PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

"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"

AUTOR: FLOR BETZABET MOROCHO QUINCHUELA.

DIRECTOR: DR. JORGE LUIS SALAZAR VEGA.

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS

QUITO, 2018

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser el pilar fundamental de mi vida, mi fortaleza y guía.

A mi madre, mi ángel guardián por su amor y entrega infinita, a quien le debo cada uno de mis logros.

A mi princesa, mi hermana por ser mi compañera y confidente en cada segundo.

A Jorge Luis, por jamás dejar de creer en mí y apoyo incondicional, siendo mi luz en los momentos más difíciles.

DEDICATORIA

A mi familia, porque sin ellos cada logro hubiese sido imposible y por su amor incondicional que ha sido el motor de cada día.

A mis abuelitos, que siempre han cuidado de mí y me han cubierto cada segundo con sus bendiciones.

GLOSARIO DE TÈRMINOS

EG: Enfermedad de Graves.

ETAI: Enfermedad Tiroidea Autoinmune.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

TH: Tiroiditis de Hashimoto.

ATPO: Anticuerpos Anti tiroperoxidasa.

TRAb: Anticuerpos anti receptor de TSH.

TRH: Hormona liberadora de Tirotropina

TSH: Hormona estimulante de Tirotropina.

CFT: Célula Folicular Tiroidea.

APC: Células presentadoras de antígenos.

SPA: Síndrome Poli glandular Autoinmune.

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

ATG: Anticuerpos Antitiroglobulina.

fT4: Tiroxina libre.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS II
DEDICATORIA III
GLOSARIO DE TÈRMINOS IV
TABLA DE CONTENIDOS V
LISTA DE TABLAS VIII
LISTA DE GRÀFICOS VIII
RESUMEN X
ABSTRACT XI
CAPÍTULO I 1
1.1 INTRODUCCIÒN 1
CAPÍTULO II 5
2.1 MARCO TEÓRICO 5
2.1.1 FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES 5
2.1.1.1 Síntesis de Hormonas Tiroideas 5
2.1.1.2 Regulación de Hormonas Tiroideas 6
2.1.2 ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE (ETAI) 7
2.1.2.1 Definición 7
2.1.2.2 Epidemiología 7
2.1.2.3 Patogenia y diagnóstico 8
2.1.2.4 Autoanticuerpos 9
2.1.2.5 Anticuerpos Anti-tiroperoxidasa (ATPO) 10
2.1.2.6 Otros Autoanticuerpos 10
2.1.2.7 CD 28 y CTLA-4 12
2.1.2.8 Bases genéticas 12
2.1.2.9 Clasificación clínica 12
2.1.3 TIROIDITIS DE HASHIMOTO 13
2.1.3.1 *Definición* 13
2.1.3.2 Epidemiología 14

2.1.3.3 Manifestaciones clínicas 14
2.1.3.4 Factores precipitadores 15
2.1.4 ENFERMEDAD DE GRAVES (EG) 16
2.1.4.1 Definición 16
2.1.4.2 Factores precipitadores y predisponentes 16
2.1.4.3 Manifestaciones clínicas 18
2.1.4.5 Tratamiento 18
2.1.4.6 Control de síntomas 19
2.1.4.7 Disminución de la Síntesis de Hormonas Tiroideas 19
2.1.3 HIPOTIROIDISMO 20
2.1.3.1 Definición 20
2.1.3.2 Epidemiología 20
2.1.3.3 Etiología 21
2.1.3.3.1 HIPOTIROIDISMO PRIMARIO 21
2.1.3.3.2 HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO 22
2.1.3.4 Manifestaciones clínicas 23
2.1.3.5 Hipotiroidismo Subclínico 26
2.1.3.6 Diagnóstico de Hipotiroidismo 27
2.1.3.7 Diagnóstico diferencial 29
2.1.3.8 Tratamiento 30
2.1.3.9 Hipotiroidismo y Embarazo 31
2.1.4 RELACIÓN ENTRE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON DISFUNCION TIROIDEA 32
2.1.4 BASES INMUNOLÓGICAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 35
2.1.5 ASOCIACION ENTRE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 36
CAPÍTULO III 40
3.1 MATERIALES Y MÈTODOS 40
3.1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN 40
3.1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 41
3.1.4 OBJETIVOS DEL PROYECTO 41
a) OBJETIVO GENERAL 42
b) OBJETIVOS ESPECÌFICOS 42
3.2 METODOLOGÍA 42
3.2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES 42

3.2.2 MATRIZ DE VARIABLES 47
A. VARIABLE DEPENDIENTE 47
B. VARIABLE INDEPENDIENTE 47
C. VARIABLES INTERVINIENTES 47
3.2.3 POBLACIÓN Y MUESTRA 47
a) POBLACIÓN 47
b) MUESTRA 48
3.2.4 MÉTODO DE MUESTREO 50
3.2.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN 50
3.2.6 CONTEXTO 51
3.2.7 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN 51
3.2.8 TIPO DE ESTUDIO: 52
3.2.9 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN 52
3.2.10 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS 53
3.2.10.1 Análisis Univarial 53
3.2.10.2 Análisis bivarial 53
CAPÍTULO IV 54
4.1 RESULTADOS 54
4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS 54
4.1.2 LES Y DISFUNCIÓN TIROIDEA 55
4.1.3 ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES CON LES 60
CAPÍTULO V 64
5.2 DISCUSIÓN 64
CAPÍTULO VI 69
6.1 CONCLUSIONES 69
6.2 RECOMENDACIONES 71
BIBLIOGRAFÍA 73
ANEXOS 79
ANEXO 1. MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE DATOS 79
ANEXO 2. FOTOGRAFÍAS 80

LISTA DE TABLAS

N° de Tabla	*Descripción*	*Pag.*
TABLA N°1	Clasificación de ETAI	12
TABLA N°2	Nueva clasificación de ETAI	14
TABLA N°3	Criterios diagnósticos de Hipotiroidismo primario y central.	29
TABLA N°4	Síndrome Poliglandular Autoimmune.	36
TABLA N°5	Operacionalización de variables.	44
TABLA N°6	Pacientes con LES según sexo y edad.	55
TABLA N°7	Hipotiroidismo subclínico y manifiesto en pacientes con LES.	57
TABLA N°8	Distribución de la disfunción tiroidea de acuerdo al género de los pacientes con LES.	58
TABLA N°9	Distribución de hipotiroidismo de acuerdo al género de los pacientes con LES.	59
TABLA N°10	Hipotiroidismo con ATPO positivos en LES.	60
TABLA N°11	Desarrollo de Hipotiroidismo en función de la antigüedad de evolución de LES.	61
TABLA N°12	Asociación entre tabaquismo y ETAI.	62
TABLA N°13	Comparación de prevalencias de trastornos funcionales tiroideos en diversos estudios.	65

LISTA DE GRÀFICOS

N° de Gráfico	*Descripción*	*Pag.*
GRÁFICO N°1	Cálculo de la muestra con STATCALC. Prevalencia 14.4%.	50
GRÁFICO N°2	Cálculo de la muestra con STATCALC. Prevalencia 21%.	50
GRÁFICO N°3	Pacientes con LES según género.	55
GRÁFICO N°4	Pacientes con LES según edad.	55
GRÁFICO N°5	Trastornos funcionales en pacientes con LES.	56
GRÁFICO N°6	Hipotiroidismo en pacientes con LES.	56
GRÁFICO N°7	Hipotiroidismo subclínico y manifiesto en pacientes con LES.	57
GRÁFICO N°8	Hipertiroidismo en pacientes con LES.	57
GRÁFICO N°9	Distribución de la disfunción tiroidea de acuerdo al género de los pacientes con LES.	58
GRÁFICO N°10	Distribución de hipotiroidismo de acuerdo al género de los pacientes con LES.	59
GRÁFICO N°11	Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con LES	60
GRÁFICO N°12	Hipotiroidismo con ATPO positivos en LES.	61
GRÁFICO N°13	Diagnóstico de Hipotiroidismo en función del tiempo de evolución de LES.	62
GRÁFICO N°14	Asociación entre tabaquismo y ETAI.	63

RESUMEN

Estudio descriptivo de corte transversal, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de hipotiroidismo y ETAI en 97 pacientes con LES atendidos en el Hospital Eugenio Espejo. Los datos obtenidos se registraron en una ficha médica informativa a partir del sistema de laboratorio SIEXLAB e historia clínica digital HOSVITAL. El análisis estadístico se efectuó en el programa SPSS V23. El 92.8% de pacientes fueron mujeres, con una edad media de 28 años. La disfunción tiroidea fue del 44.3%. Hipertiroidismo en 3.1%; hipotiroidismo se verificó en 41% (subclínico 22.7%, manifiesto 18.6%). Se identificaron ATPO en 21.6%, de ellos 80% presentaron hipotiroidismo. El lapso en el que más se registró hipotiroidismo fue entre el tercero al quinto año (40%) de diagnóstico de LES. El 33.3% de los pacientes con ETAI presentaron tabaquismo. Se demostró alta prevalencia de hipotiroidismo y ETAI en personas con LES. Esto apoya la necesidad de detección de ETAI y disfunción tiroidea durante la atención a pacientes con LES, lo que conllevaría a tratamiento oportuno, mejor calidad de vida y disminución de morbilidad.

Palabras clave: lupus, hipotiroidismo, enfermedad tiroidea autoinmune.

ABSTRACT

Descriptive cross-sectional study, whose objective was to determine the prevalence of hypothyroidism and AITD in 97 patients with SLE treated at the Eugenio Espejo Hospital. The data obtained were recorded in an informative medical record from the SIEXLAB laboratory system and HOSVITAL digital clinical history. The statistical analysis was carried out in the SPSS V23 program. 92.8% of patients were women, with an average age of 28 years. The thyroid dysfunction was 44.3%. Hyperthyroidism in 3.1%; Hypothyroidism was verified in 41% (subclinical 22.7%, manifest 18.6%). ATPO was identified in 21.6%, of which 80% had hypothyroidism. The most period in which hypothyroidism occurred was between the third and fifth year (40%) of diagnosis of SLE. 33.3% of the patients with AITD presented smoking. A high prevalence of hypothyroidism and AITD was demonstrated in people with SLE. This supports the need to detect AITD and thyroid dysfunction during the care of patients with SLE, which would lead to timely treatment, better quality of life and decreased morbidity.

Keywords: lupus, hypothyroidism, autoimmune thyroid disease.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÒN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que suele coexistir con otros trastornos inmunológicos. El diagnóstico y tratamiento de dichas patologías inmunitarias concomitantes es un tema de interés dada la repercusión que podrían tener sobre la salud del individuo afectado por LES. Entre ellas, la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) es una entidad acompañante que puede producir alteraciones funcionales tiroideas con un impacto negativo sobre el bienestar de los portadores.

Si bien a escala mundial los trastornos por déficit de iodo, continúan siendo la causa más importante de enfermedad tiroidea, en países donde se ha solucionado la deficiencia endémica de iodo, la disfunción inmunitaria es la principal causa de hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Dado el papel de la autoinmunidad en la patogénesis de LES y otras enfermedades como la ETAI, se han efectuado diversos estudios investigativos en torno al mecanismo fisiopatológico de esta relación, con la premisa de que la ETAI es el sustrato de la mayoría de trastornos funcionales tiroideos, entidad a su vez es más frecuente en pacientes con diagnóstico de LES (Franco et al., 2015).

Las entidades autoinmunes de mayor afectación a órganos específicos son el hipotiroidismo autoinmune y la enfermedad de Graves, con una prevalencia de alrededor 2-5% de la población general con elevada variabilidad entre países y género. Acorde a datos en la literatura médica la presentación de disfunción tiroidea se incrementa en aproximadamente 3 veces en los pacientes con LES. Estos hallazgos

datan de años atrás, es así que hace medio siglo ya se ha reportado una superposición de auto anticuerpos responsables de la patogénesis de diversas enfermedades que cursan con disfunción del sistema inmunitario, así se ha descrito LES, artritis reumatoidea (AR) y ETAI (Fallahi et al., 2016).

Se debe destacar que la enfermedad tiroidea puede manifestarse antes, durante o después del inicio de LES, por lo que la revisión constante de los síntomas y la pesquisa con estudios complementarios apropiados es crucial. Las manifestaciones de la disfunción tiroidea (hipo o hipertiroidismo) como aumento o pérdida de peso, dolor articular, caída de cabello y fatiga, son inespecíficos y a menudo subyacen en pacientes que tienen LES (Watad et al., 2016).

Los síntomas antes mencionados cuando se presentan en pacientes con LES son atribuidos principalmente al proceso inflamatorio propio de la enfermedad y/o efectos secundarios de las drogas, sin considerar enfermedades coexistentes (Kumar, Kole, Karmakar, & Ghosh, 2012)(Wallace DJ, Pisetsy DS, n.d.) (Fallahi et al., 2016). Por lo tanto, teniendo especial atención en los hallazgos citados, los médicos deberían sospechar, investigar e identificar la enfermedad tiroidea, conllevando a un diagnóstico y manejo apropiados de esta patología, con la consecuente mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

El presente trabajo de titulación se desarrolló en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, centro de referencia nacional para enfermos con patologías graves y requerimientos diagnósticos y terapéuticos de alta complejidad. El objetivo principal de este estudio fue definir la prevalencia de ETAI e hipotiroidismo en pacientes con LES; estableciéndose dentro de los objetivos específicos para su determinación parámetros bioquímicos hormonales y anticuerpos anti tiroideos; finalmente se estableció el grado en que la autoinmunidad tiroidea (establecida por la presencia de anticuerpos específicos) se relaciona con hipotiroidismo. Otro de los objetivos secundarios fue establecer otras alteraciones funcionales tiroideas, descritas como hipertiroidismo. Así también se buscó la exposición a tabaquismo en los pacientes con ETAI.

La organización del trabajo consta primeramente de la introducción en la que se hace referencia a la asociación entre varias enfermedades autoinmunes en las que destaca él LES (así como otras enfermedades del colágeno de etiología autoinmune) y ETAI; siendo constituyentes del síndrome de poli autoinmunidad tipo 3D.

En el segundo capítulo se efectúo la revisión bibliográfica primeramente de la fisiología en torno a síntesis, almacenamiento, transporte y feedback de hormonas tiroideas, posteriormente se abarcó los temas propósito de nuestro estudio, refiriéndonos a hipotiroidismo y ETAI; para concluir con la búsqueda de varias revisiones que hacen mención a la poli autoinmunidad.

El tercer capítulo hace referencia a la metodología empleada en la investigación, se mencionan las variables a evaluarse así como su operacionalización. Además se describen los métodos estadísticos utilizados para la obtención de la muestra, recolección de la información; así como las herramientas estadísticas necesarias para el procesamiento de dichos datos.

En el capítulo cuarto se exponen los resultados encontrados en nuestra población, tanto los que se analizaron de forma univarial expresados a través de tablas de frecuencia absolutas y relativas; así como los resultados del análisis bivarial en cuyo caso se utilizó la prueba del chi – cuadrado; todo lo dicho se esquematizó con gráficos de barras y pasteles.

En el quinto capítulo se efectuó la discusión del tema de investigación, comparándose con los resultados obtenidos de otros estudios tanto internacionales, como en contextos socio - económicos similares.

En el último capítulo sexto se relatan las conclusiones y recomendaciones, mismas que se establecen tras el análisis de los objetivos y resultados de nuestro trabajo investigativo.

Posteriormente se pueden encontrar las referencias bibliográficas, mismas que se encuentran redactadas bajo normas American Psychological Association (APA). Finalmente en los anexos se encuentra el modelo de hoja informativa a través de los cual se efectuó la recolección de la información, así como fotografías que evidencian los momentos de contacto con los pacientes durante el proceso de investigación.

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

2.1.1.1 Síntesis de Hormonas Tiroideas

La ingesta adecuada de yodo es fundamental para iniciar la síntesis hormonal, siendo necesario aproximadamente 1g de yodo por semana. Su absorción se efectúa en el tracto gastrointestinal y se transporta en el torrente sanguíneo unido a proteínas principalmente albúmina. Al llegar a la tiroides en forma de yoduro, este es captado a nivel de la membrana basal de las células foliculares gracias a la proteína transportadora NIS (sodio-yodo symporter), con este paso se logra concentrar el yodo 30 veces en comparación con el nivel de este en sangre (Felner, 2014).

Posteriormente es transportado a la membrana apical del tirocito, donde es oxidado a yodinio gracias a la participación de la enzima peroxidasa y al peróxido de hidrógeno, que actúa como captador de electrones llegando a ser altamente reactivo en este punto (Felner, 2014).

La tiroglobulina constituye el elemento esencial en la secuencia del proceso de síntesis; cada molécula de esta glicoproteína contiene alrededor de 70 aminoácidos de tirosina que pueden ser ionizados y acoplados para formar hormonas tiroideas. Tras su síntesis en el retículo endoplásmico y posterior modificación en el aparato de Golgi, la tiroglobulina es transportada a la membrana apical (Felner, 2014).

En la membrana apical a través de una reacción de organificación mediada por la enzima iodinasa se combinan el yodo oxidado con la tiroglobulina, resultando en

una glicoproteína con múltiples aminoácidos tirosina iodados, estos son inicialmente yodados a monoiodotirosina (MIT) y ulteriormente a diiodotirosina (DIT); siendo acoplados a través de enlaces éster, de tal forma que si la unión se produce entre dos DIT se generará tiroxina (T4) y si se efectúa entre un MIT y DIT el resultado será triiodotironina (T3) (Felner, 2014).

Diariamente alrededor de 85 ug de T4 son secretados por la glándula tiroides. Por otro lado, de la producción total diaria de T3 de aproximadamente 33 µg en el hombre normal, el 80% (26 µg) surge de la conversión periférica de T4, y únicamente el 20% (6,5 µg) deriva de la secreción tiroidea directa. Es claro que la T4 es el principal producto secretor de la glándula tiroides, la acción de la hormona tiroidea en los tejidos periféricos se debe a los efectos de la unión de T3 a su receptor nuclear, definiendo a la T4 como una pro hormona para la T3 (Garber & Cobin, 2012).

2.1.1.2 Regulación de Hormonas Tiroideas

La hormona liberadora de tirotropina (TRH) es un tripéptido secretado por el hipotálamo, estimulada por el frío e inhibida por el estrés y ansiedad. Tras su liberación se produce un estímulo sobre la adenohipófisis, para de esta forma liberar tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH) (Publications, n.d).

La TSH estimula un receptor ligado a proteínas G en el epitelio tiroideo folicular, generando incremento en los niveles de adenosin mono fosfato cíclico dentro de las células foliculares que actúa como segundo mensajero, estimulando la inmediata liberación de hormonas tiroideas; así como también incremento en el número y tamaño de los tirocitos, Los niveles elevados de T3 y T4 generan un mecanismo de feedback negativo, de tal forma que inhiben la secreción de TRH y TSH (Publications, n.d).

2.1.2 ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE (ETAI)

2.1.2.1 Definición

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) comprende un grupo de enfermedades con presentación clínica variada y modificable con el tiempo, que comparten una etiopatogenia de base autoinmune y una fuerte agregación familiar. Incluye principalmente, la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. En su desarrollo participan susceptibilidad genética y factores ambientales (Fernández Soto, Serrano Pardo, González Jiménez, & Escobar Jiménez, 2001).

En este complejo se activan tanto la inmunidad humoral (producción de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y anti receptor de TSH), y de la inmunidad celular (principalmente CD8 citotóxicos), lo que conlleva al daño celular y sus consecuencias clínicas (hipo o hipertiroidismo). Adicionalmente, en la patogenia se involucran también mecanismos moleculares, descritos como polimorfismos en inmunomodulares (CD28 y CTLA4), y en genes candidatos (HLA, CD40 y PTPN22) que condicionan susceptibilidad para desarrollar ETAI (Fernández Soto et al., 2001).

2.1.2.2 Epidemiología

Afecta al 5 % de la población general, y se constituye la enfermedad autoinmune más prevalente. Existe predominancia de género, así afecta al 4 % de las mujeres, y al 1 % de los hombres y se incrementa con la edad superando el 10 % de los sujetos mayores de 75 años. Las expresiones clínicas más representativas incluyen un amplio espectro que además de enfermedad de Graves (EG) y tiroiditis de Hashimoto (TH) pueden incluir: tiroiditis posparto, hipotiroidismo primario, tiroiditis inducida por drogas (INFα), tiroiditis asociada a síndrome poli endócrino autoinmune y presencia de anticuerpos anti tiroideos sin enfermedad clínica aparente (Fernández Soto et al., 2001).

2.1.2.3 Patogenia y diagnóstico

Los mecanismos etiológicos exactos son aún desconocidos. Sin embargo se sabe que los factores genéticos y ambientales (los virus12, el IFN13, el tabaco, el yodo y factores endógenos, probablemente hormonales) permitirían la interacción entre auto antígenos y la acumulación de células presentadoras de antígenos (APC) en la glándula tiroides. Con esta pérdida de tolerancia inmune, las células autorreactivas activadas por APC invaden el parénquima tiroideo e interactúan con las células foliculares iniciando un mecanismo de apoptosis (Javier, Martín, Javier, & Silvana, 2010).

Esta ruta apoptótica puede desregularse por citoquinas producidas por linfocitos T activados intratirocito. Las citoquinas predominantemente inflamatorias de los linfocitos Th1 y la infiltración de linfocitos citotóxicos que expresan proteínas moduladoras del proceso apoptótico (FasL y Bcl-2) producen la apoptosis celular en la TH (Javier et al., 2010).

En situaciones de estrés, se involucra la participación del eje hipotálamo hipofisario y el sistema simpático adrenal. Así al secretarse glucocorticoides y catecolaminas de manera sistémica se genera una retroalimentación negativa de citoquinas Th1 y en forma positiva citoquinas Th2, con predominio de esta última y es el tipo de respuesta que predomina principalmente en la EG; lo que deriva en el incremento de los títulos de anticuerpos anti receptor de TSH (TRAb) que generalmente activan el receptor y como consecuencia ocasionan hiperplasia e hiperfunción tiroidea. Las citoquinas inflamatorias responden fundamentalmente al tipo Th2 (IL4 y 5)(Astarita, Gauna, Gurfinkiel, & Sequera, 2012).

Por otro lado en los periodos post estrés se genera una inmunidad celular a través de la activación de citoquinas Th1. Otro avance en este contexto ha sido identificar que la célula folicular tiroidea (CFT) es activa inmunológicamente, y es capaz de expresar una

amplia variedad de moléculas biológicamente activas que pueden exacerbar o disminuir la respuesta inmune (Javier et al., 2010).

Si bien el diagnóstico de ETAI inicialmente puede sospecharse clínicamente, la determinación de la positividad de anticuerpos anti tiroideos es fundamental para su confirmación. Existen otras herramientas que apoyan el diagnóstico, como la ecografía tiroidea con la presentación de bocio difuso de consistencia blanda y superficie lisa en la TH y una glándula tiroides difusamente elongada en la EG. El diagnóstico definitivo lo establece el estudio histopatológico con características específicas en función de cada patología; mostrando infiltración linfocitaria difusa, formación de centros germinales, fibrosis y atrofia del parénquima. En la EG la histología tiroidea muestra hiperplasia folicular, infiltración de coloide intracelular y linfocítica multifocal (Escobar et al., 2000)(Terry F Davies, MD, FRCP, 2017).

2.1.2.4 Autoanticuerpos

La producción de anticuerpos anti tiroideos se genera como consecuencia de la infiltración linfocítica en la glándula tiroides, y aunque en menor medida, también a nivel de nódulos linfáticos regionales o médula ósea; de esta forma se ha establecido inclusive una relación directa entre los niveles de ATPO y la gravedad de la infiltración linfocítica (Brenta et al., 2013).

Los ATPO son característicos de la ETAI y están presentes en prácticamente todos los pacientes con TH, así muestran una sensibilidad y especificidad de 91,9% y 92,7%, respectivamente; por lo que se lo considera con el marcador más óptimo en la pesquisa de ETAI, con una precisión mayor que los anticuerpos anti tiroglobulina (ATG). Lo último se apoya en que el 10% de los pacientes sin enfermedad tiroidea demostrada presentan anti Tg positivos (Brenta et al., 2013).

Los anticuerpos tiroideos son el marcador utilizado para el diagnóstico de ETAI y se constituyen en un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea en pacientes predispuestos; aquellos que cursan con otros trastornos autoinmunes y que reciben sustancias/fármacos específicos (interferón, interleuquina-2, litio o amiodarona); por otro lado no se recomienda la titulación de estos como método de monitorización del tratamiento; aunque los cambios en las concentraciones de los auto anticuerpos frecuentemente reflejan un cambio en la actividad de la enfermedad tiroidea (Brenta et al., 2013).

2.1.2.5 Anticuerpos Anti-tiroperoxidasa (ATPO)

Son inmunoglobulinas predominantemente IgG. Su prevalencia esta alrededor del 84% en los pacientes con enfermedad de Graves, 86 - 90% en la TH; además se han identificado títulos altos en otras enfermedades autoinmunes como en la diabetes mellitus tipo 1 en 38%, e incluso en el 8% de sujetos sanos (Javier et al., 2010).

La respuesta autoinmune antiperoxidasa es consecuencia del comportamiento del tirocito como APC que induce células T autorreactivas contra peroxidasa tiroidea y expresión de ATPO séricos. Además al inhibir la actividad enzimática, activar el sistema complemento y producir daños al tirocito por mecanismo de citotoxicidad, se explica cómo estos elementos contribuyen a hipofunción tiroidea (Fernández Soto et al., 2001).

2.1.2.6 Otros Autoanticuerpos

- Un auto anticuerpo dirigido contra la proteína tiroidea responsable del transporte de yodo en la célula tiroidea (ATG) ha sido recientemente identificado y parece relacionarse con la inmunidad celular, su positividad alcanza el 55% y 25% en los pacientes con TH y EG respectivamente (Fernández Soto et al., 2001).

- El receptor de TSH es una diana para los auto anticuerpos, dicho antígeno se expresa principalmente en los tirocitos aunque también en los adipocitos, fibroblastos y células óseas. Los anticuerpos anti receptor de TSH de tipo estimulante están patogénicamente implicados en el hipertiroidismo componente de la EG, básicamente estos inhiben la unión de TSH a su receptor o su acción biológica (Fernández Soto et al., 2001).

- El Antígeno 64kDa es la subunidad flavoproteica de la succinato deshidrogenasa mitocondrial en la membrana celular del músculo ocular, esto explica el motivo de su relación con la oftalmopatía de la EG; su mecánica autoinmune es fundamentalmente de tipo celular. Se han detectado en el 67% de los sueros de pacientes con oftalmopatía activa de más de un año de evolución, en el 30% de aquellos con oftalmopatía estable de más de 3 años de evolución y en el 7% de sujetos controles (Fernández Soto et al., 2001).

Tabla 1. Clasificación de ETAI

Enfermedad	Antígeno	Función Antígeno	Especificidad
Enfermedad de Hashimoto	Tiroglobulina Transportador Na/I Peroxidasa tiroidea Receptor de TSH	Precursor Hormonal Ión canal Enzima Receptor hormonal	Alta Alta Alta Moderada
Enfermedad de Graves	Receptor de TSH Peroxidasa tiroidea Transportador Na/I 70kD heat shock protein Antígeno 64kD	Receptor hormonal Enzima Ión canal Proteína de respuesta al estrés Subunidad flavoproteica de la succinato deshidrogenasa mitocondrial	Alta Moderada/alta Alta Desconocida Oftalmopatìa de enfermedad de Graves

Fuente: Fernández M. Actualización clínica de la enfermedad tiroidea autoinmune. (2001).
Elaborado por: Morocho, F (2018)

2.1.2.7 CD 28 y CTLA-4

El CD 28 está involucrado en la cooperación entre los linfocitos T y B, este provee una potente señal co estimulatoria de los linfocitos T sobre la regulación en la producción de IL-2. Por su parte CTLA-4 se expresa en las células T luego de la activación, y envía señales que inhiben la transcripción de la IL-2 y la progresión de las células T en el ciclo celular, produciéndose una inhibición de la señal generada por la molécula CD28. Si se presentan mutaciones que alteren la función o expresión del CTLA-4 se generará activación exagerada de las células T y consecuentemente se desarrollarán fenómenos auto inmunitarios (Javier et al., 2010).

2.1.2.8 Bases genéticas

La susceptibilidad genética para la autoinmunidad tiroidea y adrenal en humanos está determinada por genes correspondientes al HLA y por otros genes candidatos localizados en el cromosoma 2q33. Esta región contiene el gen de CTLA-4 que codifica un receptor de células T y el de CD 28 que compiten por la unión a B7, ligando natural de CTLA-4 que no es expresado por el tirocito pero sí por la APC intratiroidea. Al tomar en cuenta que el linfocito T es el principal mediador de la autoinmunidad tiroidea, el fenotipo de CTLA-4 puede afectar la función celular y estar involucrado en la patogénesis de la ETAI (Javier et al., 2010).

2.1.2.9 Clasificación clínica

La clasificación de la ETAI se ha basado en varios factores en los que se incluyen la presentación clínica, funcionalidad tiroidea, morfología y tipo de anticuerpos anti tiroideos presentes (Davies & Amino, 1993).

Tabla 2. Nueva clasificación clínica de ETAI.

Tiroiditis autoinmune tipo 1 (enfermedad de Hashimoto tipo 1)
- 1A Bociosa - 1B No bociosa - Estado: eutiroideo con valores de TSH normales. Autoanticuerpos anti-Tg y anti-TPO presentes.
Tiroiditis autoinmune tipo 2 (enfermedad de Hashimoto tipo 2)
- 2A Bociosa (enfermedad de Hashimoto clásica) - 2B No bociosa (mixedema primario, tiroiditis atrófica) - Estado: hipotiroidismo persistente con niveles elevados de TSH. Autoanticuerpos anti-Tg y anti-TPO presentes. - 2C Agrandamiento transitorio de la tiroides - Estado: puede empezar como una tirotoxicosis destructiva transitoria (valores séricos elevados de hormonas tiroideas de bajo recambio tiroideo de yodo radiactivo). A menudo se continúa con un hipotiroidismo transitorio. Sin embargo, algunos pacientes muestran hipotiroidismo transitorio sin tirotoxicosis transitoria precedente.
Tiroiditis autoinmune tipo 3 (enfermedad de Graves)
- 3A Enfermedad de Graves hipertiroidea - 3B Enfermedad de Graves eutiroidea - Estado: clínicamente hiper o eutiroideo pero con valores suprimidos de TSH. Están presentes los auto anticuerpos diagnósticos estimuladores del receptor de TSH, pero generalmente también son detectados los auto anticuerpos anti-Tg y anti-TPO - 3C Enfermedad de Graves hipotiroidea - Estado: no es usual la orbitopatía con hipotiroidismo. Aparecen auto anticuerpos estimulantes o bloqueadores del receptor de la TSH. - 3D: Enfermedad de Graves hipertiroidea transitoria - Estado: aparece más frecuentemente en el posparto pero también puede presentarse en adolescentes y jóvenes adultos.

Fuente: Davies TF, Amino N. A new clasiffication for human autoimmune thyroid disease. (1993).
Elaborado por: Morocho, F (2018).

2.1.3 TIROIDITIS DE HASHIMOTO

2.1.3.1 *Definición*

La tiroiditis de Hashimoto, también denominada tiroiditis crónica autoinmune, es una entidad mediada inmunológicamente de la glándula tiroides que genera apoptosis de las células epiteliales tiroideas; clínicamente caracterizada por la insuficiencia tiroidea gradual y se constituye la causa más común de hipofunción tiroidea en áreas del mundo

yodo suficiente ("Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) - UpToDate," n.d.).

2.1.3.2 Epidemiología

Afecta aproximadamente al 10% de la población y se incrementa a medida que avanza la edad. La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad que predomina en mujeres (relación mujer/hombre 7: 1); y aunque se describe mayormente en adultos jóvenes, se pueden encontrar algunos casos en niños (Hollowell et al., 2002).

2.1.3.3 Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad presenta diferentes fenotipos clínicos, que cursan con o sin hipotiroidismo y bocio, y en etapas finales del curso natural de la enfermedad se puede manifestar con una glándula tiroides atrófica. En histopatología destaca infiltración linfocítica intensa que se correlaciona con títulos altos de anticuerpos tiroideos (peroxidasa tiroidea y tiroglobulina). Así la tiroiditis de Hashimoto engloba dos formas extremas: tiroiditis autoinmune bociógena y tiroiditis autoinmune atrófica, aunque el curso clínico puede ser asintomático, el agrandamiento tiroideo puede cursar con dolor y sensibilidad a la palpación de la tiroides (Akamizu T, Amino N, 2013).

Aunque la anormalidad funcional característica asociada a la tiroiditis de Hashimoto es el hipotiroidismo; en fases iniciales el proceso inflamatorio puede generar suficiente apoptosis para causar disrupción folicular tiroidea y liberación de la hormona tiroidea, lo que causa hipertiroidismo transitorio. Además los pacientes pueden ciclar entre el hipotiroidismo y la enfermedad de Graves, esto debido a la producción alterna anticuerpos anti receptor de TSH (Takasu et al., 1990).

Tras concluir que el hipotiroidismo es el curso habitual, este se presentará en la forma

subclínica, el hipotiroidismo manifiesto ocurre a una tasa de aproximadamente 5 % al año. Una vez que este se desarrolla suele ser permanente, excepto en algunos niños y mujeres posparto (Hollowell et al., 2002).

2.1.3.4 Factores precipitadores

A. **INFECCIÓN:** No existen datos precisos que asocien infecciones con el desarrollo de TH, sin embargo los pacientes con tiroiditis granulomatosa subaguda (DeQuervain) y rubéola congénita pueden tener anticuerpos tiroideos que permanecen latentes varios meses después de estos procesos infecciosos y presumiblemente iniciar la expresión de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la tiroides (A P Weetman, Smallridge, Nutman, & Burman, 1987).

B. **ESTRÉS:** En situaciones de estrés la liberación del cortisol o de la hormona liberadora de corticotropina en las células inmunes, seguida por la hiperactividad inmune induce la supresión de esta respuesta. Sin embargo para que la función tiroidea se vea comprometida se necesitara muchos años de exposición a estrés emocional o psicológico. Las citoquinas pueden desempeñar un papel en la regulación fisiológica de las funciones endocrinas, durante las condiciones de estrés (Bendtzen, Buschard, Diamant, Horn, & Svenson, 1989).

C. **EMBARAZO:** En este periodo hay un marcado aumento de las células T reguladoras CD4 + CD25 + que conducen a una función disminuida de las células T y B; con un reversión de esta inmunosupresión en el posparto. Además el trofoblasto juega un papel determinante en la modulación de la función inmune, se ha demostrado que expresan varias moléculas inmunomoduladoras, como el antígeno leucocitario humano G (HLA-G), ligando Fas e indoleamina 2,3-dioxigenasa y citoquinas ("Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) - UpToDate," n.d).

D. **LA INGESTA DE YODO:** La ingesta excesiva se asocia con una mayor

prevalencia de la enfermedad, lo dicho se cumple con la ingesta de fármacos con alto contenido de yodo (Ando & Davies, 2003).

E. **EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN:** Es evidente que la exposición a la radiación ambiental puede aumentar la posibilidad de desarrollar marcadores de ETAI. Históricamente tras los eventos de exposición a radiación ambiental en Hiroshima y Nagasaki, las Islas Marshall y áreas que rodea el sitio de prueba de Nevada y Chernobyl se han encontrado mayor riesgo de desarrollo de enfermedad tiroidea nodular y disfunción tiroidea inmunológicamente mediada (Eheman, Garbe, & Tuttle, 2003).

F. **MICROQUIMERISMO FETAL:** Se han identificado células fetales dentro de las glándulas tiroideas de la madre en pacientes con ETAI. Por lo que se ha planteado la hipótesis de que estas células pueden iniciar reacciones de injerto contra huésped dentro de la glándula tiroides (Ando & Davies, 2003).

2.1.4 ENFERMEDAD DE GRAVES (EG)

2.1.4.1 Definición

Es un síndrome que puede consistir en bocio, enfermedad ocular (oftalmopatía) y mixedema pre tibial o localizado, con o sin hipertiroidismo. Esta entidad es causada por anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH, de esta forma tras activarlo se estimula la síntesis y secreción de hormona tiroidea; con el subsecuente crecimiento glandular. Afecta al 0.5% de la población y es la responsable del 50-80% del hipertiroidismo (Terry F Davies, MD, FRCP, 2017).

2.1.4.2 Factores precipitadores y predisponentes

A. **SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA:** Esto se sustenta tanto en su mayor

presentación en mujeres, ligada al cromosoma X en lugar de los esteroides sexuales ya que se demostrado una susceptibilidad continuada después de la menopausia (Yin, Latif, Tomer, & Davies, 2007).

También destaca la agrupación familiar. Del 20 - 40% de gemelos monocigóticos presentan concordancia. Hay asociaciones (alelos HLA en el cromosoma 6) con una serie de genes relacionados con el sistema inmune, específicamente en la tiroides hay evidencia de un aumento de los riesgos asociados con los polimorfismos del intrón 1 en el gen del receptor de TSH (TSHR) y el gen de Tiroglobulina (Tg) (Terry F Davies, MD, FRCP, 2017).

B. ESTRÉS: Los pacientes con hipertiroidismo de Graves con frecuencia presentan antecedentes de algún tipo de estrés psicológico, con un mecanismo patogénico similar a la respuesta inmunológica ocurrida en la TH (Kung, 1995).

C. FUMAR: Aunque se desconoce el mecanismo patogénico, el hábito tabáquico es un factor de riesgo para el hipertiroidismo de Graves (riesgo relativo de aproximadamente 2,0) y un factor de riesgo aún más fuerte para la oftalmopatía de Graves (Stan & Bahn, 2010).

D. EMBARAZO: La EG grave es poco común durante el embarazo porque el hipertiroidismo se asocia con una fertilidad reducida y pérdidas fetales. El embarazo es un momento de supresión inmunes de las células T y B, mientras que las células T reguladoras aumentan, disminuyendo la enfermedad. El rebote lento de esta inmunosupresión después del parto da como resultado una hiperactividad inmune contribuyendo al desarrollo de la enfermedad tiroidea postparto, incluido una enfermedad de Graves de novo o recurrente (Anthony P. Weetman, 2010).

E. FÁRMACOS: Tal como sucede en la tiroiditis de Hashimoto, los medicamentos que contienen yodo y el medio de contraste pueden precipitar la enfermedad de Graves. El Alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD52 de células T utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, se ha asociado con una incidencia del 10 al 15 % de enfermedad de

Graves (Terry F Davies, MD, FRCP, 2017).

2.1.4.3 Manifestaciones clínicas

Se ha enunciado la tríada clásica de la enfermedad de Graves, sin embargo cuando esta entidad coexiste con hipertiroidismo, se puede afectar la economía del cuerpo humano. Así dentro de las manifestaciones generales destacan la pérdida de peso acelerada, importante y paradójica, a pesar de la hiperfagia acompañante; esto se explica por el aumento en la termogénesis y lipólisis mediada por el factor hiperadrenérgico; otra sintomatología descrita es la intolerancia al calor, diaforesis, hipercinesia, labilidad emocional con sensación de tristeza, angustia y ansiedad; la astenia y la adinamia; a medida que avanza la enfermedad el rendimiento físico y desempeño intelectual se reduce (Vargas-uricoechea, Sierra-torres, & Meza-cabrera, 2013).

Además se ha presentado hipoalbuminemia, oligomenorrea, poli menorrea, menorragia, hipermenorrea y galactorrea; en el hombre es frecuente la disfunción eréctil y la pérdida de la libido. Si hablamos de efectos hematológicos puede existir una anemia (macrocítica) como consecuencia del aumento en el metabolismo de la vitamina B12 y del ácido fólico y por la presencia de anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales, dicha anemia usualmente es usualmente asintomática. La presencia de esplenomegalia con leucopenia-neutropenia y linfocitosis se conoce con el nombre de síndrome de Kocher ("Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents - UpToDate," n.d.)

2.1.4.5 Tratamiento

Nos enfocaremos en el manejo del hipertiroidismo asociado a Enfermedad de Graves, cuyas directrices están encaminadas al control sintomático, así como medidas destinadas a disminuir la síntesis de la hormona tiroidea.

2.1.4.6 Control de síntomas

Se recomienda el inicio temprano de un bloqueador beta, el de elección Atenolol (25 a 50 mg / día), que es un bloqueador selectivo beta 1, con posibilidad de dosis única diaria; estos inhiben los síntomas causados por un aumento del tono beta-adrenérgico (palpitaciones, taquicardia, temblores, ansiedad e intolerancia al calor) (Ross & Cooper, 2015b).

2.1.4.7 Disminución de la Síntesis de Hormonas Tiroideas

Se han desarrollado 3 opciones terapéuticas, que incluyen los medicamentos anti tiroideos (tionamidas), yodo radioactivo o cirugía; debiendo individualizar cada caso, así como contemplar el contexto clínico del paciente. Además, las tres opciones no son mutuamente excluyentes. Los medicamentos anti tiroideos se pueden usar inicialmente para controlar el hipertiroidismo antes del tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía, se pueden prescribir durante uno o dos años para intentar alcanzar la remisión o se pueden usar a largo plazo (Ross & Cooper, 2015b).

En caso de pacientes con síntomas severos de hipertiroidismo o pacientes con un riesgo significativo de complicaciones hipertiroideas, la elección será una droga anti tiroideo para lograr eutiroidismo (en tres a ocho semanas). Esto puede ser seguido por terapia ablativa con yodo radiactivo o cirugía, con la continuación de una tionamida por uno o dos años (o más prolongado) con el objetivo de lograr una remisión. El yodo radiactivo se puede utilizar como terapia inicial en pacientes que no toleran los síntomas de hipertiroidismo, estando contraindicado durante el embarazo y la lactancia (Ross & Cooper, 2015b).

Para pacientes con orbitopatía moderada a grave, la elección es la cirugía con cobertura

previa de glucocorticoides. El tratamiento quirúrgico se constituye la mejor opción para pacientes con bocios grandes y con nódulos sospechosos (Ross et al., 2016).

2.1.3 HIPOTIROIDISMO

2.1.3.1 Definición

El Hipotiroidismo resulta de la producción deficiente de hormonas tiroideas o por un defecto en la actividad del receptor de estas, con la subsecuente alteración en la regulación del metabolismo y consumo calórico de los órganos y sistemas (Internista, n.d.). De acuerdo a la localización del defecto el hipotiroidismo puede ser primario o central, también congénito o adquirido (Felner, 2014).

2.1.3.2 Epidemiología

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de EE.UU (NHANES III) se determinó la prevalencia del hipotiroidismo subclínico en el 4,3% y manifiesto en un 0,3%. En el estudio de Framingham, el 5,9% de las mujeres y el 2,3% de los hombres mayores de 60 años tenían valores de TSH superiores a 10 mUI / L, el 39% de los cuales tenían niveles de T4 subnormales. Finalmente en la encuesta británica de Whickham, el 9.3% de las mujeres y el 1.2% de los hombres tenían valores de TSH en suero por encima de 10 mUI / L (Garber & Cobin, 2012).

El riesgo de desarrollar hipotiroidismo en mujeres con anticuerpos positivos y niveles elevados de TSH fue del 4% por año en comparación con el 2% -3% en los que los anticuerpos son negativos. En los hombres, aunque el riesgo relativo aumentó, este se mantuvo muy por debajo en comparación con el de las mujeres (Garber & Cobin, 2012).

2.1.3.3 Etiología

2.1.3.3.1 HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

La deficiencia ambiental de yodo es la causa más común de hipotiroidismo a nivel mundial. Sin embargo en áreas de suficiencia de yodo, lo habitual es la tiroiditis autoinmune crónica (TH). Las ETAI son 5-10 veces más frecuentes en mujeres que en hombres, aumenta con la edad y es más común en personas con otras enfermedades autoinmunes y sus familias (Garber & Cobin, 2012).

El exceso de yodo también puede causar hipotiroidismo al inhibir la organificación del yoduro y la síntesis de T4 y T3 (el efecto Wolff-Chaikoff), constituyéndose este en un factor de riesgo en pacientes con tiroiditis autoinmune crónica y aquellos sometidos a una tiroidectomía parcial o antecedentes de iodo terapia, tiroiditis granulomatosa indolora, postparto o subaguda ("Disorders that cause hypothyroidism - UpToDate," n.d).

El hipotiroidismo puede ocurrir como resultado de radio yodo o tratamiento quirúrgico como parte del tratamiento para hipertiroidismo, cáncer de tiroides o enfermedad tiroidea nodular benigna, también tras la radiación de haz externo para tumores malignos de cabeza y cuello no relacionados con la tiroides, incluido el linfoma. La causa del hipotiroidismo iatrogénico son los inhibidores de la tirosina cinasa, en particular el Sunitinib, que puede inducir hipotiroidismo a través de la reducción de la vascularización glandular e inducción de la actividad de la deiodinasa tipo 3 (Garber & Cobin, 2012).

Entre otras causas se mencionan algunas sustancias y medicamentos. Así, algunas personas cuando ingieren o les suministran exceso de yodo a través de medicamentos

como la amiodarona, antisépticos o medios de contraste, pueden presentar esta disfunción, Otro medicamento que produce HP por bloqueo de la producción hormonal es el litio (Felner, 2014).

También medicamentos para la hepatitis C, como el interferón alfa y la ribavirina, y para la esclerosis múltiple, como el interferón beta, pueden producir tiroiditis e hipotiroidismo primario. Este hipotiroidismo por medicamentos o sustancias es generalmente transitorio pero puede durar varios meses o inducir una tiroiditis autoinmune con HP permanente (Felner, 2014). Las enfermedades infiltrativas, como la tiroiditis fibrosa (tiroiditis de Reidel), hemocromatosis, esclerodermia, leucemia, y la cistinosis, son causas poco frecuentes de hipotiroidismo ("Disorders that cause hypothyroidism - UpToDate," n.d).

En los lactantes y niños las causas más frecuentes de hipotiroidismo congénito son la agenesia y la disgenesia de la tiroides, y entre las heredadas destacan defectos en la biosíntesis de la hormona tiroidea o son administradas por la madre al encontrarse recibiendo un fármaco antitiroideo para el hipertiroidismo ("Disorders that cause hypothyroidism - UpToDate," n.d).

2.1.3.3.2 HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO

El hipotiroidismo central hace referencia al secundario que se produce por la deficiencia de TSH, y al terciario causado por la deficiencia de TRH. Menos del 1% de los pacientes con hipotiroidismo tienen una de estas formas de hipotiroidismo central ("Central hypothyroidism - UpToDate," n.d).

El hipotiroidismo secundario puede ser causado por cualquiera de las causas del hipopituitarismo. ("Disorders that cause hypothyroidism - UpToDate," n.d.). El hipotiroidismo terciario puede ser causado por cualquier trastorno que dañe el

hipotálamo o interfiera con el flujo sanguíneo portal hipotálamo-hipófisis, lo que impide el suministro de TRH a la hipófisis. ("Disorders that cause hypothyroidism - UpToDate," n.d).

Entre las noxas que se engloban en este grupo destacan tumores pituitarios o hipotalámicos (incluyendo craneofaringioma), enfermedades inflamatorias (hipofisitis linfocítica o granulomatosa), infiltrativas, necrosis hemorrágica (síndrome de Sheehan) o tratamiento quirúrgico y por radiación tanto en la adenohipófisis o hipotálamo (Garber & Cobin, 2012).

2.1.3.4 Manifestaciones clínicas

La glándula tiroides cumple una variedad de efectos fisiológicos, en un paciente hipotiroideo destacan:

- Una **ralentización generalizada de los procesos metabólicos**, lo que explica la fatiga, movimiento y habla lenta, intolerancia al frío, estreñimiento, aumento de peso en aproximadamente 10% (pero no obesidad mórbida), retraso en la relajación de los reflejos tendinosos profundos y bradicardia. El síndrome del túnel carpiano es una complicación común de hipotiroidismo y es a menudo reversible con la terapia de la hormona tiroidea ("Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate," n.d).

- **Acumulación de glicosaminoglicanos** de la matriz en los espacios intersticiales de diversos tejidos. Esto puede ocasionar piel y cabello grueso, facies edematosa, macroglosia y ronquera ("Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate," n.d.). Lo característico es encontrar una piel fría y pálida, esto debido a la disminución del flujo sanguíneo. La epidermis tiene una capa celular atrofiada e hiperqueratosis que da como resultado la rugosidad y sequedad; el

cabello puede ser grueso, en faneras la caída del cabello es común y las uñas se vuelven quebradizas. La sudoración disminuye debido a la disminución de la calorogénesis y la secreción de las glándulas acinares (Heymann, 1992).

- **Ojos:** El edema peri orbitario a menudo se presenta como una manifestación de edema generalizado que no deja fóvea. Además puede persistir protrusión de los ojos y debilidad del músculo extra ocular, después del tratamiento de la Enfermedad de Graves ("Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate," n.d).

- **Hematológico:** Los pacientes hipotiroideos pueden presentar mayor riesgo de hemorragia debido a un estado hipo coagulable asociado al hipotiroidismo, causado por un síndrome de Von Willebrand adquirido tipo 1 (MANFREDI, ZAANE, GERDES, BRANDJES, & SQUIZZATO, 2008). En el hipotiroidismo es común encontrar una anemia hipo proliferativa normo crómica normo citica, y anemia perniciosa en un 10% de los pacientes con ETAI (Colon-Otero, Menke, & Hook, 1992).

- **Sistema cardiovascular:** El hipo metabolismo sistémico produce una disminución en el gasto cardíaco que está mediado por reducciones en la frecuencia cardíaca y la contractilidad. (Dillmann, 1990). La T3 induce cambios directos e indirectos en la función cardíaca, sea por acción en el corazón propiamente o mediados por mecanismos nucleares o extra nucleares respectivamente. El gasto cardíaco reducido probablemente contribuye a la disminución de la capacidad de ejercicio y disnea durante el ejercicio ("Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate," n.d).

- **Sistema respiratorio:** La fatiga, disnea tras el esfuerzo, rinitis y la disminución de la capacidad para hacer ejercicio pueden ser el resultado tanto de una función respiratoria deteriorada, tanto porque la debilidad de los músculos respiratorios genera hipo ventilación; así como por disminución de las respuestas pulmonares a la hipoxia y la hipercapnia. El tratamiento del hipotiroidismo generalmente revertirá la apnea del sueño, así como la funcionalidad de la

musculatura respiratoria, estos efectos se esperan al cabo de 1 semana (Ladenson, Goldenheim, & Chester Ridgway, 1988).

- **Trastornos gastrointestinales:** La disminución de la motilidad intestinal produce estreñimiento, en ocasiones el íleo marcado puede confundirse con obstrucción intestinal; además el tiempo de tránsito oro-cecal más lento favorece al sobre crecimiento bacteriano Otros problemas referidos son aguegusia, atrofia gástrica debido a la presencia de anticuerpos de células antiparietales, la enfermedad celíaca es cuatro veces más común en pacientes con hipotiroidismo en comparación con la población general (Lauritano et al., 2007).

- **Anormalidades reproductivas:** Las mujeres con hipotiroidismo pueden tener oligo - amenorrea o hipermenorrea menorragia, estas alteraciones conducen a una disminución de la fertilidad. Si el embarazo ocurre, hay una mayor probabilidad de aborto temprano. La hiperprolactinemia puede ocurrir hasta en un 25%, pero lo niveles >25ng/ml se ven solo en un 10% y ocasionalmente no es suficientemente grave como para causar amenorrea o galactorrea. El mecanismo causal incluye la producción aumentada de TRH, aumento de la sensibilidad de los lactotrofos a la TRH; así la TRH ejerce a su vez un efecto estimulante en la liberación de la prolactina (Honbo KS, 1977).

- **Disfunción neurológica**: Las manifestaciones neurológicas del hipotiroidismo afectan tanto al sistema nervioso central y periférico. Aunque generalmente se presentan en el contexto de otras manifestaciones clínicas de hipotiroidismo, pueden ser la característica de presentación y pueden causar una discapacidad significativa. La mayoría de estas complicaciones responden parcial o totalmente al reemplazo de tiroides ("Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate," n.d).

- **Coma Mixedematoso**: Se puede producir en el escenario de un hipotiroidismo severo en un paciente afecto por trauma, infección, exposición al frío, o la administración inadvertida de hipnóticos o los opiáceos. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes comatosos que son hipotérmicos, hipercápnicos e hiponatrémicos ("Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate," n.d).

- **Anormalidades metabólicas:** La hiponatremia puede ser el resultado de una reducción en el aclaramiento de agua libre, por lo que el hipotiroidismo debe excluirse en cualquier paciente hiponatrémico euvolémico. Aumentos reversibles en la creatinina sérica ocurren en 20 a 90 % de los hipotiroideos. La lipólisis puede disminuir, lo que resulta en una elevación en las concentraciones séricas de ácidos grasos libres, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad. La eliminación de muchos fármacos, incluidos los antiepilépticos, anticoagulantes, hipnóticos y opiáceos, disminuye en el hipotiroidismo ("Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate," n.d).

2.1.3.5 Hipotiroidismo Subclínico

La prevalencia de Hipotiroidismo subclínico es de aproximadamente el 5 – 10%. Se han definido dos categorías de esta entidad de acuerdo con la elevación en el nivel de TSH en suero: niveles de TSH levemente aumentados (4.0-10.0 mU / l) y un valor de TSH severamente aumentado (> 10 mU / l). Se debe realizar una medición repetida de este patrón, junto con ATPO; preferiblemente después de un intervalo de 2 a 3 meses (Pearce et al., 2013).

El Estudio de Prevalencia de la Tiroides de Colorado en el cual se evaluaron a 25,862 pacientes demostró que la principal sintomatología del hipotiroidismo subclínico consistió en piel seca, alteración de memoria, bradipsiquia, astenia, intolerancia al frío, voz ronca, edema palpebral y estreñimiento. Las alteraciones de salud mental consistentes con un deterioro leve de la memoria declarativa, la memoria de trabajo y el estado de ánimo pueden presentarse en pacientes más jóvenes y se benefician con el tratamiento sustitutivo, esto no puede extrapolarse a pacientes mayores de 65 años (Pearce et al., 2013).

Varios estudios han demostrado una asociación positiva entre el aumento de los niveles de TSH y el cambio en el IMC, así se ha indicado que por cada aumento unitario en log

TSH, había 2,3 kg de peso más en las mujeres y 1,1 kg en los hombres. El hipotiroidismo se asocia con una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina, por lo tanto, el hipotiroidismo manifiesto y subclínico pueden estar asociados con la resistencia a la insulina y componentes del síndrome metabólico (Pearce et al., 2013).

El hipotiroidismo subclínico se asocia con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y reducción de la función sistólica de reposo y ejercicio; también se han descrito anomalías vasculares, como aumento de la resistencia vascular, rigidez arterial, disfunción endotelial y aterosclerosis; la restauración del eutiroidismo puede mejorar la mayoría de las alteraciones estructurales y funcionales (Pearce et al., 2013).

2.1.3.6 Diagnóstico de Hipotiroidismo

Al tomar en cuenta la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas típicas, el diagnóstico de hipotiroidismo se basa principalmente en las pruebas de laboratorio. El hipotiroidismo primario se caracteriza por una concentración de TSH sérica elevada y una concentración de T4 libre en suero baja (Ross, 2015).

Definimos una TSH sérica elevada como una concentración por encima del límite superior del rango de referencia que generalmente es de 4 a 5 mU/L. Actualmente existe una considerable controversia sobre este límite, se ha sugerido un valor de 2.5 o 3 mU/L en individuos sanos sin enfermedad tiroidea, mientras que otros argumentan que la distribución de TSH sérica cambia hacia valores más altos con la edad, en la que se considera normal hasta 6 a 8 mU/L en octogenarios sanos; o en la obesidad (mórbida) en la que podría ser tan alto como 7.5 mU / L Tras varios estudios en los que se incluyen NHANES III y el Hanford Thyroid Disease Study concluyen en 4.5 mUI / L (Ross, 2015).

NHANES III analizó los rangos normales en función de la edad, estableciendo que por cada década después de 30-39 años, el percentil 97.5 de la TSH sérica aumenta en 0.3

mUI/L. La T4 está unida a proteínas séricas específicas en alrededor del 99.97% (principalmente Tiroglobulina y, en menor medida, transtirretina, prealbúmina y albúmina). Por ello los niveles de T4 total en suero se ven afectados por factores que alteran la unión a dichos transportadores independientemente de la enfermedad tiroidea. Una evaluación de la fT4 es la prueba primaria para detectar hipotiroidismo en pacientes tratados con medicamentos anti tiroideos o quirúrgicos o que han sido sometidos a yodoterapia, en quienes la TSH sérica puede permanecer baja durante varias semanas o meses (Garber & Cobin, 2012).

Los niveles de TSH varían diurnamente hasta aproximadamente el 50% del valor promedio; posteriormente tienden a ser más bajos al final de la tarde y más altos alrededor de la hora sueño; por tal motivo se considera aceptable una variación de hasta el 40% - 50% (Garber & Cobin, 2012). Cuando el hipotiroidismo es causado por enfermedad hipotalámica o hipofisaria, la secreción de TSH no aumenta apropiadamente a medida que disminuye la secreción de T4. Así el valor de T4 sérica es bajo-normal a bajo y la TSH sérica puede ser francamente baja, inapropiadamente normal (para la T4 baja) o ligeramente alta (7 a 15 mU / L) debido a la secreción de TSH biológicamente inactiva (Ross, 2015).

Finalmente la ***Thyroid Japan Asociation***, establece criterios que facilitan el acercamiento diagnóstico ("Pautas _ Asociación de tiroides de Japón," n.d).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Hipotiroidismo primario y central.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO (A+B)	**HIPOTIROIDISMO CENTRAL (A+B)**
A. Cualquiera de los síntomas y / o signos que indiquen hipotiroidismo, que incluyen astenia, fatiga, edema periorbitario, intolerancia al frío, aumento de peso, movimientos lentos, somnolencia, deterioro de la memoria, estreñimiento y ronquera.	A. Cualquiera de los síntomas y / o signos que indiquen hipotiroidismo.
B. Disminución de FT4 y aumento de la TSH sérica.	B. Nivel normal o bajo de hormona estimulante del tiroides (TSH) en suero en presencia de tiroxina libre sérica disminuida (FT4).
El hipotiroidismo debe ser transitorio cuando comienza en el postparto o debido a una ingesta excesiva de yodo. En los niños, con hipotiroidismo se observa retraso del crecimiento y / o agrandamiento de la tiroides.	**EXCLUIR EN CASO DE:** • En una fase convaleciente de tirotoxicosis • En condiciones físicas extremadamente pobres • Medicamentos que disminuyen la secreción de TSH.

Fuente: Asociación de Tiroides de Japón.
Elaborado por: Morocho, F (2018).

2.1.3.7 Diagnóstico diferencial

Algunas condiciones clínicas pueden alterar la interpretación de la TSH sérica en ausencia de enfermedad tiroidea.

A. DISMINUCIÓN

La TSH sérica puede suprimirse en pacientes hospitalizados con enfermedad aguda, y pueden observarse niveles por debajo de 0.1 mUI / L en combinación con estimaciones de T4 subnormal en pacientes críticamente enfermos. La TSH sérica generalmente disminuye, pero con frecuencia por debajo de 0.1 mU / L, durante el primer trimestre del embarazo debido a los efectos estimuladores que ejerce la gonadotropina coriónica humana sobre la tiroides y regresa a la normalidad en el segundo trimestre. Los pacientes con anorexia nerviosa pueden tener bajos niveles de TSH en combinación con niveles bajos de T4 libre, imitando lo que se puede ver en pacientes críticamente enfermos y en pacientes con hipotiroidismo central debido a trastornos hipotalámicos y pituitarios (Ross, 2015).

B. AUMENTO

Los pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes y con hipotiroidismo central, pueden tener niveles de TSH sérica levemente elevados, generalmente > 6 o 7 mUI/L, debido a la secreción de isoformas bioinactivas de TSH. La insuficiencia suprarrenal, puede estar asociada con las elevaciones de TSH que se revierten con el reemplazo de glucocorticoides. Los anticuerpos heterofílicos o interferentes, incluidos los anticuerpos antianimales humanos, el factor reumatoide y los anticuerpos anti-TSH autoinmunes pueden causar valores de TSH séricos falsamente elevados. Los pacientes con mutaciones en el receptor de T3 tienen una TSH normal o elevada, pero las T4 y T3 libres de suero son elevadas (Ross, 2015).

2.1.3.8 Tratamiento

El tratamiento con Levotiroxina (LT4) se ha considerado eficaz tanto por sus características farmacocinéticas (perfil favorable de efectos secundarios, facilidad de administración, buena absorción intestinal, vida media sérica prolongada), efecto sobre los síntomas del hipotiroidismo, experiencia a largo plazo de sus beneficios y bajo costo. Sin embargo existe un grupo de pacientes en los que la monoterapia no es efectiva para restablecer una salud óptima (Jonklaas et al., 2014). En ellos son las terapias tiroideas alternativas incluyendo Liotironina (L-T3) y extractos tiroideos, se usan en combinación con L-T4 (Okosieme et al., 2016).

El fundamento para el uso terapéutico de LT4 se basa en la conversión periférica de la pro-hormona administrada exógenamente (T4) en su metabolito activoT3, gracias a la acción de dos enzimas, las deiodinasas tipo 1 (D1) y tipo 2 (D2); la deiodinasa tipo 3 (D3) participa en el aclaramiento tanto de la T4 como de la T3 sérica (Jonklaas et al., 2014). La absorción gastrointestinal de LT4 se produce alrededor del 70% -80% en adultos sanos en ayunas; se absorbe de mejor manera en un pH ácido, por ellos debe retrasarse la ingestión de alimentos por 60 minutos y un periodo de ayunas de al menos 3 horas. Según Latin American Thyroid Society esta sería una limitante debido a los hábitos alimentarios en América Latina (Brenta et al., 2013).

La vida media prolongada (aproximadamente 7 días) permite una dosificación de una vez al día manteniendo niveles séricos estables tanto de T4 y T3; estos niveles se alcanzan en seis semanas (aproximadamente cinco vidas medias) después de la iniciación de la terapia (Jonklaas et al., 2014). Luego el intervalo de seguimiento puede aumentarse a 6 meses y posteriormente anualmente.

La dosis diaria inicial recomendada para el hipotiroidismo manifiesto en pacientes < 60 años es de 1,6-1,8 µg/kg de peso corporal ideal. En el caso de hipotiroidismo subclínico, se ha sugerido una dosis menor (1,1-1,2 µg/kg) (Brenta et al., 2013). En pacientes

mayores de 60 años y en aquellos con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca, se debe iniciar la terapia con dosis más bajas de LT4 (12,5-25 µg/día), debido a que esta puede incrementar el consumo de oxígeno e inducir isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria subyacente (Garber & Cobin, 2012).

En pacientes con cáncer de sometidos a una tiroidectomía, con o sin tratamiento adicional con yodo radiactivo (I-131), deben tomar T4 no solo para el tratamiento del hipotiroidismo sino también para prevenir la recurrencia del cáncer de tiroides, a dosis de supresión de TSH ("Treatment of primary hypothyroidism in adults - UpToDate," 2018). Alrededor de un 30% de hipotiroideos persisten con sintomatología a pesar de la medicación, tras descartar mal cumplimiento e ingestión incorrecta; se debe evaluar una probable interacción con alimentos (café expreso, proteína de soja, fibra dietética) y drogas; así como síndromes de malabsorción (Brenta et al., 2013).

2.1.3.9 Hipotiroidismo y Embarazo

La prevalencia de TSH elevada en mujeres embarazadas es de aproximadamente 2,5%, con un 0,3-0,5% de hipotiroidismo manifiesto; esto denota importancia en la asociación de hipotiroidismo con riesgos obstétricos y neonatales. A partir de las 4-6 semanas de gestación, existe una necesidad creciente de LT4 que continúa aumentando hasta las 16-20 semanas de embarazo, cuando se torna estable hasta el parto (Brenta et al., 2013).

Existen diferencias tanto en los rangos de referencia para las mujeres embarazadas, así como en los objetivos terapéuticos en cada trimestre, se han establecido entonces los valores de referencia límite superiores de TSH de 2,5 mU/L para el primer trimestre y de 2,6-3,0 para el segundo y tercer trimestre en ausencia de anticuerpos anti tiroideos; según la ATA los valores de referencia son < 3 mU/L para el segundo trimestre y <3.5 para el tercer trimestre, la suma en la medición de los niveles de T4 libre pueden ayudar a diagnosticar hipotiroidismo subclínico o manifiesto (Brenta et al., 2013).

La Sociedad Latinoamericana de Tiroides recomienda la terapia con LT4 para tratar mujeres eutiroideas embarazadas con ATPO positivos, ya que se ha demostrado que a través de esta estrategia se disminuye la frecuencia de nacimientos pre término en forma significativa en un 72% (riesgo relativo (RR) 0,28; IC 95% 0,10-0,80). En mujeres con hipotiroidismo previo al embarazo, se debe incrementar un 30% la dosis habitual. Los valores de TSH séricas en la madre deberían ser monitorizados cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo y al menos una vez entre la semana 26 y 32 de gestación (Garber & Cobin, 2012) (Lazarus et al., 2014).

2.1.4 RELACIÓN ENTRE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON DISFUNCION TIROIDEA

LES es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria crónica con implicación en prácticamente todos los órganos de la economía humana. Con un curso clínico variable y puede estar caracterizado por períodos de remisiones con exacerbaciones agudas (Gladman DD, Pisetsky DS, n.d.)

Al considerar la disregulación del sistema inmunológico y la capacidad de afectación multisistémica de LES, la glándula tiroides puede presentar diversas afecciones tanto funcionales como estructurales en las que destaca ETAI, pudiendo identificarse además hipotiroidismo central, síndrome enfermo eutiroideo, nódulos tiroideos, hipertiroidismo, hipotiroidismo clínico o subclínico (Dong, Jia, Hong, Chen, & Mo, 2014).

Debido a la mejora de la detección de la enfermedad leve, la incidencia del LES casi se ha triplicado en los últimos 40 años. Las tasas de incidencia estimadas son de 1 a 25 por 100.000 en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia. Las mujeres, en particular de 20 y 30 años, se ven afectadas con mayor frecuencia que los hombres (Ando & Davies, 2003).

Un aspecto importante de la morbilidad en LES es el daño orgánico, la mayoría de los trabajos coinciden en que la enfermedad tiroidea parece ser más frecuente en los pacientes con LES que en la población general (Lin, Chang, Fu, Lin, & Lin, 2015).

Adicional a la prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo en los pacientes con LES, también se ha constatado una correlación positiva con la gravedad de la enfermedad. De esta manera análisis de diversos estudios han demostrado una prevalencia de hipotiroidismo manifiesto (14%) e hipotiroidismo subclínico (12%) entre los pacientes con LES (Kumar et al., 2012).

El estudio de la función tiroidea en pacientes con LES se enfrenta a algunos factores de interferencia, como el estado de actividad del lupus, la edad de los pacientes y el uso de inmunosupresores. Las condiciones sistémicas agudas y crónicas se asocian con una disminución significativa de la concentración sérica de triyodotironina total (T3) y triyodotironina libre (fT3) (Kumar et al., 2012).

Esta condición, conocida como "síndrome de T3 baja", "síndrome de eutiroideo enfermo" o "síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS, por sus siglas en inglés Non Thyroidall Illness Syndrome)", se ha descrito en pacientes con diversas condiciones médicas (pacientes críticos, incluso en LES) y quirúrgicas, así como después de la ingestión de fármacos (amiodarona, corticosteroides y propranolol) (Kumar et al., 2012).

Los fármacos y factores como la insuficiencia renal y enfermedad hepática, pueden tener un impacto sobre la función tiroidea en forma de Síndrome eutiroideo enfermo en pacientes con LES; además en este grupo de pacientes se ha constatado una mayor gradación de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), lo que demuestra una mayor actividad de la enfermedad (Kumar et al., 2012).

Una gran variedad de síntomas y signos son manifestaciones posibles que podrían ser descritas como disfunción tiroidea o podrían estar relacionadas exclusivamente con el lupus. De la gama de sintomatología descrita en un paciente con LES, son las manifestaciones reumáticas las que se encuentran con frecuencia en la enfermedad tiroidea, lo que sugiere el posible papel del desequilibrio autoinmune subyacente. De esta manera la presencia de síntomas no específicos de actividad en un paciente con LES a pesar de una menor actividad de la enfermedad puede ser un indicador clínico de un trastorno subyacente de la tiroides que requiere una evaluación bioquímica y tratamiento, en lugar del incremento de inmunosupresión frente a una mayor pseudo actividad de LES (Kumar et al., 2012).

En áreas de suficiencia de yodo, la causa más común de hipotiroidismo es la tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto). Se ha estimado que las ETAI son 5-10 veces más frecuentes en mujeres que en hombres, y aumenta en frecuencia con la edad, y es más común en personas con otras enfermedades autoinmunes y sus familiares (Garber & Cobin, 2012).

Para el desarrollo de SPA es imprescindible la susceptibilidad genética previa, en el cual la supresión de las células autorreactivas se altera, aunque también se ha planteado la aparición de nuevos antígenos, por ello la coexistencia de otras entidades que comparten esta etiopatogenia es como diabetes tipo 1, anemia perniciosa, insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), miastenia gravis, enfermedad celíaca, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, y raramente linfoma tiroideo. Así se han establecido cuatro síndromes poliglandulares autoinmunes (Garber & Cobin, 2012).

Tabla 4. Síndromes Poli glandulares Autoinmunes.

	SPA 1	SPA 2	SPA 3				SPA 4
Componente principal	Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Candidiasis mucocutánea	Enfermedad de Addison Enfermedad tiroidea autoinmune Diabetes mellitus autoinmunitaria	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria				Combinaciones no incluidas en grupos previos
Componentes menores	Hipogonadismo Alopecia Queratitis Hepatitis autoinmune Vitíligo DM1 Tiroiditis crónica Malabsorción Anemia perniciosa Gastritis atrófica Enfermedad celíaca Adenohipofisitis Síndrome de Sjôgren	Vitíligo Gastritis atrófica Hepatitis autoinmune Anemia perniciosa Hipogonadismo Alopecia Miastenia gravis	SPA 3A Otras enfermedades endocrinas	SPA 3B Enfermedad hepática o gastrointestinal autoinmune	SPA 3C Enfermedad neuromuscular o de la piel autoinmune	SPA 3D Enfermedades del colágeno, enfermedades vasculares o hematológicas autoinmunes.	Hipogonadimso Vitíligo Alopecia Gastritis atrófica Anemia perniciosa Hepatitis crónica Hipofisitis DM1 Enfermedad celíaca
Edad de inicio	Infancia	Adolescente, adultos	Adultos				Adultos
Prevalencia por sexo	F>M	F>M	F>M				F>M
Genética	Monogénica (AIRE)	Poligénica	Desconocido				Desconocido
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Mal definida, al parecer dominante				Mal definida
Distrofia ectodérmica	Presente	Ausente	Ausente				Ausente

Fuente: Revista Médica Hospital General de México, 2013.
Elaborado por: Morocho, F (2018).

2.1.4 BASES INMUNOLÓGICAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Él LES es una entidad de base inmunológica cuyo prevalencia predominante se describe en mujeres en edad reproductiva. Se sabe que se producen diversos autoanticuerpos (ADN bicatenario, ribonucleoproteínas – RNP- y Smith – Sm) que afectarán a varios antígenos nucleares, y que desencadenan un proceso inflamatorio en los órganos en los que se depositan ("Inmunodeficiencia y autoinmunidad_ lecciones del lupus eritematoso sistémico," n.d).

Al momento se desconoce el mecanismo patogénico de esta patología, sin embargo actualmente se describe una contribución de factores ambientales y genética al desarrollo de la enfermedad. Se han descrito así polimorfismos genéticos, polimorfismos de un solo nucleótido, deficiencias génicas, duplicaciones y la expresión

aberrante de las variantes de adhesión (“Inmunodeficiencia y autoinmunidad_ lecciones del lupus eritematoso sistémico,” n.d).

2.1.5 ASOCIACION ENTRE ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La Enfermedad Tiroidea Autoinmune se asocia con varios trastornos autoinmunes sean sistémicos o con afectación de un órgano específico (endocrino o no) conlleva al desarrollo de los síndromes poli glandulares autoinmunes.

Al centrarnos en nuestro tema de investigación, las anormalidades de la función tiroidea y la presencia de autoanticuerpos antitiroideos se han descrito con frecuencia en pacientes con enfermedades reumatologícas sistémicas autoinmunes. Esto podría explicarse por la susceptibilidad genética común que comparten estas entidades, por ejemplo se ha identificado la participación del Antígeno leucocitario Humano (HLA) con haplotipos HLA-B8 y DR3 tanto en la enfermedad tiroidea y en el Síndrome de Sjögren Primario (Antonelli, Ferrari, Corrado, Di Domenicantonio, & Fallahi, 2015).

Al hablar de la correlación con LES, la influencia genética toma relevancia al identificar en ambas patologías la susceptibilidad del gen en 5q14.3-q15 (locus principal de susceptibilidad para LES). Finalmente también se ha estudiado la asociación genética con Esclerodermia, demostrándose que los pacientes con anti-TPO tenían una mayor frecuencia de presentación del alelo HLA-DR15 (Antonelli et al., 2015).

La ETAI se caracteriza patológicamente por infiltración de la tiroides con linfocitos T sensibilizados y serológicamente por auto anticuerpos circulantes de la tiroides. La autoinmunidad a la glándula tiroides parece ser un defecto heredado en la vigilancia inmunológica, lo que lleva a una regulación anormal de la respuesta inmune o la alteración en la presentación de antígenos a la tiroides (Garber & Cobin, 2012).

En la ETAI pueden reconocerse diversas entidades claramente diferentes desde pacientes con eutiroidismo (con marcadores séricos positivos para ETAI) hasta personas portadoras de Enfermedad Tiroidea clínicamente reconocible (hipotiroidismo o hipertiroidismo) (Franco et al., 2015)(Enfermedad & Autoinmune, n.d).

Para el diagnóstico de ETAI es necesaria la determinación de títulos elevados de anticuerpos anti tiroideos (anticuerpos anti-tiroglobulina, anticuerpos antimicrosomales / anti-peroxidasa tiroidea (ATPO) y anticuerpos contra el receptor de TSH) (Hordon, 2013). Los auto anticuerpos contra tiroglobulina y tiroperoxidasa están presentes en la mayoría de pacientes con ETAI clínica y en 30-50% de los pacientes clínicamente eutiroideos (Ban et al., 2008).

Estos anticuerpos son más comunes en las mujeres que en los hombres y aumentan con la edad. La presencia de títulos elevados de ATPO en pacientes con hipotiroidismo subclínico ayuda a predecir la progresión al hipotiroidismo manifiesto, con una incidencia de 4.3% al año vs. 2.6% al año sin títulos elevados de ATPO (Garber & Cobin, 2012).

Las anormalidades inmunológicas, especialmente la producción de auto anticuerpos, son características destacadas de esta enfermedad. Numerosos auto anticuerpos se han reportado en los pacientes con LES (Enfermedad & Autoinmune, n.d.). Las enfermedades autoinmunes (EA) exhiben diversas manifestaciones clínicas. Sin embargo, existe una fuerte evidencia de mecanismos inmunogenéticos comunes (Anoop, Geetha, Jyothi, Rekha, & Shobha, 2017).

La forma más común de disfunción tiroidea tiene una etiología autoinmune. Es habitual encontrar un aumento de la frecuencia de otros trastornos autoinmunes en esta población como Diabetes tipo 1, Anemia perniciosa, Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), miastenia gravis, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y linfoma tiroideo (Garber & Cobin, 2012).

La coexistencia en las enfermedades autoinmunes de características clínicas, mecanismos fisiopatológicos y factores genéticos comunes, constituyen una evidencia de que estas tienen un origen común, que se ha denominado tautología autoinmune (Bakr et al., 2014).

Anaya estableció el término poli autoinmunidad, en el que hallazgos fisiopatológicos similares, y pleiotropismo de genes de enfermedades no específicas proporcionan evidencia de la base común de la enfermedad autoinmune. La presencia de más de una entidad en un solo paciente se llama poli autoinmunidad, por otro lado la aparición de tres o más enfermedades autoinmunes (EA) se define como síndromes autoinmunes. Estudios recientes de asociación del genoma han implicado cierto loci de genes en múltiples enfermedades autoinmunes diferentes, incluyendo LES (Watad et al., 2016).

Recientemente se encontró que la activación de mutaciones en STAT3 contribuyeron a muchas condiciones autoinmunes tales como DM1, trastorno de la tiroides autoinmune, artritis juvenil autoinmune, eczema, entre otros. Llama la atención que la inactivación de mutaciones en STAT3 conduce a muchos síndromes de deficiencia inmunológica. Estudios han sugerido incluso genes que pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de la tiroides y LES específicamente (Flanagan et al., 2015).

Un estudio examinó el polimorfismo R620W del gen PTPN22 (alelo T), que codifica para una proteína en las células T, y descubrió que los individuos con esta mutación eran más propensos a desarrollar LES concurrente y enfermedad de la tiroides, pero no LES solamente. Por lo tanto, el alelo T puede ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedades autoinmunes concurrentes (Hamza, Awwad, Temsah, & Hamed, 2013). Entonces queda demostrado que los individuos con una coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune y LES pueden enriquecerse por factores genéticos que predisponen a enfermedades autoinmunes (Watad et al., 2016).

Estos estudios ayudan a explicar por qué al menos parte de poliautoinmunidad tiene un componente genético. Otros estudios han demostrado que la prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos, tales como anticuerpos TgAb y ATPO, se informó ser mayor en los pacientes con LES. Algunos otros indicaron que la prevalencia de anticuerpos de tiroides alcanzaron niveles altos que van desde 21% a 51% en pacientes con LES (Watad et al., 2016).

Muchos estudios han establecido la importancia de una susceptibilidad genética común (HLA, entre otras causas) en pacientes con ETAI y autoinmunidad sistémica. Incluso factores ambientales podrían estar implicados en la asociación de estas patologías autoinmunes. Entre estos elementos extrínsecos destacan los agentes infecciosos (Epstein – Barr y Citomegalovirus) y tabaquismo (Fallahi et al., 2016).

La expresión de CXCL10 en el suero o tejido se incrementa en enfermedades autoinmunes órgano específica, como la Tiroiditis autoinmune, la enfermedad de Graves, Diabetes tipo 1 y / o trastornos reumatológicos sistémicos (como Artritis Reumatoidea, LES, Esclerosis sistémica, Crioglobulinemia mixta), destacando la importancia de la disfunción inmunológica en la patogénesis común en estos trastornos, caracterizada por una mayor prevalencia de respuesta autoinmune tipo Th1. De esto deriva que los pacientes con trastornos autoinmunes sistémicos deben tener un seguimiento periódico de enfermedad tiroidea (Fallahi et al., 2016).

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÈTODOS

3.1.1 JUSTIFICACIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una patología multisistémica de etiología autoinmune, que coexiste con otras entidades que comporten el mismo mecanismo fisiopatológico; y con la posibilidad de afectación tanto a nivel sistémico, y órgano específico, con respecto a lo último la ETAI es la enfermedad que con frecuencia se presenta en pacientes afectos de LES (Franco et al., 2015).

Se ha reportado la superposición de anticuerpos de enfermedades reumatológicas de naturaleza autoinmune y anticuerpos anti tiroideos (presentes en ETAI) (Fallahi et al., 2016). En áreas yodo suficientes como nuestro entorno, la etiología autoinmune se constituye la principal causa de hipotiroidismo.

El presente estudio demostró alta prevalencia de hipotiroidismo y ETAI en personas con LES en una unidad de salud de referencia nacional. No existen estudios similares publicados en nuestro país, sin embargo ha sido demostrado en estudios internacionales. Estos resultados apoyan la necesidad de detección de ETAI y trastornos funcionales tiroideos (en particular hipotiroidismo) durante la atención a pacientes con LES, lo que conllevaría a tratamiento oportuno, mejor calidad de vida y disminución de morbilidad.

3.1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El incremento en la prevalencia de LES y la mayor presentación en mujeres en edad

reproductiva, conlleva a la preocupación de un diagnóstico y manejo oportuno, así como la determinación de la coexistencia con otras enfermedades autoinmunes; entre las que destaca la patología tiroidea, ya que esta asociación incrementará la morbilidad en este grupo de pacientes generando innegablemente un efecto negativo sobre su bienestar.

Acorde a datos en la literatura médica la presentación de disfunción tiroidea se incrementa en aproximadamente 3 veces en los pacientes con LES, lo que deriva en un empeoramiento de su sintomatología, principalmente la que compromete el sistema osteomuscular, pudiendo adjudicarse esta exacerbación a una probable reactivación de LES o refractariedad al manejo farmacológico, ocasionando la administración de tratamientos erráticos para el control de estas manifestaciones.

De lo expuesto se concluye que en la evaluación de un paciente lúpico es conveniente solicitar estudios funcionales e inmunitarios tiroideos, sobre todo si se presenta agravamiento del cuadro. Siendo imprescindible establecer una epidemiología local en torno a esta problemática, que establezca la necesidad futura de evaluación y manejo oportuna de esta asociación.

3.1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de Hipotiroidismo y Enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes con LES, que acudieron al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde Abril a Junio 2018?

3.1.4 OBJETIVOS DEL PROYECTO

a) OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de hipotiroidismo y Enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

b) OBJETIVOS ESPECÌFICOS

- Establecer la prevalencia de hipotiroidismo subclínico o manifiesto en pacientes con LES.

- Precisar la positividad de Anticuerpos Antiperoxidasa (ATPO) como determinante de Enfermedad Tiroidea autoinmune (ETAI) en el grupo de estudio.

- Evaluar la coexistencia de Hipotiroidismo y Enfermedad Tiroidea autoinmune (ETAI).

- Identificar otras alteraciones funcionales de la glándula Tiroides (hiperfunción).

- Especificar la asociación de riesgo entre ETAI con tabaquismo.

- Estimar el momento de presentación de disfunción tiroidea en relación al curso de LES.

3.2 METODOLOGÍA

3.2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 5. Operacionalización de Variables.

Género	***Condición orgánica que define al sujeto. Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.***	***Sexo***	***1= Masculino*** ***2= Femenino***	***Cualitativa*** ***Nominal*** Dicotómica	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Edad	***La edad está referida al tiempo de existencia de alguna persona, o cualquier otro ser animado o inanimado, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad.***	***Años***	***16 – 26*** ***27 - 36*** mayores a 36	***Cualitativa*** ***Categórica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Hipotiroidismo subclínico	***Disfunción tiroidea consistente en nivel de TSH sérica por encima del límite superior de referencia mayor a 4.5 pero inferior a 10mlU/ml) en combinación con una Tiroxina libre normal (fT4).***	***Hormona Estimulante de la Tiroides TSH (>4.5-<10mlU/m)*** Tiroxina Libre fT4 (0.71-1.85 ng/dl)	***1= SI*** 2= NO	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Dicotómica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Hipotiroidismo manifiesto	***Disfunción tiroidea consistente en nivel de TSH sérica por encima del límite***	***Hormona Estimulante de la Tiroides >10mlU/ml***	***1= SI***	***Cualitativa***	***Frecuencia Absoluta***

	>10mlU/ml) y Tiroxina libre normal o (T4) baja.	***Tiroxina Libre fT4 (<0.71 ng/dl)***	2= NO	***Nominal*** ***Dicotómica***	Frecuencia Relativa
Enfermedad Tiroidea Autoinmune	***Es una afección causada por una reacción del sistema inmunitario contra la tiroides.***	Anticuerpo Antiperoxidasa tiroidea (ATPO) 15-60U/ml	***1= Positivo*** 2= Negativo	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Dicotómica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Hipertiroidismo	***Condición de hiperfunción tiroidea generada por el incremento inapropiado en la síntesis y secreción de Hormona Tiroidea.***	***Hormona Estimulante de la Tiroides*** ***<0.27mU/L***	***1= SI*** 2= NO	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Dicotómica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Tiempo de diagnóstico de Disfunción tiroidea		Tiempo establecido en relación al diagnóstico de LES	***1=< 1 AÑO*** 2 = 1-5 AÑOS 3 = >5AÑOS o PRE EXISTENTE 4 = NO APLICA	***Cualitativa*** ***Nominal*** *Categórica*	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa
Tabaquismo	***Adicción compleja con componentes físicos (químicos), psicológicos y sociales. Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas, provocando un deterioro o malestar***	Tabaquismo actual y pasivo	***1= SI*** 2= NO	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Dicotómica***	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa

	clínicamente significativo y que persiste en un plazo de 12 meses.				
Género	***Condición orgánica que define al sujeto. Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.***	***Sexo***	***1= Masculino*** ***2= Femenino***	***Cualitativa*** ***Nominal*** Dicotómica	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Edad	***La edad está referida al tiempo de existencia de alguna persona, o cualquier otro ser animado o inanimado, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad.***	***Años***	***16 – 26*** ***27 - 36*** mayores a 36	***Cualitativa*** ***Categórica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Hipotiroidismo subclínico	***Disfunción tiroidea consistente en nivel de TSH sérica por encima del límite superior de referencia mayor a 4.5 pero inferior a 10mlU/ml) en combinación con una Tiroxina libre***	***Hormona Estimulante de la Tiroides TSH (>4.5-<10mlU/m)*** Tiroxina Libre fT4 (0.71-1.85	***1= SI*** 2= NO	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Dicotómica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia

	normal (fT4).	ng/dl)			Relativa
Hipotiroidismo manifiesto	***Disfunción tiroidea consistente en nivel de TSH sérica por encima del límite >10mlU/ml) y Tiroxina libre normal o (T4) baja.***	***Hormona Estimulante de la Tiroides >10mlU/ml*** ***Tiroxina Libre fT4 (<0.71 ng/dl)***	***1= SI*** 2= NO	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Dicotómica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Enfermedad Tiroidea Autoinmune	***Es una afección causada por una reacción del sistema inmunitario contra la tiroides.***	Anticuerpo Antiperoxidasa tiroidea (ATPO) 15-60U/ml	***1= Positivo*** 2= Negativo	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Dicotómica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Hipertiroidismo	***Condición de hiperfunción tiroidea generada por el incremento inapropiado en la síntesis y secreción de Hormona Tiroidea.***	***Hormona Estimulante de la Tiroides*** ***<0.27mU/L***	***1= SI*** 2= NO	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Dicotómica***	***Frecuencia Absoluta*** Frecuencia Relativa
Tiempo de diagnóstico de Disfunción tiroidea		Tiempo establecido en relación al diagnóstico de LES	***1=< 1 AÑO*** 2 = 1-5 AÑOS 3 = >5AÑOS o PRE EXISTENTE 4 = NO APLICA	***Cualitativa*** ***Nominal*** ***Categórica***	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa

Tabaquismo	***Adicción compleja con componentes físicos (químicos), psicológicos y sociales. Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas, provocando un deterioro o malestar clínicamente significativo y que persiste en un plazo de 12 meses.***	Tabaquismo actual y pasivo	**1= SI** 2= NO	**Cualitativa** **Nominal** **Dicotómica**	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa

Elaborado por: Morocho, F (2018).

3.2.2 MATRIZ DE VARIABLES

A. VARIABLE DEPENDIENTE

Hipotiroidismo y Enfermedad Tiroidea Autoinmune

B. VARIABLE INDEPENDIENTE

Lupus Eritematoso Sistémico

C. VARIABLES INTERVINIENTES

Edad, género, TSH, fT4, anticuerpo antitiroperoxidasa (ATPO)

3.2.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

a) POBLACIÓN

La población estuvo comprendida por todos pacientes con diagnóstico de LES del servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo que acorde a la base de datos del servicio de estadística está constituida por 200 pacientes, adicionalmente que cumplan con los criterios de inclusión establecidos, y que acudan a la consulta externa en lapso de tiempo de abril a junio de 2018.

b) MUESTRA

El número total de pacientes según los registros del archivo de estadística del hospital en mención fue de 200, para lo que se establecieron los siguientes parámetros:

Precisión Propuesta: 0.05 (5%)

Nivel de confianza: 95%

Proporción: 14%

Donde "z" es 1.96 que corresponde a un 95% de nivel de confianza.

Al considerar que el objetivo de nuestro estudio descriptivo fue analizar la proporción de casos de hipofunción tiroidea y ETAI en los pacientes con LES, para el cálculo del tamaño de la muestra "n", los valores de la proporción "p" se tomaron en base a resultados publicados en la Revista Internacional de Reumatología, que establecen una prevalencia del 14.4% (0.144) y 21% (0.21) "p" para Hipotiroidismo y ETAI respectivamente, debiendo aclararse que al estudiar más de una proporción en una misma población se calculará por separado cada una de "n", en este caso se escogió la de menor tamaño debido a la disponibilidad de obtención de reactivos, cabe recalcar que a pesar de lo descrito la muestra fue representativa.

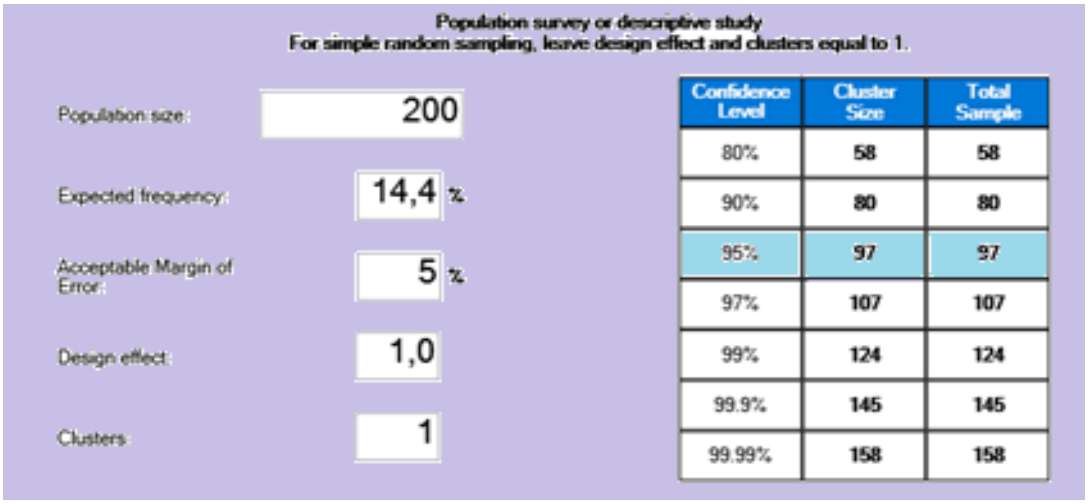
Se utilizó para su obtención la calculadora epidemiológica STATCALC, del software Epi Info.

El valor de precisión (error) asignado "e" fue de 0.05

Entonces:

Si p es 0.144

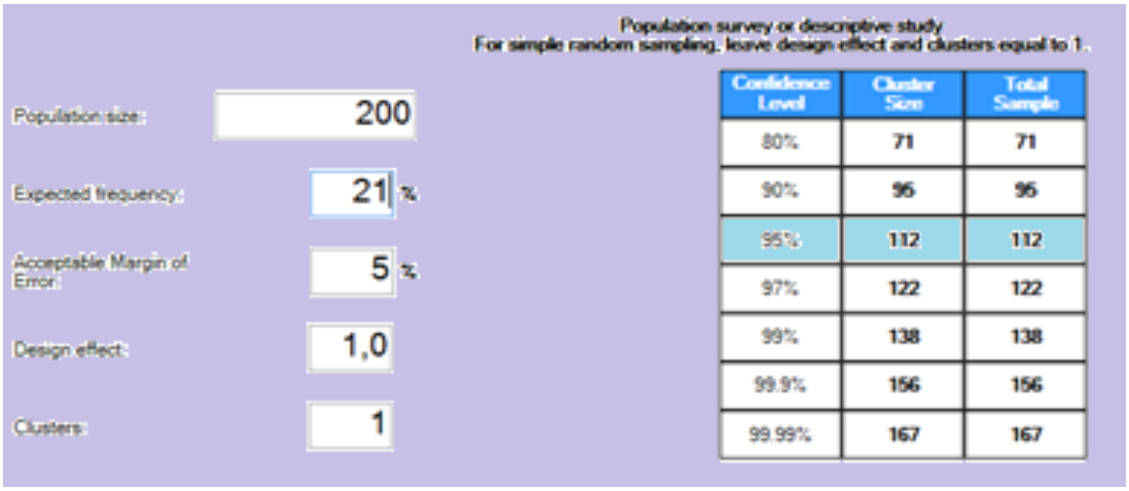
Gráfico 3. Cálculo de la muestra con STATCALC. Prevalencia 14.4%.



Elaborado por: Morocho, F (2018).

Si p es 0.21

Gráfico 4. Cálculo de la muestra con STATCALC. Prevalencia 21%



Elaborado por: Morocho, F (2018).

3.2.4 MÉTODO DE MUESTREO

El método de muestreo a utilizarse será probabilístico, los pacientes registrados han sido escogidos utilizando el método aleatorio simple.

3.2.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1) Género masculino y femenino.

2) Pacientes mayores de 18 años de edad.

3) Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, que hayan cumplido los criterios de SLICC.

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1) Antecedente de extirpación quirúrgica de la glándula Tiroides.

2) Antecedente de uso de factores que generen disfunción tiroidea (por ejemplo Amiodarona, otros fàrmacos).

3) Hipotiroidismo central (antecedente de diagnóstico de patología tumoral o condición de otra índole que afecte el eje hipotálamo hipofisario y genere insuficiente secreción de TSH con la necesidad de tratamiento con levotiroxina).

3.2.6 CONTEXTO

Esta investigación se llevó a cabo en el Hospital Eugenio Espejo, en los pacientes que acudieron al servicio de Medicina Interna de esta institución, captados tanto durante consulta externa, así como en hospitalización.

El Hospital Eugenio Espejo se constituye como una unidad de salud de tercer nivel especializada, con acreditación internacional tipo oro otorgada por la prestigiosa organización Acreditación Canadá International (ACI). Cuenta con 20 especialidades médicas, 15 especialidades quirúrgicas, 7 unidades especiales y 2 servicios generales; se encuentra localizado en la Avenida Gran Colombia y Yaguachi en la ciudad de Quito, Ecuador.

Su visión es ser reconocidos por la ciudadanía como un hospital accesible, que presta una atención de calidad que satisface las necesidades y expectativas de la población bajo principios fundamentales de la salud pública y bioética, utilizando la tecnología y los recursos públicos de forma eficiente y transparente. La misión prestar servicios de salud con calidad y calidez en el ámbito de la asistencia especializada, a través de su cartera de servicios, cumpliendo con la responsabilidad de promoción, prevención, recuperación, rehabilitación de la salud integral, docencia e investigación con-forme a las políticas del Ministerio de Salud Pública y el trabajo de red, en el marco de la justicia y equidad social.

3.2.7 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación se enmarca en el diseño no experimental transaccional correlacional, permitiendo la descripción de la asociación entre disfunción tiroidea y LES; así como con Enfermedad Tiroidea Autoinmune en un tiempo específico y determinado; por otro lado evalúa frecuencia de presentación de estas variables de forma aislada en el grupo estudiado.

3.2.8 TIPO DE ESTUDIO:

El presente se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, a través del cual se especifican las propiedades, características y los perfiles de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, sometidos al estudio. Lo que nos permitió la medición y recolección información de manera independiente acerca de la disfunción tiroidea y Enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con LES ("Capítulo 5 Sampieri - Metodología de la Investigación," n.d.).

3.2.9 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Tras verificar que todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, se llenó una ficha médica informativa durante la consulta externa y hospitalización. Anexo 1.

Se revisaron los resultados de laboratorio en el sistema computarizado SIEXLAB del hospital Eugenio Espejo.

Es meritorio destacar algunos aspectos en relación al procedimiento de toma para la determinación de hormonas tiroideas, misma que se efectúa en horas de la mañana y consiste en la extracción de sangre venosa, generalmente de la parte interior del codo o del dorso de la mano. Tras la asepsia en el sitio de punción se limpia, se coloca un torniquete 8cm por encima del pliegue del codo con el fin de aplicar presión en el área y hacer que la vena se replete de sangre. Luego, se introduce suavemente una aguja en la vena y recoge la sangre en un tubo de tapa roja debidamente rotulado (3ml). La banda elástica se retira del brazo. Una vez que se ha recogido la muestra de sangre, se retira la aguja y se cubre el sitio de punción para asegurar hemostasia, finalmente se elimina la aguja utilizada en desechos corto punzante y el material contaminado en los infecciosos.

Para el procesamiento de muestras en el hospital Eugenio Espejo se usan equipos debidamente calibrados (COBAS e601 y Alegría Orgentec) a través de técnicas de electro quimioluminiscencia y microelisa para la determinación de los valores de TSH Y fT4; así como de anticuerpo antitiroperoxidasa respectivamente.

3.2.10 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Tras la recolección de la información, el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS V23.

3.2.10.1 Análisis Univarial

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas empleándose tablas de frecuencia, y se representaron a través de gráficos de sectores y de barras.

3.2.10.2 Análisis bivarial

En el análisis bivariado para comparar las proporciones de variables categóricas se utilizaron tablas de contingencia (tablas de 2x2); se empleó el Riesgo Relativo (RR) como medida de asociación, así como también se estableció el intervalo de confianza (IC). El valor de P denotó importancia como medida de significación, finalmente para la interpretación estadística de la significancia se utilizó la prueba Chi - cuadrado.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

El análisis se efectuó en 97 pacientes en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Se utilizó estadística descriptiva usando porcentajes y proporciones. Las asociaciones y diferencias en la distribución se calcularon mediante chi cuadrado. Para el nivel de significación se fijó un valor $p < 0,05$ y los análisis se llevaron a cabo en el programa estadístico SPSS 23.

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

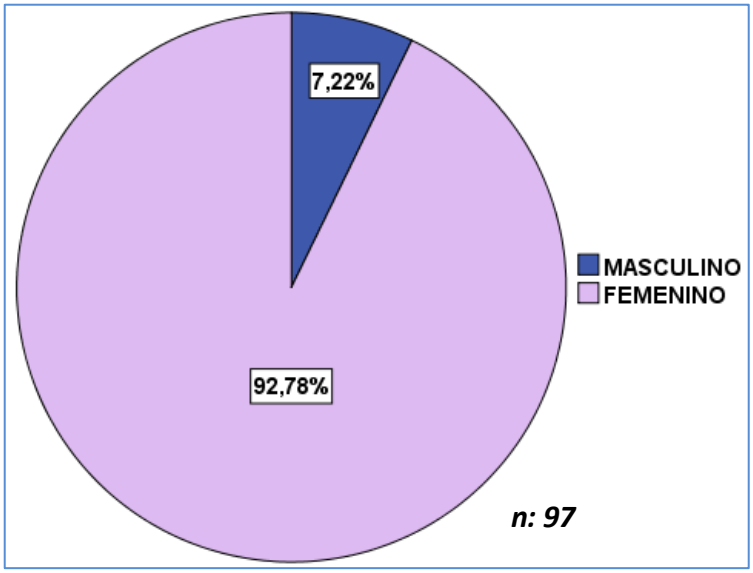
Se determinó que el 92.8% de la muestra, pertenece al género femenino, con una relación mujer/hombre 13:1. El grupo etario predominante fue el correspondiente al rango 27 a 36 años con una frecuencia relativa de 61%, con un valor de media y mediana en 28, la mínima edad identificada fue 16 años y la máxima 41 años.

Tabla 6. Pacientes con LES según sexo y edad.

VARIABLE		**Frecuencia**	**Porcentaje %**
SEXO	Masculino	7	7.2
	Femenino	90	92.8
EDAD	16 – 26	27	27.8
	27 – 36	59	60.8
	Mayor de 36	11	11.3

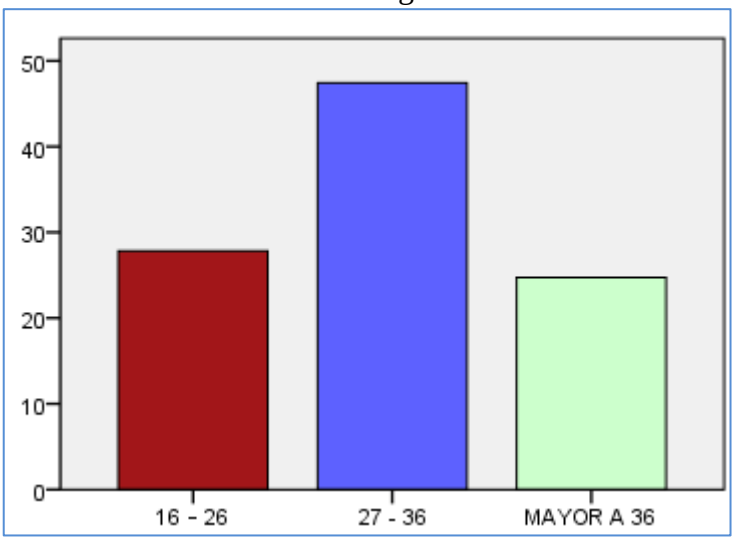
Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 3. Paciente con LES según género.



Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 4. Paciente con LES según edad.

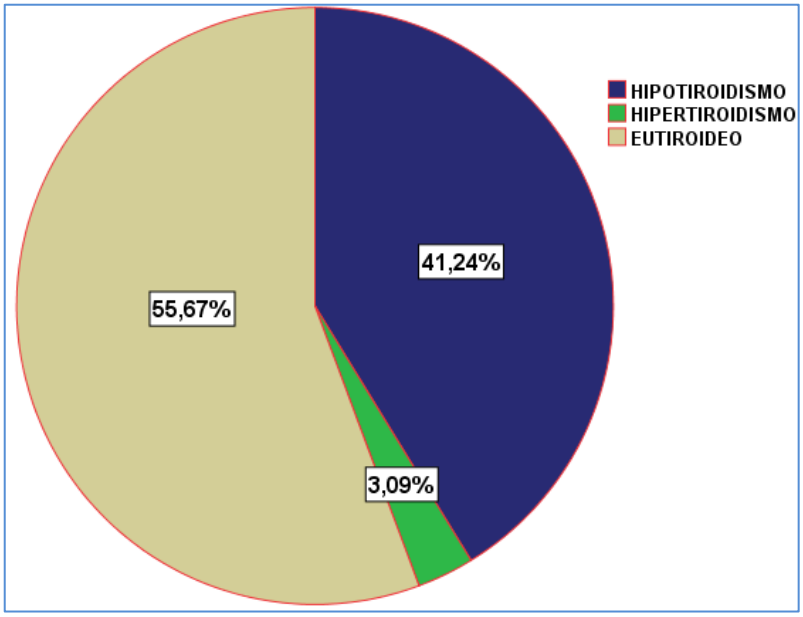


Elaborado por: Morocho, F (2018).

4.1.2 LES Y DISFUNCIÓN TIROIDEA

Al evaluar en conjunto los trastornos funcionales de la glándula tiroides, se observa que los casos de pacientes con LES afectos corresponden al 44.33%; en este grupo se incluyen tanto al hipotiroidismo subclínico y manifiesto, así como también el hipertiroidismo.

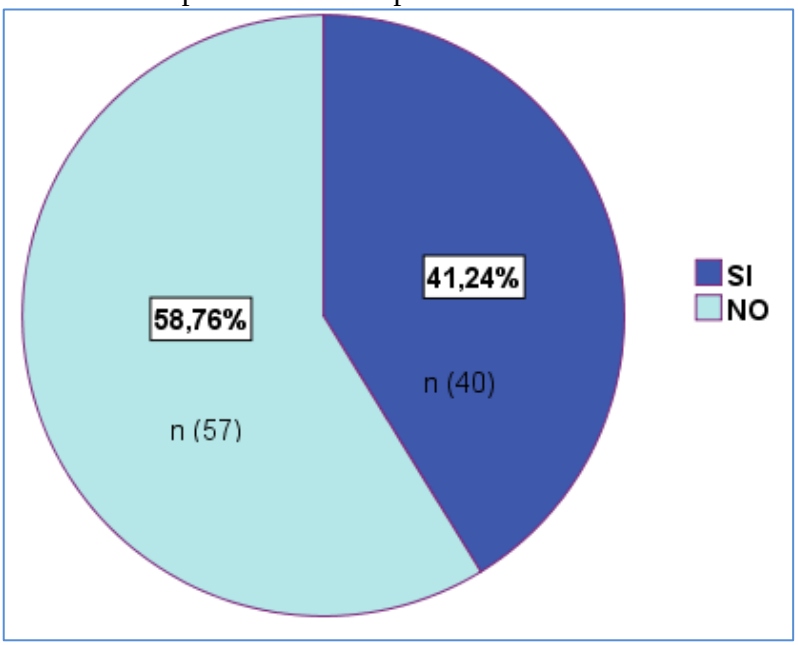
Gráfico 5. Trastornos funcionales en pacientes con LES.



Elaborado por: Morocho, F (2018).

La prevalencia de los trastornos de hipofunción tiroidea se verificó en el 41% de los pacientes con LES. El hipotiroidismo subclínico se presentó en el 23.4%, mientras que el hipotiroidismo manifiesto se encontró en el 19.1%. Además 3.1% de los individuos objeto de estudio presentaron hipertiroidismo.

Gráfico 6. Hipotiroidismo en pacientes con LES



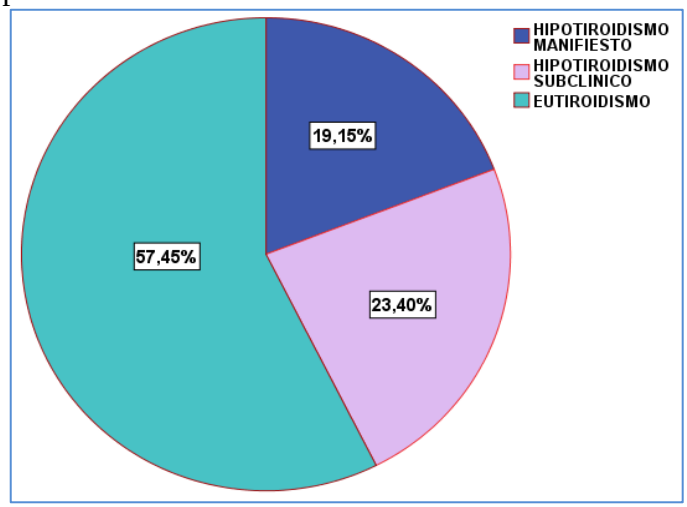
Elaborado por: Morocho, F (2018).

Tabla 7. Hipotiroidismo subclínico y manifiesto en pacientes con LES.

HIPOTIROIDISMO	Frecuencia	Porcentaje
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	22	23.4
HIPOTIROIDISMO MANIFIESTO	18	19.1
EUTIROIDISMO	54	57.4
Total	94	100

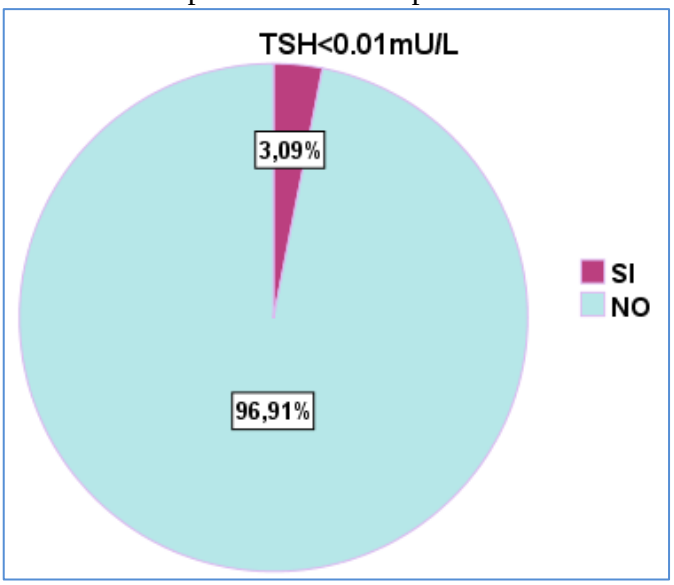
Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 7. Hipotiroidismo subclínico y manifiesto en pacientes con LES.



Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 8. Hipertiroidismo en pacientes con LES.



Elaborado por: Morocho, F (2018).

Al evaluar la presentación de trastornos funcionales tiroideos con respecto al género se observa una marcada predominancia en las mujeres, así tenemos una distribución global del 93% en el género femenino.

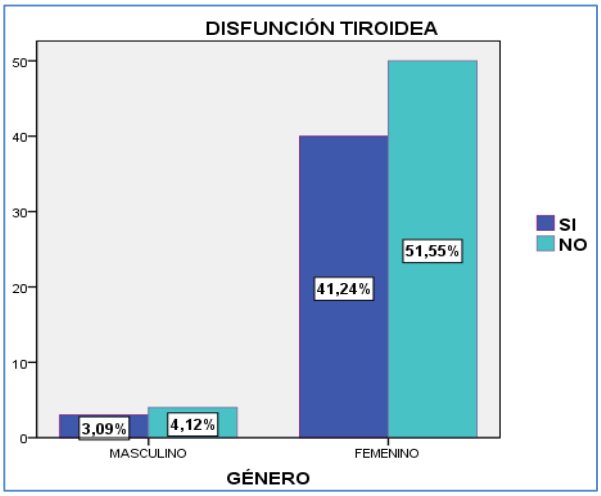
Para la evaluación de hipotiroidismo se han excluido del total a los que cursan con hipertiroidismo, así el 42.6% presentan hipofunción, con una afectación importante de las mujeres en el 92.5%

Tabla 8. Distribución de la disfunción tiroidea de acuerdo al género de los pacientes con LES.

			DISFUNCION TIROIDEA		
			SI	NO	Total
GÉNERO	MASCULINO	FRECUENCIA ABSOLUTA	3	4	7
		FRECUENCIA RELATIVA	42,9%	57,1%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	7,0%	7,4%	7,2%
	FEMENINO	FRECUENCIA ABSOLUTA	40	50	90
		FRECUENCIA RELATIVA	44,4%	55,6%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	93,0%	92,6%	92,8%
Total		FRECUENCIA ABSOLUTA	43	54	97
		FRECUENCIA RELATIVA	44,3%	55,7%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	100,0%	100,0%	100,0%
p = 0.007					

Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 9. Distribución de la disfunción tiroidea de acuerdo al género de los pacientes con LES.



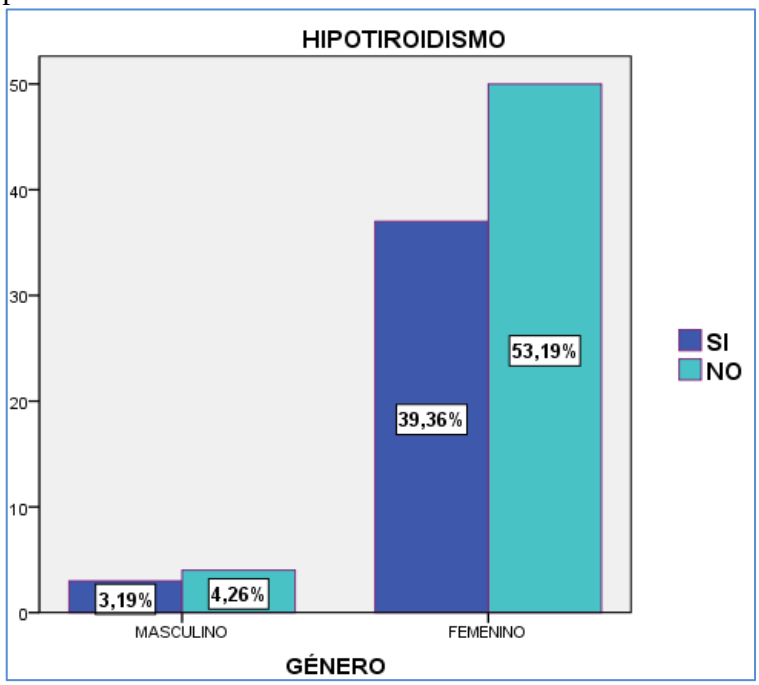
Elaborado por: Morocho, F (2018).

Tabla 9. Distribución de hipotiroidismo de acuerdo al género de los pacientes con LES.

			HIPOTIROIDISMO		
			SI	NO	Total
GÉNERO	MASCULINO	FRECUENCIA ABSOLUTA	3	4	7
		FRECUENCIA RELATIVA	42,9%	57,1%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	7,5%	7,4%	7,4%
	FEMENINO	FRECUENCIA ABSOLUTA	37	50	87
		FRECUENCIA RELATIVA	42,5%	57,5%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	92,5%	92,6%	92,6%
Total		FRECUENCIA ABSOLUTA	40	54	94
		FRECUENCIA RELATIVA	42,6%	57,4%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	100,0%	100,0%	100,0%
p = 0.0001					

Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 10. Distribución de hipotiroidismo de acuerdo al género de los pacientes con LES.

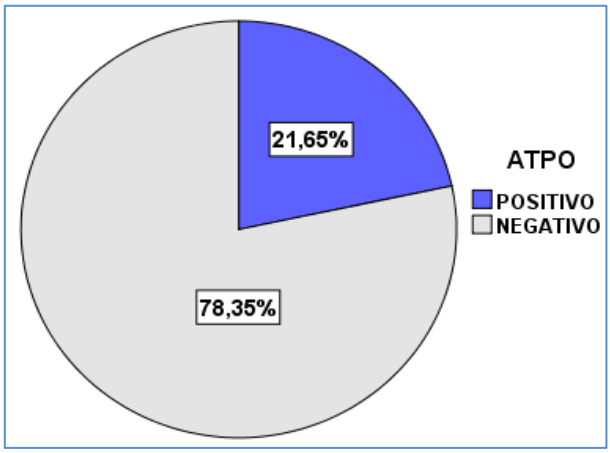


Elaborado por: Morocho, F (2018).

4.1.3 ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES CON LES.

La identificación de ATPO positivos como determinantes de ETAI ocurrió en el 21.6% de la población estudiada. Se demostró que dentro del grupo de personas con ATPO positivos, el 80% presentó hipotiroidismo. Además esta relación es estadísticamente significativa ($p<0,05$).

Gráfico 11. Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con LES.



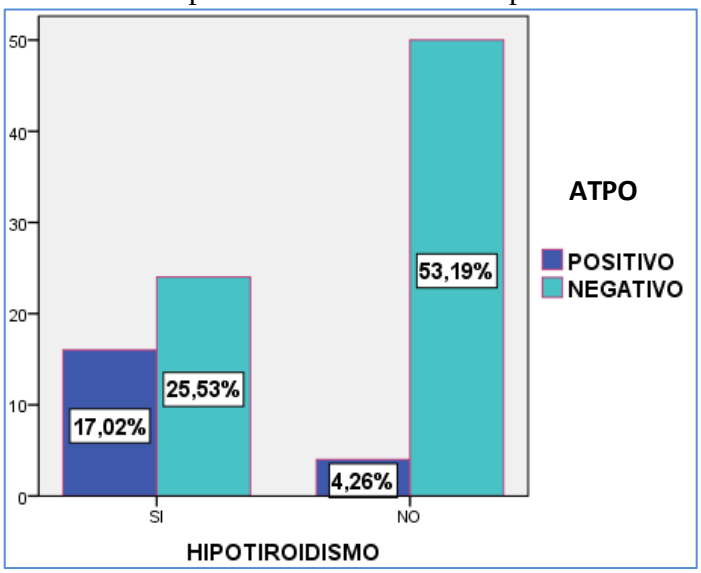
Elaborado por: Morocho, F (2018).

Tabla 10. Hipotiroidismo con ATPO positivos en LES.

			HIPOTIROIDISMO		
			SI	NO	Total
ATPO 15-60U/ml	POSITIVO	FRECUENCIA ABSOLUTA	16	4	20
		FRECUENCIA RELATIVA	80,0%	20,0%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	17,0%	4,3%	21,3%
	NEGATIVO	FRECUENCIA ABSOLUTA	24	50	74
		FRECUENCIA RELATIVA	32,4%	67,6%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	25,5%	53,2%	78,7%
Total		FRECUENCIA ABSOLUTA	40	54	94
		FRECUENCIA RELATIVA	42,6%	57,4%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	42,6%	57,4%	100,0%
p = 0.0001					

Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 12. Hipotiroidismo con ATPO positivos en LES.



Elaborado por: Morocho, F (2018).

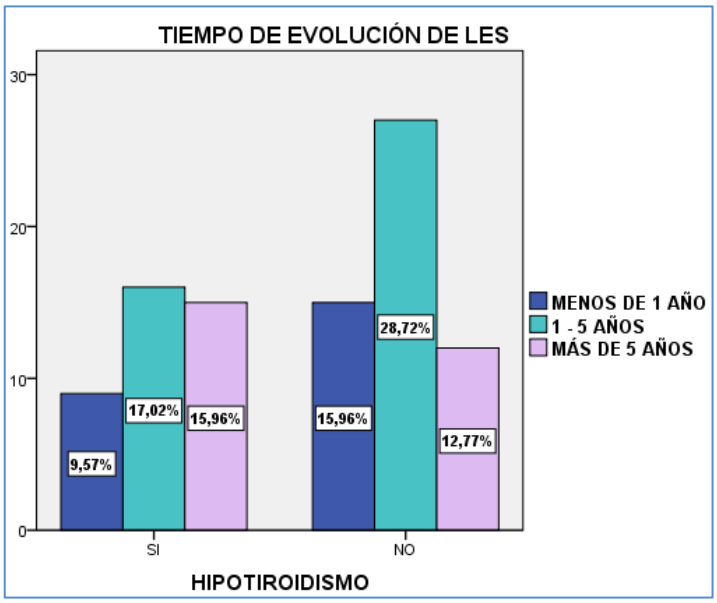
En las representaciones posteriores se observó que a partir del primero al quinto año de diagnóstico de LES, fue el lapso de tiempo en que más se registró el diagnóstico de hipotiroidismo manifiesto con un valor correspondiente al 40%; adicionalmente la asociación entre estas 2 variables no fue estadísticamente significativa.

Tabla 11. Desarrollo de Hipotiroidismo en función de la antigüedad de evolución de LES.

			TIEMPO DE EVOLUCION DE LES			
			MENOS DE 1 AÑO	1 - 5 AÑOS	MÁS DE 5 AÑOS	Total
HIPOTIROIDISMO	SI	FRECUENCIA ABSOLUTA	9	16	15	40
		FRECUENCIA RELATIVA	22,5%	40,0%	37,5%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	37,5%	37,2%	55,6%	42,6%
	NO	FRECUENCIA ABSOLUTA	15	27	12	54
		FRECUENCIA RELATIVA	27,8%	50,0%	22,2%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	62,5%	62,8%	44,4%	57,4%
Total		FRECUENCIA ABSOLUTA	24	43	27	94
		FRECUENCIA RELATIVA	25,5%	45,7%	28,7%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
p = 0,27						

Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 13. Diagnóstico de Hipotiroidismo en función del tiempo de evolución de LES.



Elaborado por: Morocho, F (2018).

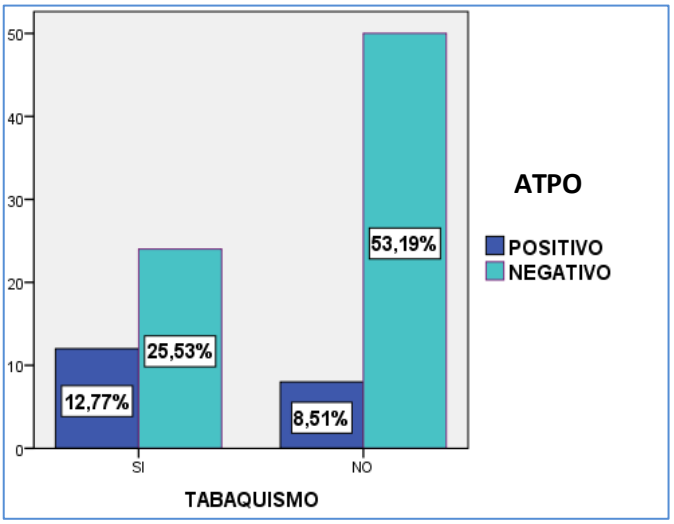
Al evaluar los resultados que se muestran a continuación se determinó que el 33.3% de los pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de ETAI presentaron consumo de tabaco; con un valor de p 0.024 lo que se constituye como una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 12. Asociación entre tabaquismo y ETAI

			ATPO 15-60U/ml		
			POSITIVO	NEGATIVO	Total
TABAQUISMO	**SI**	FRECUENCIA ABSOLUTA	12	24	36
		FRECUENCIA RELATIVA	33,3%	66,7%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	60,0%	32,4%	38,3%
	NO	FRECUENCIA ABSOLUTA	8	50	58
		FRECUENCIA RELATIVA	13,8%	86,2%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	40,0%	67,6%	61,7%
Total		FRECUENCIA ABSOLUTA	20	74	94
		FRECUENCIA RELATIVA	21,3%	78,7%	100,0%
		PORCENTAJE TOTAL	100,0%	100,0%	100,0%
p = 0.024					

Elaborado por: Morocho, F (2018).

Gráfico 14. Asociación entre tabaquismo y ETAI



Elaborado por: Morocho, F (2018).

CAPÍTULO V

5.2 DISCUSIÓN

La prevalencia de disfunción tiroidea en la población con LES supera drásticamente aquella observada en la población general. Es así que con referencia a los pacientes sin LES se ha descrito hipotiroidismo subclínico entre el 4 – 10%, hipotiroidismo manifiesto 0.5 – 2% e hipertiroidismo en el 1.3% (Ross & Cooper, 2015a); contrastando con lo evidenciado en nuestra serie (pacientes afectos de LES): 23% de hipotiroidismo subclínico, 19% hipotiroidismo manifiesto y 3.1% para hipertiroidismo.

En un estudio hindú de casos (LES) y controles en el que intervinieron 100 pacientes en cada categoría, se encontró 36% de trastornos funcionales tiroideos en las personas con LES (fenómeno similar al resultado de nuestra serie con 44.3%), frente al 8% en el grupo control. Al analizar los resultados de una investigación, se corroboró 14% de hipotiroidismo primario clínico y 12% de subclínico, comportamiento similar con nuestros resultados donde se hallaron el 19% y 23% respectivamente (Kumar et al., 2012).

En Italia, otro estudio de casos y controles encontró mayor prevalencia de hipotiroidismo en las mujeres afectadas por LES demostrándose en el 22.8% frente al 6% del grupo control (Fallahi et al., 2016). Por otro lado en Latinoamérica en el 2003 se estudiaron comorbilidades de 877 lúpicos describiéndose asociación con hipotiroidismo en el 19% (Molina et al., 2007).

Algo similar ocurrió en un estudio prospectivo efectuado en Israel en el que tras evaluar a 5018 pacientes con LES (control n=25,090), se encontró hipofunción tiroidea en el 15.58% (grupo control 5.75%) (Watad et al., 2016). En todas las revisiones la

prevalencia de hipotiroidismo en lúpicos fue mayor al compararlas con la población control.

Tabla 14. Comparación de prevalencias de trastornos funcionales tiroideos en diversos estudios.

ESTUDIOS	AÑO	HIPOTIROIDISMO	H. SUBCLINICO	H. MANIFIESTO	HIPERTIROIDISMO
Hospital Eugenio Espejo	2018	44,3%	23%	19%	3.1%
Kumar	2012	36%	12%	14%	2%
Fallahi	2016	22.8%			
Molina	2003	19%			
Watad	2016	15.6%			
Lin	2015				3.2%

Elaborado por: Morocho, F (2018).

En esta investigación el 3.1% de los pacientes con LES mostraron hipertiroidismo, datos que concuerdan con un estudio efectuado por Lin et al., 2015 en Taiwán, en el cual esta disfunción se presentó en el 3.2%; lo dicho ha sido confirmado en otro estudio llevado a cabo en el continente asiático en que la prevalencia se situó alrededor del 2% (Kumar et al., 2012).

Con lo expuesto previamente se demuestra que los trastornos funcionales tiroideos son más frecuentes en pacientes con LES, esto se justifica al tomar en cuenta la disregulación del sistema inmunitario presente en estos individuos; es así que en áreas no carenciales de yodo (lo ocurrido en nuestro medio) la etiología auto inmunitaria de la disfunción de la glándula tiroides (hipotiroidismo/hipertiroidismo) se constituye en la causa principal de estos trastornos.

Cabe recalcar que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el estudio efectuado por Kumar, fue menor al compararla con nuestros resultados; lo dicho, se explica por los parámetros establecidos al definir la presencia de hipotiroidismo subclínico, en los que además del valor de TSH, se determinó fT4; a diferencia del método utilizado por el autor antes mencionado, en cuyo trabajo se identificó únicamente TSH; lográndose de esta manera abarcar un mayor número de casos.

En un estudio de la Academia Americana de Clínicos Endocrinólogos (AACE) llevado a cabo en 79 pacientes con LES, se determinó la prevalencia de trastornos funcionales tiroideos en el 25.3%, con afectación principalmente de mujeres en el 91.2%, esto último coincidente con los resultados del presente estudio donde el 93% correspondieron al género femenino (Domingues et al., 2017).

En cuanto a la determinación de ATPO en nuestro grupo, encontramos que el 21.6% presentaron resultados positivos; considerándose este parámetro como determinante de ETAI, de forma similar un análisis retrospectivo llevado a cabo en Londres con 300 personas con LES, el 14% tenían anticuerpos anti tiroideos positivos (Report, 2002). Adicionalmente el trabajo de la AACE evalúo la positividad de anticuerpos anti tiroideos en el 11.4% (Domingues et al., 2017).

Así mismo en el presente trabajo se determinó hipotiroidismo asociado con la presencia de ATPO en el 80% de los casos; al comparar con los resultados encontrados del estudio previamente mencionado efectuado en Brasil, de los 22 pacientes con LES y enfermedad funcional tiroidea, el 68% tenían anticuerpos tiroideos positivos (Domingues et al., 2017).

Valores similares al descrito en nuestro estudio se evidenciaron en 129 pacientes evaluados en Singapur, en el cual se encontró ETAI en el 32.2% con evaluación tanto de ATPO y Ac ATG (Ng, Thai, Hospital, Road, & Labora-, n.d.).

Al centrarnos en datos sudamericanos, en el 2015 según un estudio llevado a cabo en 376 pacientes colombianos con LES, se encontró una prevalencia de ETAI a través de la presencia de ATPO y Ac ATG en el 21% y 10% respectivamente; mientras que la determinación de autoinmunidad como etiología de hipotiroidismo en el 12% (Franco et al., 2015). De manera similar en Brasil, tomando en cuenta 301 lúpicos se encontró mayor prevalencia de anticuerpos anti tiroideos en comparación con los 124 del grupo control, con valores en el 18.6% y 23.5% para ATPO y ATG respectivamente, y el doble de hipotiroidismo autoinmune en los pacientes con LES correspondiéndose al 12.6% (Posselt, Coelho, & Skare, 2018).

Los datos de los párrafos precedentes, denotan que el porcentaje de ATPO positivos del presente trabajo supera a varias series examinadas, esto se explica porque el análisis de estos auto anticuerpos se efectúo en todos los individuos y no solamente en aquellos con disfunción tiroidea. Sin embargo, al comparar el valor de ATPO de esta investigación con resultados de otros estudios, se observa también cifras inferiores; esto se debe que puede ocurrir infradiagnóstico de ETAI en la población con LES del presente estudio, dado que algunos individuos pueden ser portadores de ATPO negativos y aún padecer ETAI teniendo otros marcadores de la enfermedad: Ac ATG positivos, patrón ecográfico compatible con tiroiditis crónica o evidencia citológica/histopatológica de tiroiditis linfocitaria crónica (Escobar et al., 2000). Por ejemplo, la positividad de Ac ATG en ETAI alcanza el 25-50%, aún en ausencia de ATPO; con una prevalencia menor en adultos jóvenes (Orgiazzi, 2012).

Otro de nuestros objetivos fue identificar uno de los factores de riesgo para el desarrollo de ETAI, es así que encontramos asociación con tabaquismo en un 33%; en el estudio de Franco esta relación se presentó en el 53.5% (Franco et al., 2015).

En un meta – análisis publicado por la Asociación Médica Americana se describió al tabaquismo como predictor de riesgo para el desarrollo de Enfermedad de Graves e hipertiroidismo, con la presentación de esta afección en 541 de 543 mujeres y un odds

ratio de 1.96 (IC 95%, 1.57-2.45), y al evaluar el riesgo para oftalmopatía de Graves de 4.40 (IC 95%, 2.88 a 6.73) mayor que en los no fumadores (Holm et al., 2005).

Se conoce que el hábito tabáquico tiene efectos sobre el sistema inmune. Esto debido que se genera un aumento en la producción de citocinas pro inflamatorias a partir de las células mononucleares. Además los fumadores muestran concentraciones séricas mayores de auto anticuerpos en relación a los no fumadores. Lo propio particularmente está bien establecido en el caso de la EG.

En cuanto a la relación de temporalidad entre la aparición de hipotiroidismo durante el desarrollo de la enfermedad de los pacientes lúpicos, en nuestro estudio se demostró que el 40% fueron diagnosticados entre el primer y quinto año, sin embargo un 60% se identificó a los extremos de tiempo antes mencionados. No existen estudios publicados en la literatura médica que involucren un número importante de pacientes acerca de la asociación previamente mencionada: sin embargo en varios reportes de caso se han corroborado estos datos, además de una asociación inversa.

Bakr evalúo 2 pacientes con hipotiroidismo, uno de ellos también con ETAI; ambos fueron diagnosticados de LES en el primer año tras el diagnóstico de disfunción tiroidea (Bakr et al., 2014). Por otro lado encontró una mujer hindú de 33 años que cumplía criterios de LES 5 años tras el diagnóstico de hipotiroidismo (R. et al., 2002). Además Kumar, no encontró relación entre la duración de LES e hipotiroidismo con un promedio de 40.8 y 41 meses para hipotiroideos y eutiroideos respectivamente (Kumar et al., 2012).

Queda demostrada la elevada prevalencia de disfunción tiroidea, principalmente de naturaleza auto inmunitaria en pacientes con LES, siendo fundamental controles bioquímicos periódicos que permitan evaluar la funcionalidad tiroidea; evitando un detrimento en la calidad de vida de este grupo de individuos.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- El grupo de estudio evidenció un predominio del género femenino con el 92.8%, estableciéndose una relación de mujer/hombre 13:1. Siendo el grupo de edad comprendido entre los 27 a 36 años el de mayor prevalencia en 60.8%, con una media de 28 años.

- Se determinó una prevalencia de disfunción tiroidea global en el 44.33 % de los pacientes con diagnóstico de LES que concurrieron al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

- Entre los trastornos funcionales tiroideos se identificó hipofunción en el 41% de los pacientes lúpicos comprendiendo tanto al hipotiroidismo subclínico como al manifiesto en el 22.7 y 18.6% respectivamente. Al correlacionar con el género, las mujeres sobresalieron con un total del 93% de todos los trastornos funcionales; así tenemos una distribución del 95.5% para el hipotiroidismo subclínico y un 88.9% para el manifiesto. Además un 3.1% correspondió a personas con hipertiroidismo.

- Mediante la determinación de la positividad de los anticuerpos Anti-tiroperoxidasa se estableció que el 21.6% (n = 19) de los individuos estudiados presentaron Enfermedad Tiroidea Autoinmune, si bien es posible el subdiagnóstico de un porcentaje importante de casos de ETAI con ATPO negativos y positividad en otros marcadores. Del grupo mencionado 16 (80%) pacientes mostraron asociación con hipotiroidismo.

- Finalmente el lapso en el que más se registró el diagnóstico de hipotiroidismo con referencia a la evolución de LES fue entre el tercero al quinto año (40%).

- El 33.3% de los pacientes con ETAI presentaron antecedente de consumo de cigarrillo, relación estadísticamente significativa.

6.2 RECOMENDACIONES

- Al evaluar los datos previamente expuestos resalta la importante prevalencia de trastornos funcionales tiroideos en la población de pacientes con LES, además debido a la mayor presentación de estas afecciones en mujeres en edad reproductiva resulta fundamental el reconocimiento temprano de esta asociación, a fin de implementar medidas terapéuticas, evitando de esta forma atribuir los síntomas asociados a enfermedad tiroidea como fallo terapéutico o complicaciones relacionadas con lupus.

- Sería recomendable tras identificar hipofunción tiroidea en pacientes lúpicos, una evaluación de factores de riesgo cardiovascular debido a que el hipotiroidismo está asociado a mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y dislipidemias; lo que incrementa mayormente el riesgo cardiovascular intrínseco de los pacientes con LES; factor adicional a considerarse en el manejo oportuno a fin de disminuir la morbilidad y mortalidad en esta población.

- Adicionalmente se ha comprobado que la ETAI coexiste frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes, tal como se demostró en nuestro estudio con la asociación a LES. Por ello como parte de una atención medica óptima a pacientes lúpicos es conveniente solicitar una prueba que detecte anticuerpos anti tiroideos (ATPO) al momento del diagnóstico. Si bien no se ha consensuado en la literatura el requerimiento de controles con ATPO cuando inicialmente fueron negativos, la alta frecuencia de disfunción tiroidea asociada a autoinmunidad parecería ser un factor que justifica dicha conducta. A fin de ampliar la identificación de pacientes con ETAI en futuros estudios se debería determinar AC ATG cuando los ATPO resulten negativos.

- Como se muestra en los documentos científicos revisados, sería interesante en estudios futuros incluir en la determinación de pruebas hormonales tiroideas y anticuerpos anti tiroideos a un grupo control de pacientes sin diagnóstico de LES.

- Durante la atención a los pacientes lúpicos es vital la implementación de medidas de prevención y erradicación del hábito tabáquico. El tabaquismo es un factor de riesgo para diversas enfermedades, incluyendo patologías autoinmunes, tal como se describe en el presente trabajo al confirmar la asociación entre uso de cigarrillo con ETAI y LES.

BIBLIOGRAFÍA

Akamizu T, Amino N, D. L. (2013). Hashimoto's thyroiditis. *In: De Groot LG et Al Endotext. MD Text.Com, Inc.,South Dartmouth,MA*.

Ando, T., & Davies, T. F. (2003). Postpartum autoimmune thyroid disease: The potential role of fetal microchimerism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *88*(7), 2965–2971. https://doi.org/10.1210/jc.2002-021903

Anoop, J., Geetha, F., Jyothi, I., Rekha, P., & Shobha, V. (2017). Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: History matters. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 1–5. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13040

Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*, *14*(2), 174–180. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016

Astarita, G., Gauna, A., Gurfinkiel, M., & Sequera, A. (2012). Autoinmunidad tiroidea: Mecanismos patogénicos comunes y distintivos en tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves. *Revista Argentina de Endocrinologia y Metabolismo*, *49*(3), 138–144.

Bakr, A., Laimon, W., El-Ziny, M., Hammad, A., El-Hawary, A., Elsharkawy, A., … Sarhan, A. (2014). The emergence of systemic lupus erythematosus in hypothyroid patients: two case reports and mini review. *Lupus*, *23*(8), 825–828. https://doi.org/10.1177/0961203314525866

Ban, Y., Greenberg, D. a, Davies, T. F., Jacobson, E., Concepcion, E., & Tomer, Y. (2008). 'Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *93*(9), 3589–3596. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0364

Bendtzen, K., Buschard, K., Diamant, M., Horn, T., & Svenson, M. (1989). Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. Thyroid Cell Group. *Lymphokine Research*. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2674559

Brenta, G., Vaisman, M., Sgarbi, J. A., Bergoglio, L. M., Carvalho de Andrada, N., & Pineda Bravo, P. (2013). Guías de práctica clínica para el tratamiento del hipotiroidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, *57*(4).

Capítulo 5 Sampieri - Metodología de la Investigación. (n.d.). Retrieved from https://sites.google.com/site/metodologiadelainvestigacionb7/capitulo-5-sampieri

Central hypothyroidism - UpToDate. (n.d.).

Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents - UpToDate. (n.d.). Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-graves-disease-in-children-and-adolescents

Clinical manifestations of hypothyroidism - UpToDate. (n.d.).

Colon-Otero, G., Menke, D., & Hook, C. C. (1992). A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Medical Clinics of North America*, *76*(3), 581–597. https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30341-8

Davies, T. F., & Amino, N. (1993). A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, *3*(4), 331–333. https://doi.org/10.1089/thy.1993.3.331

Dillmann, W. H. (1990). Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *The American Journal of Medicine*, *88*(6), 626–630. https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90530-Q

Disorders that cause hypothyroidism - UpToDate. (n.d.).

Domingues, S. L., Goncalves, F. T., Jorge, M. L. M. P., Limongi, J. E., Ranza, R., & Jorge, P. T. (2017). High Prevalence of Hypothyroidism in Systemic Lupus Erythematosus Patients Without an Increase in Circulating Anti-Thyroid Antibodies. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, *23*(11), 1304–1310. https://doi.org/10.4158/EP161664.OR

Dong, L., Jia, L., Hong, X., Chen, G., & Mo, H. (2014). Subclinical hypothyroidism is a risk factor for delayed clinical complete response in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *7*(9), 2836–2843.

Eheman, C. R., Garbe, P., & Tuttle, R. M. (2003). Autoimmune Thyroid Disease Associated with Environmental Thyroidal Irradiation. *Thyroid*, *13*(5), 453–464. https://doi.org/10.1089/105072503322021115

Enfermedad, C. D. E., & Autoinmune, T. (n.d.). Revisión Actualización clínica de la enfermedad tiroidea autoinmune, 48–56.

Escobar, I. D., Kattah, W., Niño, A., Acosta, E., Saavedra, C., & Ucrós, A. (2000). Tiroiditis de Hashimoto. *Acta Medica Colombiana*, *33*(1), 18–29.

Fallahi, P., Ferrari, S. M., Ruffilli, I., Elia, G., Biricotti, M., Vita, R., … Antonelli, A. (2016). The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmunity Reviews*, *15*(12), 1125–1128. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.009

Fernández Soto, M. L., Serrano Pardo, M. D., González Jiménez, A., & Escobar Jiménez, F. (2001). Actualización clínica de la enfermedad tiroidea autoinmune. *Endocrinología y Nutrición*, *48*(2), 48–56. https://doi.org/10.1016/S1575-0922(01)74774-2

Flanagan, S. E., Haapaniemi, E., Russell, M. A., Caswell, R., Allen, L., Franco, E. De, … Nuala, P. (2015). Europe PMC Funders Group Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi- organ autoimmune disease, *46*(8), 812–814. https://doi.org/10.1038/ng.3040.Activating

Franco, J. S., Amaya-Amaya, J., Molano-Gonz??lez, N., Caro-Moreno, J., Rodr??guez-Jim??nez, M., Acosta-Ampudia, Y., … Anaya, J. M. (2015). Autoimmune thyroid

disease in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Endocrinology*, *83*(6), 943–950. https://doi.org/10.1111/cen.12662

Garber, J. R., & Cobin, R. H. (2012). ATA / AACE Guidelines CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS : COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS : COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL. *American Association of Clinical Endocrinologists*, *18*(6), 988–1029. Retrieved from ehis.ebscohost.com

Gladman DD, Pisetsky DS, R. C. M. (n.d.). Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults - UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?source=search_result&search=sle symptoms&selectedTitle=1~150#H2

Hamza, R. T., Awwad, K. S., Temsah, K. A., & Hamed, A. I. (2013). R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus: Relation to thyroid autoimmunity. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, *25*(2), 143–149. https://doi.org/10.1515/ijamh-2013-0022

Heymann, W. R. (1992). Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *26*(6), 885–902. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607406

Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002). Serum {TSH}, {T}4, and {Thyroid} {Antibodies} in the {United} {States} {Population} (1988 to 1994): {National} {Health} and {Nutrition} {Examination} {Survey} ({NHANES} {III}). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *87*(2), 489–499. https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182

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/165/14/1606 [pii]\r10.1001/archinte.165.14.1606

Honbo KS. (1977). Serum Prolactin Levels in untreated hypothyroidism, *64*(May), 1–6.

Hordon, L. D. (2013). Thyroid disorders and connective tissue disease. *Uptodate*. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/thyroid-disorders-and-connective-tissue-disease?source=search_result&search=fibromialgia&selectedTitle=10~138#H4

Inmunodeficiencia y autoinmunidad_ lecciones del lupus eritematoso sistémico. (n.d.).

Internista, M. (n.d.). 2. Hipotiroidismo, 13–20.

Javier, S., Martín, C., Javier, G. S., & Silvana, R. (2010). Enfermedad tiroidea autoinmune , ctla-4 y cd 28.

Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., … Sawka, A. M. (2014). Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared

by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, *24*(12), 1670–1751. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028

Kumar, K., Kole, A. K., Karmakar, P. S., & Ghosh, A. (2012). The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, *32*(1), 73–78. https://doi.org/10.1007/s00296-010-1556-5

Kung, A. W. C. (1995). Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clinical Endocrinology*, *42*(3), 303–308. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01879.x

Ladenson, P. W., Goldenheim, P. D., & Chester Ridgway, E. (1988). Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *The American Journal of Medicine*, *84*(5), 877–883. https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90066-6

Lauritano, E. C., Bilotta, A. L., Gabrielli, M., Scarpellini, E., Lupascu, A., Laginestra, A., … Gasbarrini, A. (2007). Association between Hypothyroidism and Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(11), 4180–4184. https://doi.org/10.1210/jc.2007-0606

Lazarus, J., Brown, R. S., Daumerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R., & Vaidya, B. (2014). 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*, *3*(2), 76–94. https://doi.org/10.1159/000362597

Lin, W.-Y., Chang, C.-L., Fu, L.-S., Lin, C.-H., & Lin, H.-K. (2015). Systemic lupus erythematosus and thyroid disease: A 10-year study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *48*(6), 676–683. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.03.004

MANFREDI, E., ZAANE, B. VAN, GERDES, V. E. A., BRANDJES, D. P. M., & SQUIZZATO, A. (2008). Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: a systematic review. *Haemophilia*, *14*(3), 423–433. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01642.x

Molina, M. J., Mayor, A. M., Franco, A. E., Morell, C. A., López, M. A., & Vilá, L. M. (2007). Prevalence of systemic lupus erythematosus and associated comorbidities in Puerto Rico. *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, *13*(4), 202–4. https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e318124a8af

Ng, W. Y., Thai, A. C., Hospital, S., Road, R., & Labora-, A. (n.d.). Autoimmune Thyroid Disorders in SLE in, 1–4.

Okosieme, O., Gilbert, J., Abraham, P., Boelaert, K., Dayan, C., Gurnell, M., … Vanderpump, M. (2016). Management of primary hypothyroidism: Statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical Endocrinology*, *84*(6), 799–808. https://doi.org/10.1111/cen.12824

Orgiazzi, J. (2012). Thyroid autoimmunity. *Presse Medicale*, *41*(12 PART2), e611–e625. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.10.002

Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) - UpToDate.

(n.d.). Retrieved from https://www-uptodate-com.nunm.idm.oclc.org/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis?source=search_result&search=hashimoto thyroiditis&selectedTitle=1~117

Pautas _ Asociación de tiroides de Japón. (n.d.).

Pearce, S. H. S., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J.-L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*, *2*(4), 215–228. https://doi.org/10.1159/000356507

Posselt, R. T., Coelho, V. N., & Skare, T. L. (2018). Hashimoto thyroiditis, anti-thyroid antibodies and systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *21*(1), 186–193. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13089

Publications, O. M. (n.d.). Oxford Handbook of Endocrinology.

R., D., A., A., J., S., H., M., H., P., & K., S. (2002). Autoimmune thyroiditis perdating the presentation of systemic lupus erythematosus: Two cases and a review of literature. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, *68*(5), 292–294. Retrieved from http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44057912

Report, C. (2002). Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus, 70–73.

Ross, D. S. (2015). Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. *UpToDate*. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?source=search_result&search=hipotiroidismo&selectedTitle=1~150

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

Ross, D. S., & Cooper, D. S. (2015a). Disorders that cause hyperthyroidism. *UpToDate*. https://doi.org/10.1007/s11920-014-0463-y

Ross, D. S., & Cooper, D. S. (2015b). Graves' hyperthyroidism in nonpregnant adults: Overview of treatment. *UpToDate*.

Stan, M. N., & Bahn, R. S. (2010). Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*, *20*(7), 777–783. https://doi.org/10.1089/thy.2010.1634

Takasu, N., Yamada, T., Sato, A., Nakagawa, M., Komiya, I., Nagasawa, Y., & Asawa, T. (1990). Graves' Disease Following Hypothyroidism Due To Hashimoto's Disease: Studies Of Eight Cases. *Clinical Endocrinology*, *33*(6), 687–698. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb03906.x

Terry F Davies, MD, FRCP, F. (2017). Pathogenesis of Graves' disease - UpToDate. *Up to Date*. Retrieved from https://www-uptodate-com.nunm.idm.oclc.org/contents/pathogenesis-of-graves-disease?source=search_result&search=graves disease&selectedTitle=2~150

Treatment of primary hypothyroidism in adults - UpToDate. (2018). Retrieved from https://www-uptodate-com.sescam.a17.csinet.es/contents/treatment-of-primary-hypothyroidism-in-adults?search=hipotiroidismo de emergencia&sectionRank=3&usage_type=default&anchor=H31&source=machine Learning&selectedTitle=4~150&display_rank=4#H31%0Ahttp://fil

Vargas-uricoechea, H., Sierra-torres, C. H., & Meza-cabrera, I. A. (2013). ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW Fisiopatología y Diagnóstico, *35*(1), 41–66.

Wallace DJ, Pisetsy DS, R. C. M. (n.d.). Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults - UpToDate. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?source=search_result&search=sle diagnosis&selectedTitle=1~150

Watad, A., Mahroum, N., Whitby, A., Gertel, S., Comaneshter, D., Cohen, A. D., & Amital, H. (2016). Hypothyroidism among SLE patients: Case-control study. *Autoimmunity Reviews*, *15*(5), 484–486. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.019

Weetman, A. P. (2010). Immunity, thyroid function and pregnancy: Molecular mechanisms. *Nature Reviews Endocrinology*, *6*(6), 311–318. https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.46

Weetman, A. P., Smallridge, R. C., Nutman, T. B., & Burman, K. D. (1987). Persistent thyroid autoimmunity after subacute thyroiditis. *Journal of Clinical & Laboratory Immunology*. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2441062

ANEXOS

ANEXO 1. MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

N°	CI:	NOMBRE:	SEXO		EDAD	FECHA:			
			M	F					
DIAGNÓSTICO									
MOTIVO DE CONSULTA			Primera		Subsecuente				
MEDICACIÓN HABITUAL									
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES:									
- ARRITMIAS - PATOLOGÍAS DEL EJE HIPOTÁLAMO – HIPOFISARIO - OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES - OTRAS									
HÁBITOS TÓXICOS									
- CONSUMO DE TABACO: 1. ACTUAL 2. EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES 3. PASIVO									
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LES:									
LABORATORIO									
TSH		FT4		ATPO					

ANEXO 2. FOTOGRAFÍAS.

Fotografía 1. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.



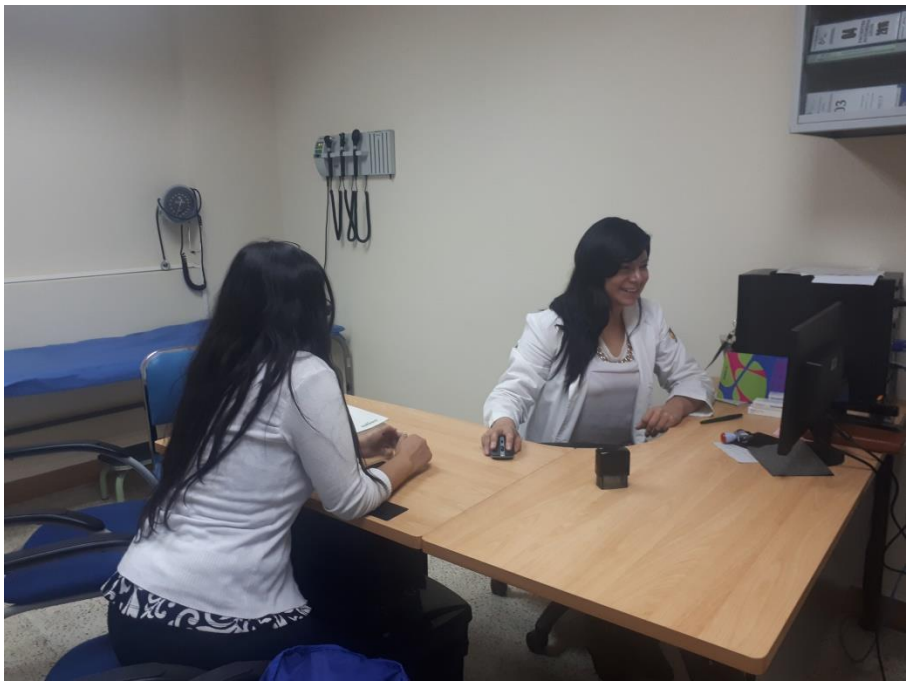
Institución de Salud de tercer nivel en la que se llevó a cabo el trabajo de investigación. Quito – Ecuador.

Fotografía 2. Servicio de Medicina Interna.



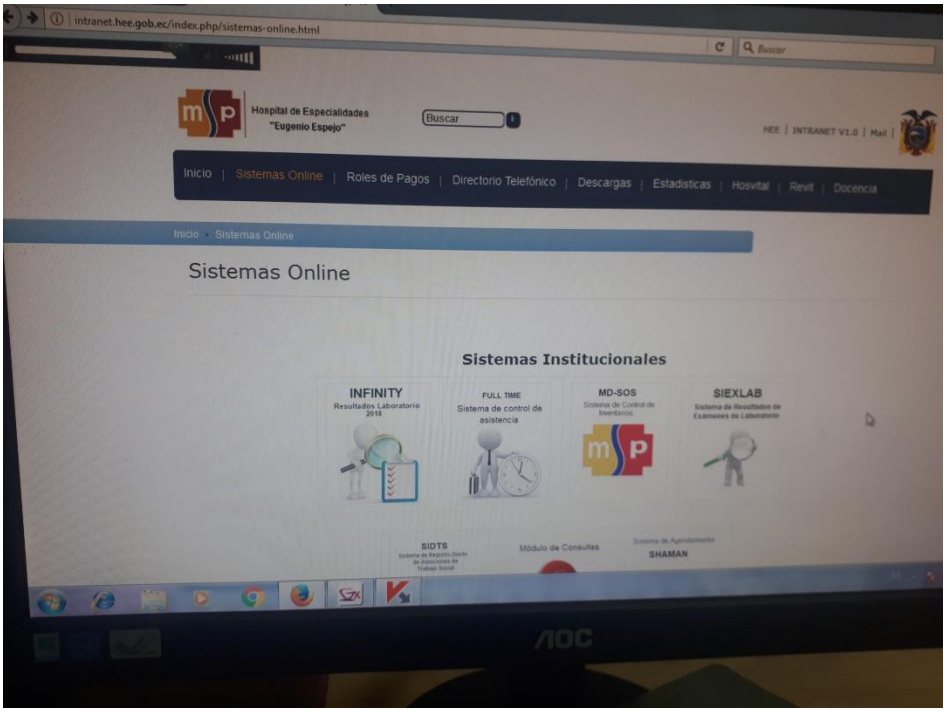
Área de Consulta Externa del servicio de Medicina Interna; lugar en el cual se efectúo la captación de los pacientes estudiados.

Fotografía 3. Entrevista médica.



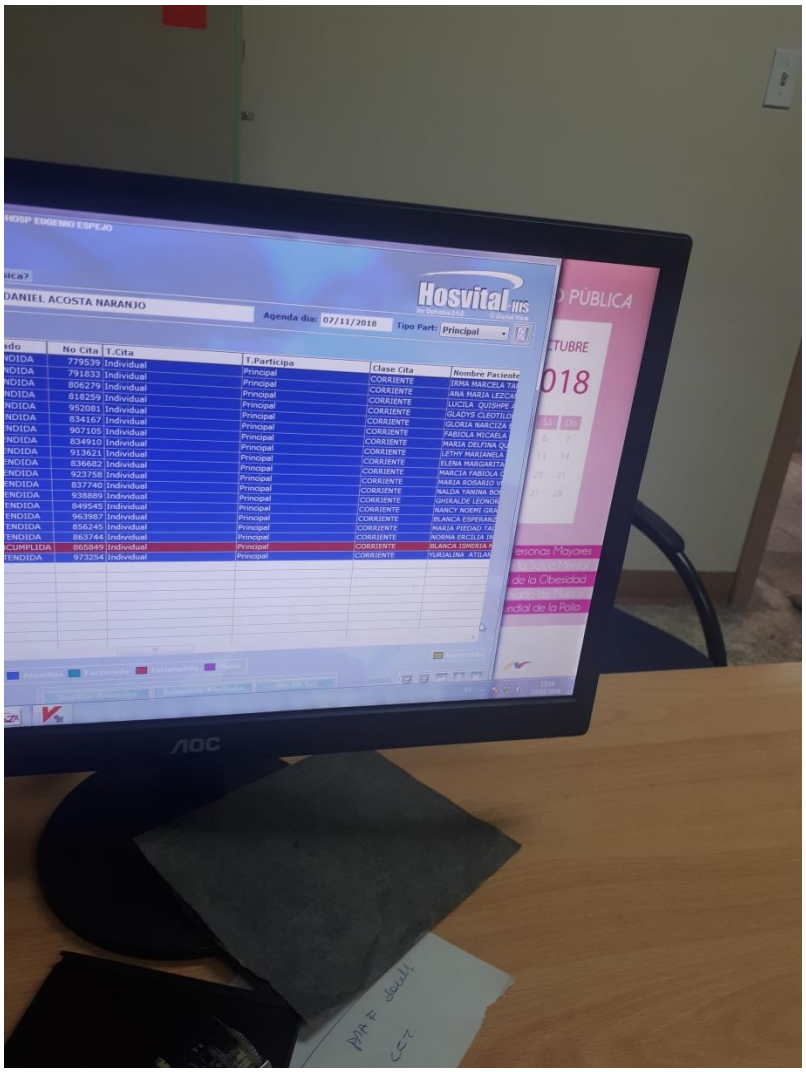
Entrevista efectuada a los pacientes a fin de completar datos de la hoja informativa.

Fotografía 4. SIEXLAB.



Sistema informático del Hospital Eugenio Espejo, a partir del cual se obtuvo la información de los resultados de determinaciones bioquímicas.

Fotografía 5. HOSVITAL.



Historia clínica electrónica del Hospital Eugenio Espejo, base informática necesaria para revisión de datos de pacientes.