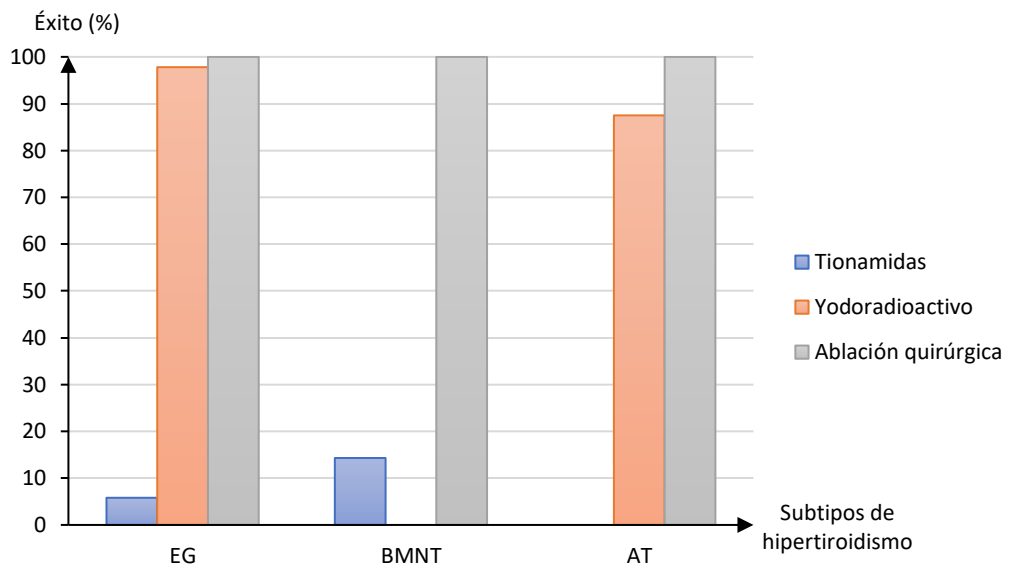
De los 207 casos, 163 recibieron tionamidas, 117 yodo radioactivo y 39 tiroidectomía total. Con respecto al sexo, no existió una diferencia marcada en la elección del tratamiento tanto para tionamidas (hombres 86 %, mujeres 78 %) como para yodo radioactivo (hombres 55 %, mujeres 57 %), excepto para la ablación quirúrgica donde hubo una mayor preferencia hacia las mujeres, 21 % vs 7 %. La edad promedio para el uso de tionamidas, yodo radioactivo y cirugía fue de 43.69, 43.58 y 40.8 años (Tabla 31).

**Tabla 31.** Caracterización de los tratamientos empleados en los subtipos del hipertiroidismo.

Variable	Tratamiento en el hipertiroidismo		
	Tionamidas (%)	Yodo radioactivo (%)	Cirugía (%)
Sexo:			
Masculino	25 (16)	16 (14)	2 (6)
Femenino	138 (84)	101 (86)	37 (94)
Edad:			
< 65 años	146 (89.6)	110 (94.1)	36 (94.9)
≥ 65 años	17 (10.4)	7 (5.9)	3 (5.1)
Perfil tiroideo:			
Hipertiroidismo manifiesto	99 (79.2)	64 (77.2)	22 (64.8)
Hipertiroidismo subclínico	26 (20.8)	19 (22.8)	12 (35.2)
Lesiones tiroideas			
Bocio	46 (48.9)	27 (54)	13 (41.1)
Nódulo único	16 (17.1)	9 (18)	5 (8.2)
Nódulos múltiples	32 (34)	14 (28)	13 (41.9)
Etiología del hipertiroidismo			
EG	144 (88.3)	106 (90.6 %)	26 (66.7)
BMNT	9 (5.6)	2 (1.7)	9 (23)
AT	10 (6.1)	9 (7.7)	4 (10.3)

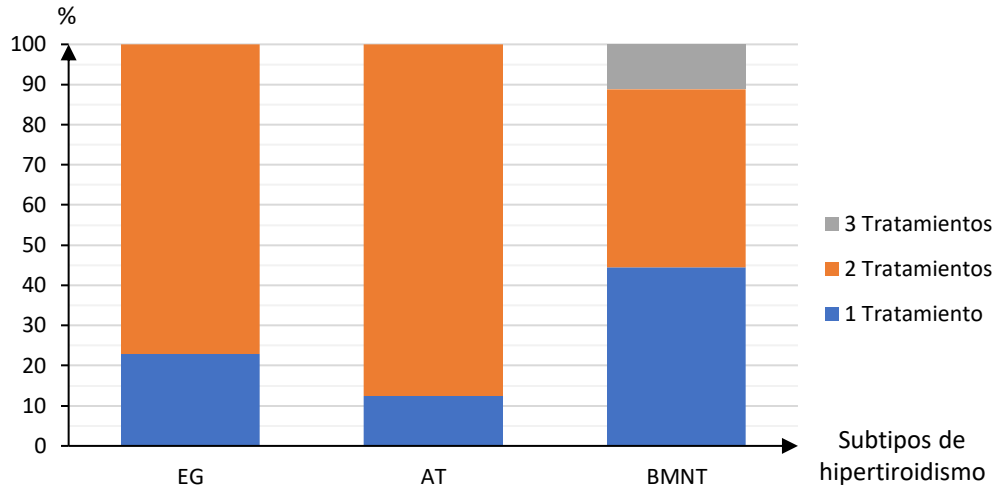
Para el manejo inicial de la EG, BMNT y AT el tratamiento de inicio en un 80.8 %, 69.2 % y 62.5 % fueron las tionamidas con un porcentaje de éxito (resolución del hipertiroidismo hasta su alta) de 5.8 %, 14.3 % y 0 % para la EG, BMNT y AT respectivamente por lo que fue necesario emplear otro tipo de tratamiento en la mayoría de los casos. Sin embargo, cuando el tratamiento de inicio o de continuación fue la ablación quirúrgica el porcentaje de éxito fue del 100 % en todos los subtipos del hipertiroidismo (Gráfico 5).

**Gráfico 5.** Porcentaje de éxito en el tratamiento de los diversos subtipos de hipertiroidismo.



La mayoría de pacientes necesitaron más de una línea de tratamiento para la remisión de su enfermedad, sólo un caso de BMNT empleó las tres líneas de tratamiento (Gráfico 6).

**Gráfico 6.** Distribución (%) del número de tratamientos empleados en el manejo de los diversos subtipos de hipertiroidismo hasta su resolución.



#### 4.7.1. Caracterización de los pacientes que usaron tionamidas.

De los 2 tipos de tionamidas empleadas, el metimazol fue usado en el 91.1 % de los casos.

El tiempo medio en meses con el uso de metimazol fue de  $21.71 \pm 13.7$  y con propiltiouracilo fue de  $26 \pm 22.12$ . La dosis/día empleada con el MMI fue de 20 mg (mediana) con un rango intercuartílico de 15 a 30 mg/día y para el PTU se empleó una dosis/día de 250 mg (mediana) con un rango intercuartílico de 150 a 900 mg/día

Se presentó mala adherencia en el 14 % de los pacientes. 11 pacientes con tionamidas tuvieron éxito en su tratamiento, sin embargo, en su seguimiento 4 pacientes tuvieron recaída y fue necesario otro de tipo de modalidad terapéutica.

De los 163 pacientes que recibieron metimazol, 7 presentaron neutropenia y sólo 1 hipertransaminasemia. Con el propiltiouracilo (n=16), se presentaron más casos de hipertransaminasemia que de neutropenia, 2 vs 1. El tiempo de aparición de los eventos adversos fue de 6.5 y de 24 meses para neutropenia e hipertrasaminasemia repectivamente (Tabla 32).

**Tabla 32.** Tiempo de aparición de efectos adversos despúes del uso de tionamidas.

	<b>Neutropenia</b>	<b>Hipertransaminasemia</b>
<b>Mediana (RIQ)</b>	6.5 meses (3.75-12.75)	24 meses (13-36)
<b>Mínimo</b>	3 meses	13 meses
<b>Máximo</b>	15 meses	36 meses

#### **4.7.2. Caracterización de los pacientes que usaron yodo radioactivo.**

La ablación con RAI fue usada en 117 pacientes: 59.5 % perteneció al grupo de la EG, 15.3 % al de BMNT y 69.2 % al de AT. Fue necesario una segunda dosis de RAI en 7 pacientes (5.9 %). La dosis media de RAI usada fue  $19.18 \pm 3.94$  mCi, con una dosis mínima de 15 y una máxima de 35 mCi, la moda fue de 20 mCi. El porcentaje de éxito fue del 100 % en la EG y en el AT. En cambio, en el BMNT de los 2 pacientes tratados con RAI, existió fracaso en 1 y el otro continúa en tratamiento.

#### **4.7.3. Caracterización de los pacientes que se realizaron ablación quirúrgica.**

La cirugía fue realizada en 39 pacientes, siendo la tiroidectomía total la única técnica quirúrgica realizada en el Hospital Eugenio Espejo (100 %). De las muestras

histopatológicas disponibles, el 69.5 % correspondieron a masas benignas, mientras que un 30.5 % tuvieron carcinoma papilar.

#### 4.8. Caracterización de los pacientes después del tratamiento.

De la muestra estudiada, el 31.9 % de los pacientes continúan en tratamiento, de los que finalizaron el mismo, el 92.9 % necesitó suplementación hormonal con levotiroxina después del tratamiento y solo un 6.3 % quedó en estado eutiroideo (Tabla 33).

**Tabla 33.** Estado tiroideo posterior al tratamiento.

	Etiologías del hipertiroidismo			Total (%)
	EG (%)	BMNT (%)	AT (%)	
<b>Hipotiroidismo</b>	112 (62.9)	8 (61.5)	11 (68.8)	131 (63.3)
<b>Eutiroidismo</b>	8 (4.5)	1 (7.7)	0	9 (4.3)
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
<b>Continúan en tratamiento</b>	57 (32)	4 (30.8)	5 (31.3)	66 (31.9)

Las tionamidas fueron las que presentaron mayor frecuencia de casos de pacientes con eutiroidismo al finalizar el tratamiento (Tabla 34).

**Tabla 34.** Estado tiroideo después del uso de los diferentes métodos de tratamiento

	Tratamiento		
	Tionamidas	Yodoterapia	Ablación quirúrgica
<b>Hipotiroidismo</b>	2	92	38
<b>Eutiroidismo</b>	5	4	0
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	0	1	0
<b>Continúan en tratamiento</b>	0	20	1

## CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Dentro de los subtipos de hipertiroidismo estudiados, la EG figuró el 86 % del total de la muestra, seguida por el AT 7.7 % y el BMNT 6.3 %, cifras similares a las reportadas en zonas con abundante consumo de yodo (250 a 350 ug/día) como Islandia, donde un estudio epidemiológico informó un 84.4 % para la EG, 6.9 % para el AT y 6.2 % en el BMNT (Laurberg et al., 2010). Estos datos difieren de zonas con suplementación de yodo óptima (100-200 ug/día) como Suecia o Chile donde se reportó en este último un 77.9 % en la EG, 12.1 % en el BMNT y 4.4 % en el AT (Lanas et al., 2017; Nyström, Jansson, & Berg, 2013)

Con respecto a lo expuesto, existiría relación entre el aporte de yodo suplementario (acorde al área geográfica) y las causas del hipertiroidismo. Un estudio realizado en nuestro país en el 2005 determinó un consumo alto de este mineral (yodurias mayores a 500ug/L), por lo que se podría considerar a nuestro territorio como una zona con “consumo excesivo de yodo” que presentaría trastornos hipertiroides similares a los reportados en países como Islandia (Pacheco et al., 2005). Sin embargo, hay que notar que la mayoría de la población estudiada en esta investigación corresponde a personas menores de 60 años donde la EG suele ser la patología predominante.

En relación con las características demográficas, las mujeres fueron el grupo más afectado versus varones con una relación de 6 a 1, similar a la reportada en otras publicaciones (Fumarola, Di Fiore, Dainelli, Grani, & Calvanese, 2010).

En la EG, las mujeres tuvieron un 20 % de exceso de riesgo para desarrollar esta enfermedad, con una proporción de 5 a 1, parecida a la mayoría de series donde la relación oscila entre 5-10 a 1. La razón de esta desproporción aún no se ha aclarado completamente, aunque se presumen factores genéticos y no genéticos, entre ellos, se ha evidenciado que la influencia de los estrógenos favorecen a la formación de anticuerpos potenciados por las células Th2 que incitan al apareamiento de una función autoinmune anormal (Gleicher & Barad, 2007). En los otros subtipos del hipertiroidismo como el BMNT y el AT, el 100 % de los casos correspondieron al sexo femenino, sin embargo, los informes de otras publicaciones indican una relación de 6 a 1 y de 5 a 1 respectivamente (T. F. Davies et al., 2017; Lee & Ananthakrishnan, 2018). Dicha diferencia encontrada en este trabajo estaría probablemente en relación con una muestra pequeña.

Las edades promedio al momento del diagnóstico en la EG, AT y BMNT fueron de 41, 51 y 61 años respectivamente, demostrando que la EG tiene un predominio de presentación en adultos jóvenes, contrastando con el BMNT donde existió un predominio en adultos mayores. Este patrón de presentación es similar a los

encontrados en la mayoría de publicaciones (Abraham-Nordling et al., 2011; Goichot et al., 2016). Esta diferencia de edades entre la EG y el BMNT y entre la EG y AT fue estadísticamente significativa con un valor de  $p$  0.00 y 0.01 respectivamente, corroborando lo señalado en los estudios previamente expuestos.

En la EG, los menores de 65 años fueron los más afectados con el 94.4 % de los casos, con una edad promedio de 41.01 años, resultados que se asemejan a los generados en un estudio chileno y peruano que encontraron una media de edad de 41.5 y 40.6 años (Cieza Diaz, Centeno Clemente, & Pinto Valdivia, 2012; Lanás et al., 2017).

Con el BMNT, el grupo etario más afectado fueron los mayores de 60 años con un 53.8 % y una edad promedio de  $61.69 \pm 15.88$  años, discretamente diferente a la reportada por Goichot que encontró una edad promedio de  $64 \pm 16$  años (Goichot et al., 2016). Además, en el BMNT se observó un aumento de casos conforme incrementó la edad, debido principalmente al crecimiento lento y progresivo propio de esta patología (Brownlie & Wells, 1990).

En lo que concierne al AT, la edad promedio fue de  $51.88 \pm 14.79$  años, diferente a la expuesto por Goichot, que reportó una edad de  $59 \pm 14$  años y similar al informe de Lee (Goichot et al., 2016; Lee & Ananthakrishnan, 2018).

En este estudio, el 97.6 % de los pacientes fueron de etnia mestiza, que es coherente al predominio étnico existente en nuestro país el cual es mestizo en el 78 % (Villacís & Carrillo, 2012). Al momento no se dispone de estudios publicados en Latinoamérica que comparen la etnia en los diversos subtipos de hipertiroidismo. Una publicación europea hecha por Prasek en el 2015 menciona una mayor cantidad de casos entre la etnia blanca y la asiática y una menor en la etnia negra (Prasek et al., 2015).

El lugar de procedencia reportada más común fue la región Sierra, en el 81.2 % de los casos, mismo que es congruente con la localización geográfica del hospital y ello su área de afluencia. El segundo lugar más común fue región Costa, probablemente a causa de la cantidad de referencias que tiene el hospital procedentes de esta región.

El 6.7 % de los pacientes con EG tuvieron algún antecedente familiar de patología tiroidea, muy diferente al 20 o 30 % de estudios previamente publicados (Sarfo-Kantanka, Sarfo, Ansah, & Kyei, 2018; Tomer & Davies, 2000). Esta discordancia encontrada deberá ser validada por estudios epidemiológicos locales debido a la gran importancia que tienen los antecedentes familiares sobre el desarrollo de la EG.

Si bien el tabaquismo fue referido por pocos pacientes afectados por la Enfermedad de Graves (3.9%), es un dato de la anamnesis indispensable de recabar dado que el fumar implica un factor perjudicial en la evolución de la oftalmopatía que puede

presentarse en esta entidad. En cuanto se identifique, el hábito de fumar debe ser tratado, y el paciente advertido del riesgo que implica en la exacerbación del compromiso ocular (Wiersinga & Bartalena, 2002).

En este estudio, el 91.1 % de los pacientes se diagnosticaron de forma sintomática versus el 9.9 % que se diagnosticó de manera incidental, dicho hallazgo es consecuente a la elevada frecuencia de manifestaciones clínicas presentes en el hipertiroidismo.

Los principales signos y síntomas reportados en el hipertiroidismo en orden descendente fueron: temblor distal (47 %), bocio (46 %), pérdida de peso (45.9 %), taquicardia (33 %), palpitaciones (31 %), nódulos tiroideos (29 %) y diaforesis (26 %) que fue similar a un informe publicado en Arabia Saudita donde las palpitaciones (81 %), el temblor distal (82 %), la pérdida de peso (82 %), bocio (71 %), nerviosismo (70 %), intolerancia al calor (67 %) y diaforesis (64 %) fueron los más frecuentes (Akbar, Board, Mushtaq, & Board, 2000).

Al confrontar los resultados de las “manifestaciones clínicas” de esta investigación con otras publicaciones como la de Goichot (Francia), Akbar (Arabia Saudita) y Menconi (Italia), el porcentaje de casos fue inferior al reportado en todas estas publicaciones (Akbar et al., 2000; Goichot et al., 2016; Menconi et al., 2014). Esto puede ser debido a un subreporte de las manifestaciones clínicas por parte del personal médico o a la falta

de un método sistemático de recolección de datos durante la elaboración de cada historia clínica.

Cuando se compararon las manifestaciones clínicas por la edad ( $< 65$  años y  $\geq 65$  años), casi todos los signos y síntomas fueron predominante en los adultos  $< 65$  años. Únicamente, la HTA y las manifestaciones cardiacas fueron más frecuente en los mayores de 65 años. Al análisis bivarial, se evidenció que la baja de peso, las palpitaciones y la taquicardia tendieron a disminuir conforme se avanzó con la edad de manera estadísticamente significativa. En cambio, en los  $\geq 65$  años sólo la HTA fue más frecuente de manera estadística en este grupo etario ( $p 0.00$ ), sin embargo, hay que considerar que este hallazgo podría estar sesgado debido a la alta prevalencia de HTA existente en los mayores de 60 años (44 %) comparado con los menores de 60 años (9.3 %) (Freire et al., 2010)

Haciendo hincapié en investigaciones similares, estos resultados son semejantes a los reportados en un estudio francés, que informó un predominio de las manifestaciones clínicas en los menores de 65 años, excepto para las arritmias cardiacas, que fueron más comunes en los pacientes de avanzada edad (Goichot et al., 2016).

Al analizar las “manifestaciones clínicas” con el estado tiroideo, hubo presencia de síntomas y signos tanto en el grupo de hipertiroidismo “subclínico” como en el grupo

de hipertiroidismo manifiesto, con un predominio marcado en este último. Estos resultados son parecidos a los reportados por Goichot, donde existió la presencia de signos y síntomas de tirotoxicosis en los dos estados tiroideos con un predominio hacia el hipertiroidismo manifiesto (Goichot et al., 2016).

Al análisis bivariado sólo el apareamiento de temblor distal, baja de peso, palpitations, diaforesis, taquicardia y bocio se asoció de manera significativa con el hipertiroidismo manifiesto. En cambio, los nódulos múltiples fueron más frecuentes de manera estadística en el hipertiroidismo subclínico.

El bocio fue la lesión tiroidea más común encontrada en el 46.9 % de los pacientes, a causa del predominio existente de la EG, en cambio, los nódulos múltiples fueron menos comunes en un 29.7 %. Estos hallazgos son similares a los reportados por otras literaturas que encontraron un predominio de bocio, seguido por los nódulos múltiples y finalmente nódulos únicos, sin embargo, el porcentaje de casos reportados fue inferior a otros estudios como el de Abkar o el de Osei, debido probablemente a la omisión de los hallazgos clínicos en el momento de realizar la historia clínica (Akbar et al., 2000; Sarfo-Kantanka et al., 2018).

Específicamente, en los pacientes con EG, el 28.2 % tuvieron oftalmopatía al examen físico. Este porcentaje fue más bajo que el informado en un estudio chileno que

reportó un 54.7 % de oftalmopatía (Lanas et al., 2017). Esta diferencia encontrada está en relación con los métodos diagnósticos utilizados. Para nuestra investigación, únicamente, se realizó el examen físico y no se dispuso de estudios de imagen ni valoración por oftalmología a todos los pacientes. Con respecto a la edad de presentación, la oftalmopatía fue evidente en < 65 años con una  $p$  0.03. En relación con el estado tiroideo, no existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (hipertiroidismo subclínico versus manifiesto).

En cuanto a las hormonas tiroideas, las medianas de concentración de los niveles de T4L fueron diferentes en los tres subtipos de hipertiroidismo, siendo mayor en la EG (3.15 ng/dL), seguida por el AT (1.65 ng/dL) y finalmente el BMNT (1.37 ng/dL), tal diferencia encontrada en los niveles de T4L de la EG comparado con el AT y la EG con el BMNT fue estadísticamente significativa. Esta distribución de niveles de T4L con predominio en la EG sobre los otros subtipos de hipertiroidismo es similar a una publicación de origen danés (Carlé et al., 2013; Laurberg et al., 2006)(Carlé et al., 2013). Atendiendo a este hallazgo, se podría determinar que los pacientes con AT o BMNT presentarían una menor cantidad de signos y síntomas debido a que comúnmente estas patologías tendrían perfiles tiroideos en niveles subclínicos.

En la EG, la concentración de T4L fue de 3.15 ng/dL y se ubicó 1.78 veces por encima del valor de referencia, con un rango intercuartílico de 1.89 a 6 ng/dL, este

resultado es similar al publicado en un estudio chileno que reportó una mediana de concentración de T4L de 3.26 ng/dL con un rango entre 1.2 y 8.8 ng/dL (Lanas et al., 2017).

El BMNT tuvo una concentración mediana de T4L de 1.37 ng/dL, pudiéndose concluir que la mayoría de personas en este grupo padecían al momento del diagnóstico de hipertiroidismo subclínico, es decir, presentaban manifestaciones clínicas menos evidentes comparado con la EG. Este resultado difiere discretamente del reportado por Goichot que informó una “media” de T4L de 1.65 ng/dL (Goichot et al., 2016).

En el AT, la concentración mediana de T4L fue de 1.65 ng/dL con un rango intercuartílico entre 1.39 a 2.80 ng/dL, estos valores se ubicaron tanto en el rango de referencia como por encima de este. Se ha reportado que este hallazgo (T4L en límites normales o por debajo del rango de referencia) puede ocurrir hasta en un 46 % de los pacientes con AT, debido a una tirotoxicosis a expensas de T3, por lo que siempre se debería solicitar conjuntamente con T4L medición de T3 (Orlander, Chiu, & Davis, 2016).

Se encontró que en la EG y en el AT la mayoría de perfiles tiroideos correspondieron a hipertiroidismo manifiesto con un 79.4 % vs 64.3 %; en cambio, en el BMNT existió un predominio hacia el hipertiroidismo subclínico con 66.7 %, que es congruente con la mayoría de publicaciones reportadas (Schroeder & Ladenson, 2009).

Con relación con los esquemas de tratamiento, las tionamidas se emplearon mayoritariamente en el grupo de la EG y AT, en cambio, en el BMNT la mayor parte de los pacientes se sometieron a la ablación quirúrgica. Esta preferencia de tratamiento encontrada en la EG y en el AT hacia las tionamidas correspondería al alto porcentaje de pacientes que fueron transferidos de un menor nivel de complejidad donde las tionamidas se pudieron emplear de manera libre.

En el grupo de tionamidas, el tiempo mínimo de empleo fue de 12 meses, con una media de 21.7 y 26.2 meses para el MMI y para el PTU, similar al periodo estándar establecido en las guías de práctica clínica que va de 12 a 18 meses como mínimo (Ross et al., 2016). El porcentaje de éxito (resolución del hipertiroidismo hasta su alta definitiva) fue de 5.8 %, 14.3 % y 0 % para la EG, BMNT y AT respectivamente, necesiándose de otras modalidades terapéuticas para alcanzar la resolución del hipertiroidismo. Un factor importante que influye en la remisión de la enfermedad es la mala adherencia al tratamiento, sin embargo, esta se vio únicamente en el 14 % de los pacientes.

Un metaanálisis realizado en el 2013, que comparó los diversos esquemas de tratamiento en la EG, encontró un porcentaje de éxito de 47.3 % en el grupo de tionamidas similar a lo expuesto en la guía clínica de la ATA del 2016 (Ross et al., 2016; Sundaresh et al., 2013). Esta discrepancia encontrada, del 5.8 % vs el 47.3 %, sugiere una

oportunidad para la implementación de herramientas que permitan identificar a los pacientes que se beneficiarán de esta opción de tratamiento. Se ha demostrado que altos niveles de TRAb, una edad avanzada, el sexo masculino, el fumar y la presencia de bocios grandes influyen en un fracaso en el tratamiento con tionamidas (Ross et al., 2016).

En el caso del BMNT y el AT, las tionamidas obtuvieron un porcentaje de éxito del 7.1 %, es decir, existió la remisión de la enfermedad en 1 de los 14 pacientes, similar a un estudio holandés donde la remisión de la enfermedad alcanzó un 4.9 % (van Soestbergen, van der Vijver, & Graafland, 1992). Por lo tanto, los antitiroideos no deberían ser la terapia de elección para estos subtipos de hipertiroidismo, más bien, este tratamiento sería usado en pacientes con contraindicaciones absolutas a las otras líneas terapéuticas o para alcanzar el eutiroidismo antes de iniciar el yodo radioactivo o la cirugía (Ross et al., 2016).

En total, de los 179 pacientes que recibieron tionamidas el 4.4 % presentó neutropenia. Dicho resultado no se pudo comparar con otras publicaciones debido a que en este trabajo se tomó en cuenta no solamente a pacientes con agranulocitosis, sino, a todos los que presentaron valores absolutos de neutrófilos menores a 1500 cel/mm<sup>3</sup>. Con el uso de MMI, se presentó neutropenia en 7 casos, desde los 3 hasta los 12 meses con una mediana de 5 meses y un rango intercuartílico de 3.5 a 10 meses. A

favor de lo expuesto, en un estudio peruano realizado en el 2013, la neutropenia se presentó desde los 3.5 meses con un rango intercuartílico 2 a 6 meses (Manrique-Hurtado & Pinto-Valdivia, 2013).

La literatura científica menciona casos desde los 5 días de la exposición al fármaco hasta más de 10 años, aunque lo habitual es 3 meses después del inicio de las DAT. Esta diferencia de tiempo se debe a los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la neutropenia que van desde un proceso inmunomediado hasta la inhibición de la granulopoyesis en la médula osea (Vicente, Cardoso, Barros, & Carrilho, 2017).

La hepatotoxicidad y particularmente la hipertransaminasemia es otro evento adverso asociado al uso de tionamidas, en este trabajo, de los 16 pacientes expuestos a PTU el 12.5 % desarrolló hipertransaminasemia contra el 0.6 % del grupo de MMI (n= 163). El tiempo de apareamiento fue de 24 meses (mediana). Estos datos son diferentes a los expuestos por Yun-Fan Liaw, que encontró hipertransaminasemia en el 28 % de los casos con una mediana de 2 meses, sin embargo, hay que tener en consideración que este tipo de daño hepático es silente por lo que se pudo obviar algunos casos durante el seguimiento con PTU (Liaw, 1993). Cabe mencionar, que ninguno de estos pacientes evolucionó a falla hepática, el cual, se menciona en la literatura que puede ir del 1 a 2 % con el uso de PTU (Guana, 2013).

En lo que concierne al empleo de la primera dosis de RAI en la EG, de los pacientes que terminaron el tratamiento (n= 85), el porcentaje de éxito fue del 90.4 %. La dosis comúnmente empleada fue de 20 mCi, con un rango entre 15 a 20 mCi. Este porcentaje de éxito es similar a un estudio escocés del 2016 que empleó dosis de 15 a 20 mCi consiguiendo una tasa de éxito del 93.7 %. (Smith, Dutta, Ahmed, & Thaha, 2016). El porcentaje de hipotiroidismo posterior al tratamiento fue del 95.6 %, semejante a la mayoría de publicaciones (Ross et al., 2016).

Se debe tomar en consideración que la guía clínica del ATA 2016 aboga el uso de RAI en la EG en dosis únicas fijas de 10 hasta 15 mCi, debido a la alta tasa de éxito cercano al 86 % y a menores porcentajes de hipotiroidismo. Sin embargo, en esta investigación 8 de 9 pacientes que fracasaron en la primera dosis de RAI usaron 15 mCi. Por lo dicho, es conveniente realizar un estudio que compare las diversas dosis de RAI en pacientes con EG provenientes de zonas “yodo excesivas” debido a que se ha documentado que la recaptación de RAI es inversamente proporcional al consumo yodo en la dieta y por lo tanto se necesitaría de una mayor dosis de RAI en este grupo poblacional (Leung & Braverman, 2014).

Con respecto a los 16 pacientes que tuvieron AT, 7 de los 9 que recibieron RAI terminaron el tratamiento con un porcentaje de éxito del 100 %. La dosis empleada fue de 20 mCi (1 caso empleo 25 mCi). Este resultado es más alto del reportado en la guía clínica del ATA

del 2016 donde se alcanzó un 89 % de remisión al cabo de un año, con una dosis con una dosis de 15 a 20 mCi (Ross et al., 2016).

En el caso del BMNT, únicamente 2 pacientes recibieron RAI, 1 continúa en tratamiento y el otro fracasó y se sometió a cirugía. La literatura menciona tasas de éxito de hasta un 80 % al cabo de 2 años de iniciado el tratamiento. Se necesitan de más casos en este trabajo para obtener conclusiones.

Finalmente, 39 pacientes se sometieron a cirugía, 26 del grupo de EG, 9 correspondieron al BMNT y 4 al AT. Se alcanzó una tasa de éxito del 100 % en todos los grupos tratados, con un porcentaje igual de hipotiroidismo. Estos resultados son similares a lo expuesto en las guías ATA donde se evidencia un fracaso menor al 1 % (Ross et al., 2016).

Adicionalmente, cabe mencionar que se recuperaron 23 biopsias: 16 correspondieron a masas benignas y 7 a carcinomas papilares (30.4 %). Analizando los resultados de las 23 muestras histopatológicas por los subtipos de hipertiroidismo el porcentaje de malignidad fue el siguiente: EG 28.6 % (4/14), BMNT 20 % (1/5) y AT 50 % (2/4). Estos resultados son parecidos a un estudio de un Hospital de Miami que informó un porcentaje global de malignidad del 22 % y por subtipos de hipertiroidismo para la EG de 16 %, BMNT 24 % y AT 50 % (Alvarez, Mulder, Handelsman, Lew, & Farra, 2020). Debido

a que la literatura actual menciona inconsistencias en la asociación de hipertiroidismo y cáncer tiroideo, se debe ser prudente a la hora de evaluar a este de grupo de pacientes por el potencial aumento de cáncer (Yeh et al., 2013).

## CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

-El sexo femenino tuvo un predominio de presentación en todos los subtipos de hipertiroidismo, con una relación de 6 a 1.

-La edad sí influenció en la presentación de las manifestaciones clínicas, debido a que los menores de 65 años tuvieron una sintomatología más llamativa. La edad promedio de diagnóstico del hipertiroidismo fue de 43.15 años con un rango entre 17 a 83 años.

-La región Sierra fue el lugar de procedencia más común en el 81.2 % de los pacientes. De igual manera la etnia mestiza fue la más afectada con el 97.6 % de los casos.

-Al igual que la mayoría de publicaciones relacionadas, la EG fue el subtipo de hipertiroidismo más habitual, seguido por el AT y finalmente el BMNT con un 86 %, 7.7 % y 6.3 % respectivamente.

-El temblor distal, el bocio y la pérdida de peso fueron las características clínicas más frecuentes de los pacientes afectados por hipertiroidismo. Seguidas por la taquicardia sinusal, palpitaciones, nódulos tiroideos y diaforesis. Y finalmente el nódulo tiroideo, los síntomas neuropsicológicos, la hipertensión arterial, en otros, fueron las manifestaciones clínicas menos comunes.

-Con excepción de los nódulos múltiples y la insuficiencia cardiaca que fueron más frecuentes en el hipertiroidismo subclínico, el resto de manifestaciones clínicas se presentaron de forma más común en el hipertiroidismo manifiesto.

-La EG en esta muestra de pacientes se manifestó de manera similar a lo expuesto en la literatura mundial; es decir, fue la mayor causa de hipertiroidismo, con una relación mujer:hombre de 5 a 1. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 41 años y existió una reducción de casos conforme avanzó la edad.

- El BMNT se presentó a una edad promedio de 61.69 años (rango entre 46 y 85 años) y de manera contraria a la EG, se percibió un aumento de casos conforme aumentó la edad.

-En el AT la edad promedio en el momento diagnóstico fue de 51.88 años, con un rango entre 30 y 72 años. Los casos se distribuyeron de manera similar en todos los grupos etarios a partir de los 30 años.

-El hipertiroidismo manifiesto predominó en la EG y en el AT, en cambio, en el BMNT existió un predominio hacia el hipertiroidismo subclínico.

-Se emplearon las tres modalidades de tratamiento en los diversos subtipos de hipertiroidismo. Las tionamidas comparadas con las otras opciones terapéuticas, fueron las que tuvieron el porcentaje de éxito más bajo con solo el 5.8 %, 14.3 % y 0 % para la EG, BMNT y AT respectivamente.

-El RAI conjuntamente con la ablación quirúrgica tuvieron tasas de éxito de más del 90 %.

-El 92.9 % necesitó suplementación hormonal con levotiroxina después del tratamiento y solo un 6.3 % quedó en estado eutiroideo.

## CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES

-En vista de las dudas existentes sobre el tratamiento de primera línea en el manejo de la EG y al alto porcentaje de fracaso reportado con el uso de tionamidas, se debería considerar al RAI como la primera opción terapéutica en pacientes sin contraindicaciones y en aquellos que deseen como objetivo primordial una efectividad terapéutica.

-A pesar que se obtuvieron porcentajes de éxito superiores al 90 % con el uso de RAI en la EG, la mayoría de pacientes recibieron dosis más altas que las recomendadas por las guías del ATA, por lo que se debería realizar un estudio local que compare dosis más bajas como 15 mCi o 10 mCi contra los 20 mCi utilizados mayoritariamente en este estudio.

-Se considera recuperar y revisar todas las muestras histopatológicas obtenidas de procesos quirúrgicos debido a alto porcentaje de carcinoma tiroideo asociado al hipertiroidismo.

-Debido a la presencia de síntomas y signos existentes en el hipertiroidismo “subclínico” (aunque en menor frecuencia que en el hipertiroidismo manifiesto), este término debería caer en desuso.

-Se sugiere la aplicación de “cuestionarios” o “checklist” a cada paciente en investigaciones futuras, para obtener de manera completa un registro adecuado y así poder aplicar índices predictores de enfermedad como el índice de Wayne.

### **CAPÍTULO VIII. LIMITACIONES**

-Dada la naturaleza propia de este estudio, no todos los casos contaron con una información completa lo que podría interferir en los resultados finales.

-Al tratarse de un estudio de revisiones de historias clínicas se pudo haber omitido información relevante que afecte a los resultados obtenidos, por lo que se sugiere la realización de cuestionarios estandarizados para la obtención de una información completa en futuras investigaciones.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Abraham-Nordling, M., Byström, K., Törring, O., Lantz, M., Berg, G., Calissendorff, J., ... Wallin, G. (2011). Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *European Journal of Endocrinology*, *165*(6), 899-905. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0548>
- Akbar, D. H., Board, A., Mushtaq, M. A., & Board, A. (2000). *Etiology and outcome of thyrotoxicosis at a University Hospital*. *966*(January), 1999-2001. Recuperado de [https://www.kau.edu.sa/Files/195/Researches/58674\\_28920.pdf](https://www.kau.edu.sa/Files/195/Researches/58674_28920.pdf)
- Alvarez, A. L., Mulder, M., Handelsman, R. S., Lew, J. I., & Farra, J. C. (2020). High Rates of Underlying Thyroid Cancer in Patients Undergoing Thyroidectomy for Hyperthyroidism. *Journal of Surgical Research*, *245*, 523-528. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.048>
- Arnson, Y., Shoenfeld, Y., & Amital, H. (2010). Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, *34*(3), J258-J265. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.003>
- Bahn, R. S. (2016). Graves' disease syndrome: a need for unified therapy. *Journal of Translational Internal Medicine*, *4*(2), 61-63. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0015>
- Barret, E. (2017). La glándula tiroides. En *Fisiología médica* (3.<sup>a</sup> ed., pp. 1006-1017). Elsevier.
- Bartalena, L. (2013). Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nature Reviews Endocrinology*, *9*(12), 724-734. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.193>
- Bartalena, L., & Fatourechi, V. (2014). Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: A 2014 update. *Journal of Endocrinological Investigation*, *37*(8), 691-700. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0097-2>
- Boelaert, K., Torlinska, B., Holder, R. L., & Franklyn, J. A. (2010). Older Subjects with Hyperthyroidism Present with a Paucity of Symptoms and Signs: A Large Cross-

- Sectional Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2715-2726. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2495>
- Brownlie, B. E. W., & Wells, J. E. (1990). The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand: incidence and geographical distribution in North Canterbury, 1983–1985. *Clinical Endocrinology*, 33(2), 249-259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb00489.x>
- Carlé, A., Knudsen, N., Pedersen, I. B., Perrild, H., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., & Laurberg, P. (2013). Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study. *European Journal of Endocrinology*, 169(5), 537-545. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0533>
- Carmona, C., Bedoya, P., Acevedo, J., & Cardona, J. (2018). Prevalence of Thyroid Disorders in an Institution Providing Health Services in Medellin-Colombia. *Translational Biomedicine*, 09(02), 1-6. <https://doi.org/10.21767/2172-0479.100149>
- Choi, Y. M., Kim, T. Y., Kim, E. Y., Jang, E. K., Jeon, M. J., Kim, W. G., ... Kim, W. B. (2017). Association between thyroid autoimmunity and helicobacter pylori infection. *Korean Journal of Internal Medicine*, 32(2), 309-313. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.369>
- Cieza Diaz, D., Centeno Clemente, C., & Pinto Valdivia, M. (2012). Características clínicas, perfil hormonal y marcadores de autoinmunidad de pacientes con enfermedad de Graves. *Revista Medica Herediana*, 19(4), 7-12. <https://doi.org/10.20453/rmh.v19i4.957>
- Cirocchi, R., Trastulli, S., Randolph, J., Guarino, S., Di Rocco, G., Arezzo, A., ... Avenia, N. (2015). Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010370.pub2>
- Claudio Liberman, G. (2013). Prevalencia e incidencia de los principales trastornos

- endocrinos y metabólicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 735-741.  
[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70217-7](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70217-7)
- Cooper, D. S. (2003). Hyperthyroidism. *The Lancet*, 362(9382), 459-468.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14073-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14073-1)
- Cordero, A. (2017). *Prevalencia de alteraciones de la función tiroidea en mujeres embarazadas que acuden a control prenatal en la consulta externa del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, de la ciudad de Quito, en el período enero a diciembre 2015* (Universidad Central del Ecuador). Recuperado de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/11298/1/T-UCE-0006-005.pdf>
- Davies, T., & Burch, H. (2019). Clinical features and diagnosis of Graves' orbitopathy (ophthalmopathy).
- Davies, T. F., Laurberg, P., & Bahn, R. S. (2017). Hyperthyroid Disorders. En *Williams Textbook of Endocrinology* (pp. 369-415). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00012-5>
- Day, T. A., Chu, A., & Hoang, K. G. (2003). Multinodular goiter. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36(1), 35-54. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00157-3](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00157-3)
- De Leo, S., Lee, S. Y., & Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *The Lancet*, 388(10047), 906-918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
- De Lloyd, A., Bursell, J., Gregory, J. W., Rees, D. A., & Ludgate, M. (2010). TSH receptor activation and body composition. *Journal of Endocrinology*, 204(1), 13-20.  
<https://doi.org/10.1677/JOE-09-0262>
- Devereaux, D., & Tewelde, S. Z. (2014). Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(2), 277-292.  
<https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.001>
- Emrich, D., Erlenmaier, U., Pohl, M., & Luig, H. (1993). Determination of the autonomously functioning volume of the thyroid. *European Journal of Nuclear Medicine*, 20(5). <https://doi.org/10.1007/BF00208999>

- Espinosa Muñoz, E. (2019). Nuclear Medicine in the Assessment of Thyrotoxicosis Associated with Increased Thyroid Function and Radioiodine 131 Ablative Therapies. En *Thyroid Disorders*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77161>
- Franklyn, J. A., & Boelaert, K. (2012). Thyrotoxicosis. *The Lancet*, 379(9821), 1155-1166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60782-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60782-4)
- Freire, W., Rojas, E., Pazmiño, L., Fornasini, M., Tito, S., Buendía, P., ... Álvarez, P. (2010). *Encuesta Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento SABE I Ecuador (Primera)*. Quito.
- Fumarola, A., Di Fiore, A., Dainelli, M., Grani, G., & Calvanese, A. (2010). Medical Treatment of Hyperthyroidism: State of the Art. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 118(10), 678-684. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253420>
- Gauna, A., Fadel, A., Guitierrez, S., Novelli, J., Orlandi, A., Parma, R., & Silva, M. (2013). Tratamiento del hipertiroidismo por Enfermedad de Graves en pacientes adultos no embarazadas. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 50(2), 107-126.
- Geffner, D. L., & Hershman, J. M. (1992).  $\beta$ -Adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *The American Journal of Medicine*, 93(1), 61-68. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90681-Z](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90681-Z)
- Gessl, A., Lemmens-Gruber, R., & Kautzky-Willer, A. (2013). *Thyroid Disorders*. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3_17)
- Gleicher, N., & Barad, D. H. (2007). Gender as risk factor for autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, 28(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.12.004>
- Goichot, B., Caron, P., Landron, F., & Bouée, S. (2016). Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: Relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clinical Endocrinology*, 84(3), 445-451. <https://doi.org/10.1111/cen.12816>
- Guevara-Linares, X., Jasso-Huamán, L., Ramírez-Vela, R. M., & Pinto-Valdivia, M. (2016).

- Características clínicas, demográficas y perfil tiroideo de los pacientes hospitalizados por hipertiroidismo en un hospital general. *Revista Medica Herediana*, 26(3), 141. <https://doi.org/10.20453/rmh.2015.2581>
- Guo, Z., Yu, P., Liu, Z., Si, Y., & Jin, M. (2013). Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Endocrinology*, 79(5), 739-746. <https://doi.org/10.1111/cen.12209>
- Hall, J. (2016). Hormonas metabólicas tiroideas. En *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (13.<sup>a</sup> ed., pp. 951-953). Elsevier.
- Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2010). The epidemiology of Graves' disease: Evidence of a genetic and an environmental contribution. *Journal of Autoimmunity*, 34(3), J307-J313. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.11.019>
- Holm, I. A., Manson, J. E., Michels, K. B., Alexander, E. K., Willett, W. C., & Utiger, R. D. (2005). Smoking and other lifestyle factors and the risk of graves' hyperthyroidism. *Archives of Internal Medicine*, 165(14), 1606-1611. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.14.1606>
- Holzapfel, H. P., Bergner, B., Wonerow, P., & Paschke, R. (2002). Expression of Gas proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations. *European Journal of Endocrinology*, 147(1), 109-116. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470109>
- Imam, S. K. (2016). Hyperthyroidism. En *Thyroid Disorders* (pp. 147-168). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-25871-3\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-25871-3_8)
- Kahaly, G. J., Bartalena, L., Hegedüs, L., Leenhardt, L., Poppe, K., & Pearce, S. H. (2018). 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, 7(4), 167-186. <https://doi.org/10.1159/000490384>
- Kalra, S., Goyal, A., & Khandelwal, S. (2011). Clinical scoring scales in thyroidology: A

- compendium. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(6), 89.  
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.83332>
- Khatawkar, A. V., & Awati, S. M. (2015). Multi-nodular nodular goiter: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis and Pathology. *International Archives of Integrated Medicine*, 2(9), 152-156. Recuperado de [https://iaimjournal.com/wp-content/uploads/2015/09/iaim\\_2015\\_0209\\_26.pdf](https://iaimjournal.com/wp-content/uploads/2015/09/iaim_2015_0209_26.pdf)
- Kopp, P. (2016). Autonomously Functioning Thyroid Nodules and Other Causes of Thyrotoxicosis. En *Endocrinology: Adult and Pediatric* (Séptima, pp. 1500-1514.e5).  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00085-8>
- Kotwal, A., & Stan, M. (2018). Thyrotropin Receptor Antibodies-An Overview. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 34(4S Suppl 1), S20-S27.  
<https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001052>
- Kravets, I. (2016). Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 93(5), 363-370. Recuperado de <http://dx.doi.org/>
- Lanas, A., Díaz, P., Eugenin, D., González, F., Cid, P., Cordero, F., ... Pineda, P. (2017). Caracterización de pacientes controlados por enfermedad de Basedow Graves en un hospital universitario. *Revista médica de Chile*, 145(4), 436-440.  
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872017000400003>
- Latif, R., Morshed, S. A., Zaidi, M., & Davies, T. F. (2009). The Thyroid-Stimulating Hormone Receptor: Impact of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies on Multimerization, Cleavage, and Signaling. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 38(2), 319-341.  
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2009.01.006>
- Laurberg, P., Cerqueira, C., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., Perrild, H., Andersen, S., ... Carlé, A. (2010). Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24(1), 13-27.  
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.013>

- Laurberg, P., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., Knudsen, N., Pedersen, I. B., ... Vejbjerg, P. (2006). The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *European Journal of Endocrinology*, *155*(2), 219-228. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02210>
- Lee, S., & Ananthkrishnan, S. (2018). Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. Recuperado 26 de mayo de 2019, de Medscape website: <https://emedicine.medscape.com/article/121865-overview#a1>
- Leung, A. M., & Braverman, L. E. (2014). Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, *10*(3), 136-142. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.251>
- Liaw, Y.-F. (1993). Hepatic Injury during Propylthiouracil Therapy in Patients with Hyperthyroidism: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, *118*(6), 424. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00005>
- Lombardi, A., Menconi, F., Greenberg, D., Concepcion, E., Leo, M., Rocchi, R., ... Tomer, Y. (2016). Dissecting the genetic susceptibility to graves' disease in a cohort of patients of Italian origin. *Frontiers in Endocrinology*, *7*(MAR), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00021>
- Lombardo, S., Romero, S., Seguí, P., & López, C. (2012). Ecografía de la patología tiroidea difusa. <https://doi.org/10.1594/seram2012/S-0730>
- Manrique-Hurtado, H., & Pinto-Valdivia, M. (2013). Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. *Revista Medica Herediana*, *24*(2), 109. <https://doi.org/10.20453/rnp.2013.592>
- Marino, M., Vitti, P., & Chiovato, L. (2016). Graves' Disease. En *Endocrinology: Adult and Pediatric* (Seventh Ed, Vol. 375, pp. 1437-1464.e8). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00082-2>
- McKeown, N. J., Tews, M. C., Gossain, V. V., & Shah, S. M. (2005). Hyperthyroidism. *Emergency Medicine Clinics of North America*, *23*(3), 669-685. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2005.03.002>

- McLachlan, S. M., & Rapoport, B. (2014). Breaking Tolerance to Thyroid Antigens: Changing Concepts in Thyroid Autoimmunity. *Endocrine Reviews*, 35(1), 59-105. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1055>
- Menconi, F., Marcocci, C., & Marinò, M. (2014). Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmunity Reviews journal*, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.013>
- Morocho, F. (2018). *Hipotiroidismo y enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistèmico que acudan al servicio de Medicina Interna del hospital de especialidades Eugenio Espejo de abril a junio 2018* (Pontificia Universidad Católica del Ecuador). Recuperado de [http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15743/Trabajo de titulación Flor Morocho.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15743/Trabajo%20de%20titulaci%C3%B3n%20Flor%20Morocho.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- MSP. (2017). Perfil de morbilidad ambulatoria 2017. Recuperado de <https://public.tableau.com/profile/darwin5248#!/vizhome/Perfildemorbididadambulatoria2017/Men>
- Nagayama, Y. (2018). Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction. *Journal of Radiation Research*, 59(suppl\_2), ii98-ii107. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx054>
- Nyström, H. F., Jansson, S., & Berg, G. (2013). Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clinical Endocrinology*, 78(5), 768-776. <https://doi.org/10.1111/cen.12060>
- Orlander, P., Chiu, C., & Davis, A. (2016). Toxic Nodular Goiter Workup. Recuperado 10 de diciembre de 2019, de Medscape website: <https://emedicine.medscape.com/article/120497-workup>
- Pacheco, V., Barredo, L., Canelos, P., Guerrero, G., Delange, F., & Pretell, E. (2005). Evaluación de los desórdenes por deficiencia de yodo en la región Andina del Ecuador al finalizar el siglo XX: Resultados del Proyecto Tiroides Móvil. *Revista de la*

*Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, 30(1), 47.*

- Porterfield, J. R., Thompson, G. B., Farley, D. R., Grant, C. S., & Richards, M. L. (2008). Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's disease). *World Journal of Surgery, 32(7)*, 1278-1284. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9566-0>
- Prasek, K., Płazińska, M. T., & Królicki, L. (2015). Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge. *Nuclear Medicine Review, 18(2)*, 110-116. <https://doi.org/10.5603/NMR.2015.0026>
- Ross, D. S. (2011). Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine, 364(6)*, 542-550. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1007101>
- Ross, D. S. (2018). Graves' hyperthyroidism in nonpregnant adults: Overview of treatment.
- Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., ... Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid, 26(10)*, 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- S., N., David S., S. K., K., R., & B. K., E. P. (2018). Accuracy of Wayne's criteria in diagnosing hyperthyroidism: a prospective study in south Kerala, India. *International Surgery Journal, 5(4)*, 1267. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20181056>
- Safer, J. D. (2012). Thyroid hormone action on skin. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, 19(5)*, 388-393. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328357b45e>
- Salvatore, D., Davies, T., Schlumberger, M., Hay, I., & Larsen, R. (2016). Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients With Thyroid Disorders. En *Williams Textbook of Endocrinology* (13.<sup>a</sup> ed., pp. 333-368). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00011-3>

- Sarfo-Kantanka, O., Sarfo, F. S., Ansah, E. O., & Kyei, I. (2018). Graves Disease in Central Ghana: Clinical Characteristics and Associated Factors. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 11, 117955141875907. <https://doi.org/10.1177/1179551418759076>
- Schroeder, P. R., & Ladenson, P. W. (2009). Toxic Nodular Goiter. En *Clinical Management of Thyroid Disease* (Vol. 106, pp. 203-219). <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4745-2.00014-6>
- Simmonds, M. J., & Gough, S. C. L. (2004). Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clinical & Experimental Immunology*, 136(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02424.x>
- Smith, D. M., Dutta, S., Ahmed, F., & Thaha, M. A. (2016). Change in Practice over Four Decades in the Management of Graves' Disease in Scotland. *Journal of Thyroid Research*, 2016, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2016/9697849>
- Subekti, I., & Pramono, L. A. (2018). Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta medica Indonesiana*, 50(2), 177-182. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29950539>
- Sundaresh, V., Brito, J. P., Wang, Z., Prokop, L. J., Stan, M. N., Murad, M. H., & Bahn, R. S. (2013). Comparative effectiveness of therapies for graves' hyperthyroidism: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(9), 3671-3677. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1954>
- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301-316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- Tomer, Y., & Davies, T. F. (2000). The Genetics of Familial and Non-Familial Hyperthyroid Graves' Disease. En *Graves' Disease* (pp. 19-41). [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4407-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4407-4_3)

- Törring, O., Tallstedt, L., Wallin, G., Lundell, G., Ljunggren, J. G., Taube, A., ... Hamberger, B. (1996). Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(8), 2986-2993. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768863>
- Tunbridge, W. M. G., Evered, D. C., Hall, R., Apleton, D., Brewis, M., Clark, F., ... Smith, P. A. (1977). The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clinical Endocrinology*, 7(6), 481-493. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x>
- Tuncel, M. (2017). Thyroid Stimulating Hormone Receptor. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 26(1(1)), 87-91. <https://doi.org/10.4274/2017.26.suppl.10>
- Urciuoli, C., Abelleira, E., Balonga, M. C., Arevalo de Cross, G., Schmidt, A., Sala, M., ... Pitoia, F. (2016). Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 53(2), 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.007>
- van Soestbergen, M. J. M., van der Vijver, J. C. M., & Graafland, A. D. (1992). Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: A comparison with Graves' disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, 15(11), 797-800. <https://doi.org/10.1007/BF03348807>
- Vicente, N., Cardoso, L., Barros, L., & Carrilho, F. (2017). Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs in R&D*, 17(1), 91-96. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0172-1>
- Villacís, B., & Carrillo, D. (2012). País atrevido: la nueva cara sociodemográfica del Ecuador. En *Analitika*. Recuperado de [http://www.inec.gob.ec/publicaciones\\_libros/Nuevacarademograficadeecuador.pdf](http://www.inec.gob.ec/publicaciones_libros/Nuevacarademograficadeecuador.pdf)
- Weetman, A. P. (2000). Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*, 343(17),

- 1236-1248. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010263431707>
- Wémeau, J. Louis, Klein, M., Sadoul, J. L., Briet, C., & Vélayoudom-Céphise, F. L. (2018). Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales d'Endocrinologie*, 79(6), 599-607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
- Wiersinga, W. M. (2016). Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinology and Metabolism*, 31(2), 213. <https://doi.org/10.3803/enm.2016.31.2.213>
- Wiersinga, W. M., & Bartalena, L. (2002). Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*, 12(10), 855-860. <https://doi.org/10.1089/105072502761016476>
- Wondisford, F. E. (2016). Thyroid Hormone Action. En *Endocrinology: Adult and Pediatric* (pp. 1336-1349.e3). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00077-9>
- Yeh, N.-C., Chou, C.-W., Weng, S.-F., Yang, C.-Y., Yen, F.-C., Lee, S.-Y., ... Tien, K.-J. (2013). Hyperthyroidism and Thyroid Cancer Risk: A Population-based Cohort Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 121(07), 402-406. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1341474>
- Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(4), 286-295. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)
- Zumba, G. (2015). *Prevalencia de Hipotiroidismo e Hipertiroidismo en los servidores de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo de la ciudad de Riobamba* (Escuela Superior Politécnica de Chimborazo). Recuperado de <http://dspace.esoch.edu.ec/handle/123456789/4001>