

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**PROTOCOLO DE DISERTACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**“CARACTERÍSTICAS DE LAS AFECCIONES TIROIDEAS EN EL PACIENTE  
ADULTO MAYOR QUE ACUDE AL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE LA  
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS EN  
EL PRIMER SEMESTRE DE 2018.”**

**AUTOR**

**CRISTHIAN ORTEGA PALACIOS**

**DIRECTORA DE DISERTACIÓN**

**DRA. MERY CAZA**

**DIRECTORA METODOLÓGICA**

**DRA. PAMELA CABEZAS**

**QUITO, NOVIEMRBE DEL 2018**

**“CARACTERISTICAS DE LAS AFECCIONES TIROIDEAS EN EL PACIENTE  
ADULTO MAYOR QUE ACUDE AL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE LA  
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS EN  
EL PRIMER SEMESTRE DE 2018.”**

## **Agradecimientos**

Doy gracias a Dios y a las bendiciones que me han iluminado durante esta hermosa etapa. Agradezco a la gran familia que tengo, sintiendo su constante apoyo y amor a pesar de no estar todos juntos en esta ciudad, pero siempre los atesoro en mi mente y corazón ya que sin ellos nada de esto sería posible.

Grato afecto al Hospital Enrique Garcés que me abrió las puertas y me permitió ampliar conocimientos, el cual se hizo una casa ya que se contaba en ella con una segunda familia conformada por tutores, tratantes, compañeros y por supuesto los pacientes de quienes no solos aprendimos de medicina sino de valores.

Un agradecimiento especial a mis tutores Dra. Mery Caza y Dr. Nelson Cevallos, los cuales en el transcurso de esta fase además de ser mí guía, demostraron cariño y respeto para hacer de mí no solo un gran medico sino también una excelente persona.

Para culminar deseo agradecer a mi sobrina y princesa Isabela Ortega Lucas, el angelito que me hace creer en Dios y me dio una lección de vida, sé que me cuidas y esperas junto a Dios amor mío. Siempre te amare.

## Tabla de contenidos

Agradecimientos.....	iii
Tabla de contenidos.....	iv
Lista de tablas.....	viii
Lista de figuras.....	ix
Resumen.....	1
Capítulo 1: Introducción.....	5
Definición del adulto mayor.....	5
Prevalencia del adulto mayor.....	6
Historia de la glándula tiroides.....	7
Embriología tiroidea:.....	7
Influencia molecular y genética.....	8
Anatomía de la glándula tiroides.....	9
Histología de la glándula tiroides.....	10
Fisiología de la glándula tiroides.....	10
Síntesis de las hormonas tiroideas.....	11
Liberación de las hormonas tiroideas.....	12
Mecanismo de Acción de las hormonas tiroideas.....	12
Regulación de las hormonas tiroideas.....	13
Variación de la función tiroidea en el adulto mayor.....	14
Hormona estimulante de tiroides (TSH) en el adulto mayor.....	15
Tiroxina (T <sub>4</sub> ) en el adulto mayor.....	16
Triyodotironina (T <sub>3</sub> ) en el adulto mayor.....	16
Variaciones estructurales en el adulto mayor de la tiroides.....	17

Capítulo 2: Afecciones de la funcionalidad tiroidea en el adulto mayor .....	18
Exámenes de laboratorio .....	18
Hormona estimulante de tiroides o tirotropina (TSH) .....	18
Tiroxina (TT <sub>4</sub> ) y triyodotironina (TT <sub>3</sub> ) total .....	19
Tiroxina (FT <sub>4</sub> ) y triyodotironina (FT <sub>3</sub> ) libre .....	20
Hipotiroidismo clínico.....	20
Hipotiroidismo subclínico .....	22
Hipertiroidismo clínico.....	24
Hipertiroidismo subclínico .....	25
Capítulo 3: Afecciones de las alteraciones estructurales de la tiroides en el adulto mayor .....	27
Evaluación clínica.....	27
Test de laboratorio .....	28
Test de imagen.....	29
Pruebas moleculares .....	30
Citología .....	31
Categoría I / No diagnóstica .....	32
Categoría II / Benigna .....	32
Categoría III / Lesión folicular de significado indeterminado o Atipia de significado indeterminado (FLUS / AUS).....	33
Categoría IV / Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular (FN / SFN) .....	34
Categoría V / Sospechoso de malignidad .....	34
Categoría VI / Malignidad .....	35
Clasificación de Neoplasias tiroideas .....	35
Capítulo 4: Metodología.....	37
Objetivos.....	37

General.....	37
Específicos.....	37
Hipótesis:.....	37
Operacionalización de variables.....	37
Tipo de estudio:.....	41
Universo:.....	41
Muestra:.....	41
Criterios de Inclusión.....	42
Criterios de exclusión.....	42
Procedimientos de recolección de la información.....	43
Plan de análisis de datos.....	43
Aspectos bioéticos:.....	44
Propósito:.....	44
Procedimiento:.....	44
Obtención del consentimiento informado:.....	44
Confidencialidad de la información:.....	44
Capítulo 5: Resultados.....	45
Descripción general de los pacientes.....	45
Procedencia e instrucción académica de los pacientes.....	46
Comorbilidades identificadas en los pacientes.....	47
Descripciones de las afecciones tiroideas estructurales.....	48
Descripción de las afecciones tiroideas funcionales.....	51
Relación de variables demográficas y afecciones tiroideas.....	57
Asociación entre comorbilidades y afecciones tiroideas funcionales.....	58
Asociación entre comorbilidades y afecciones tiroideas estructurales.....	59

Capítulo 6: Discusión .....	60
Datos de laboratorio.....	61
Asociación entre comorbilidades y afecciones tiroideas funcionales .....	62
Capítulo 7: Conclusiones .....	64
Capítulo 8: Limitaciones y Fortalezas del estudio .....	65
Capítulo 9: Recomendaciones .....	66
Bibliografía.....	67

**Lista de tablas**

Tabla 1 Operacionalización de variables .....	37
Tabla 2 Cálculo de la muestra .....	42
Tabla 3 Riesgo relativo de la relación entre sexo y patrón tiroideo alterado .....	58
Tabla 4 Riesgo relativo de la relación entre la zona de residencia y patrón tiroideo alterado .....	58
Tabla 5 Análisis de las comorbilidades y el patrón tiroideo funcional alterado .....	59
Tabla 6 Análisis de las comorbilidades y las afecciones tiroideas estructurales .....	59

## Lista de figuras

Figure 1 Distribución del sexo en la población.....	45
Figure 2 Distribución de la etnia en la población.....	46
Figure 3 Distribución de la zona de residencia en la población.....	46
Figure 4 Nivel de instrucción en los adultos mayores .....	47
Figure 5 Prevalencia de las comorbilidades estudiadas .....	48
Figure 6 Examen físico de la tiroides.....	49
Figure 7 Ecografías de tiroides realizadas en la población en relación a la tiroides palpable .....	49
Figure 8 Resultados histopatológicos en la población .....	50
Figure 9 Prevalencia de las afecciones funcionales tiroideas .....	51
Figure 10 Distribución de los rangos de TSH.....	52
Figure 11 Distribución de los rangos de FT4.....	53
Figure 12 TSH postratamiento en Hipotiroidismo clínico .....	54
Figure 13 Frecuencia de tratamiento en el hipotiroidismo subclínico .....	55
Figure 14 TSH postratamiento hipotiroidismo subclínico .....	55
Figure 15 Porcentaje de tratamiento en el hipertiroidismo clínico .....	56
Figure 16 TSH postratamiento en el hipertiroidismo clínico .....	57

## Resumen

**Introducción:** Tras la clara transición demográfica que acontece en el Ecuador, debemos empezar a definir de mejor manera al adulto mayor y las comorbilidades que les acompañan, dando mucha importancia a las afecciones tiroideas debido al gran impacto que tienen en este grupo etario.

**Objetivos:** Determinar las características de las afecciones tiroideas en el paciente adulto mayor que acude a la Consulta Externa de la Especialidad de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el Primer Semestre de 2018.

**Hipótesis:** El hipotiroidismo subclínico es la afección tiroidea más frecuente que afecta al paciente adulto mayor que acude al servicio de Consulta Externa del Hospital Enrique Garcés en el Primer Semestre de 2018

**Método:** Diseño descriptivo, observacional de corte transversal, que incluyo a pacientes adultos mayores que acuden a Consulta Externa de Medicina Interna durante el primer semestre de 2018; que se elegirán mediante una técnica de muestreo aleatorio simple, mediante la revisión de historias clínicas se recolectaron las variables sociodemográficas, exámenes de laboratorio que contienen hormona estimulante de la tiroides y hormonas tiroideas, además de estudio ecosonográfico de tiroides y, de haberlos; resultados histopatológicos. Los datos serán tabulados en una base de datos digital en plantilla de Microsoft Excel Windows 8 y analizados con el programa estadístico SPSS 22 para Windows. Se consideró una significancia estadística de  $p < 0.05$

**Resultados:**

Se admitieron 380 pacientes adultos mayores, de los cuales 270 (71.1%) fueron mujeres, con una mediana de 73 años de edad, 358 (94.2%) se auto identificaron con la etnia mestiza. 342 (90%) residen en zonas urbanas y 270 (71.1%) tuvieron instrucción primaria. Se identificaron varias comorbilidades como hipertensión arterial en 266 (70%) y diabetes mellitus tipo 2 en 206 (54.2%).

A la exploración física 22 (5.8%) tiroides fueron palpables y se realizaron 23 ecografías donde se identificaron 15 (3.9%) pacientes con enfermedad nodular. Se realizaron 7 PAAF a pacientes con tiroides palpable, con los siguientes resultados histopatológicos según criterios de Bethesda 5 benignos, 1 con folicular atípica y 1 no diagnóstico, además 2 PAAF sin tiroides palpable: uno no diagnóstico y otro benigno.

La prevalencia de hipotiroidismo clínico fue en 112 (29.5%), el hipotiroidismo subclínico se presentó en 24 (6,3%), hipertiroidismo clínico en 4 (1.1%) y no existieron pacientes con reporte de hipertiroidismo subclínico. Los valores de TSH oscilaron desde un mínimo de 0.004 mUI/L hasta un máximo de 32 mUI/L, con una mediana de 3.4 mUI/L y los valores de FT<sub>4</sub> se aprecian un rango inferior de 0.180 ng/dl y uno superior de 3.9 ng/dl con una mediana de 1.18 ng/dl.

### **Conclusiones:**

La prevalencia del hipotiroidismo clínico es la afección funcional más frecuente, existiendo relación con la presencia de las principales comorbilidades.

## **Abstract**

**Introduction:** After the clear demographic transition that takes place in Ecuador, we must begin to better define the elderly and the comorbidities that accompany them, giving great importance to the thyroid conditions due to the great impact they have in this age group.

**Objectives:** To determine the characteristics of thyroid conditions in the elderly patient who attended the External Consultation of the Specialty of Internal Medicine of the General Hospital Enrique Garcés in the First Semester of 2018.

**Hypothesis:** Subclinical hypothyroidism is the most frequent thyroid affection that affects the elderly patient who goes to the External Consultation service of the Hospital Enrique Garcés in the First Semester of 2018

**Method:** Descriptive, observational cross-sectional design, which included elderly patients who attended the Internal Medicine Outpatient Service during the first semester of 2018; which will be chosen using a simple random sampling technique, by reviewing medical records, sociodemographic variables were collected, laboratory tests that contain thyroid stimulating hormone and thyroid hormones, as well as thyroid ecography study and, if available; histopathological results. The data will be tabulated in a digital database in Microsoft Excel Windows 8 template and analyzed with the statistical program SPSS 22 for Windows. A statistical significance of  $p < 0.05$  was considered

### **Results:**

We admitted 380 elderly patients, of whom 270 (71.1%) were women, with a median of 73 years of age, 358 (94.2%) identified themselves with the mixed race group. 342 (90%) reside in urban areas and 270 (71.1%) had primary education. Several comorbidities were identified, such as arterial hypertension in 266 (70%) and type 2 diabetes mellitus in 206 (54.2%).

On physical examination, 22 (5.8%) thyroids were palpable and 23 ultrasounds were performed, where 15 (3.9%) patients with nodular disease were identified. 7 FNA were performed in patients with palpable thyroid, with the following histopathological results according to benign Bethesda 5 criteria, 1 with atypical follicular and 1 non-diagnostic, in addition 2 FNA without palpable thyroid: one non-diagnostic and one benign.

The prevalence of clinical hypothyroidism was 112 (29.5%), subclinical hypothyroidism was present in 24 (6.3%), clinical hyperthyroidism in 4 (1.1%) and there were no patients with a report of subclinical hyperthyroidism. The TSH values ranged from a minimum of 0.004 mIU/L to a maximum of 32 mIU/L, with a median of 3.4 mIU/L and the values of FT4 show a lower range of 0.180 ng/dL and a higher one of 3.9 ng/dl with a median of 1.18 ng/dl.

### **Conclusions:**

The prevalence of clinical hypothyroidism is the most frequent functional condition, and there is a relationship with the presence of the main comorbidities.

## Capítulo 1: Introducción

### Definición del adulto mayor

La definición del adulto mayor es controversial a nivel mundial, por lo que diferentes organizaciones plantean aseveraciones que intenten ajustarse a sus condiciones, creando rangos que parten desde los 60 o 65 años, considerando que este umbral es muy arbitrario para contemplar la multidimensionalidad de un estado que depende de varios factores y en los que la edad por si sola nada significaría (Chackie, 2000).

El lapso de vida es un determinante para la descripción del adulto mayor, pero tras conocer más a fondo la fisiopatología de algunas condiciones nosológicas, entre ellas la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y adentrarnos en conceptos como inmunosenescencia, nos explicamos cómo existe un envejecimiento veloz y la codificación en este conjunto de pacientes se adelanta 15 años respecto a la población no portadora del VIH, por lo que bajo esta premisa se los cataloga en adultos mayores cuando superan los 50 años de edad (Jiménez, 2018).

Las Naciones Unidas califica al adulto mayor desde una edad superior a los 65 años en los países desarrollados y mayores de 60 años en los países en vías de desarrollo, manteniéndose vigente la conceptualización expuesta desde los Acuerdos de Kiev en 1979, en contraste a lo citado, la Organización Mundial de la Salud mantiene el segundo concepto, sin embargo en Ecuador la Ley del Anciano define al adulto mayor con una edad que sobrepase los 65 años por lo que se mantendrá dicho criterio en este trabajo (Yáñez, 2010).

En semejanza a las definiciones propuestas anteriormente, esta se plantea según la esperanza de vida faltante, Ryder consideró que la vejez inicia cuando la esperanza de vida restante se encuentra inferior a los 10 años y Siegel cuando el remante de edad consigue los 15 años de expectativa de vida (Scherbov, 2008).

El envejecimiento se justifica a través de fenómenos genéticamente programados y determinados por la selección natural (fenoptosis), el cual decreta la muerte o el riesgo de muerte para el individuo que lo exprese, además existen otros paradigmas más antiguos sin vigencia actual que indican al envejecimiento como el efecto aditivo y continuo de muchos elementos nocivos, en los que la selección natural no juega un papel fundamental (Libertini, 2017).

El proceso de envejecimiento se caracteriza por cambios progresivos y ampliamente esperables, al mismo tiempo no son homogéneos, es decir, el deterioro de los órganos se desarrolla a distinta velocidad, siendo aquejados básicamente por factores genéticos y ambientales que les confieren mayor susceptibilidad para varias patologías (Hjelmborg, 2016), por lo tanto la complejidad del envejecimiento se opone a formulaciones tan simplistas y se investigan más acerca de eventos que justifiquen estos términos.

### **Prevalencia del adulto mayor**

El envejecimiento es un proceso que afecta a la población en un contexto tanto individual como grupal, catalogando a esta última aseveración como envejecimiento demográfico (MIES, 2012- 2013). En Ecuador de acuerdo con el actual censo de población y vivienda ejecutado en el 2010, se evidenciaron 940.905 residentes mayores de 65 años y 1.341.709 mayores de 60 años; representando alrededor del 6.5 % de adultos mayores en la población ecuatoriana, localizando al 55.4 % de este grupo etario en las provincias de Guayas, Pichincha, Manabí y Azuay (INEC, 2010).

Ecuador pone en evidencia que es un país en plena transición demográfica, este fenómeno se demuestra ya que actualmente los adultos mayores representan el 7% de la población y se espera que en el 2050 constituyan el 18% (MIES, 2012- 2013). Dicho progreso es comprobado a nivel global por datos expuestos en las Naciones Unidas, indicando que la cantidad de adultos mayores a nivel mundial es de 962 millones en 2017, el doble de lo acreditado en 1980 cuando había tan

solo 382 millones de personas de esta edad, por lo que se prevé que llegue a casi 2100 millones para el año 2050 (United Nations, 2017).

### **Historia de la glándula tiroides**

La historia del descubrimiento de la glándula tiroides y su empleo involucran a un vasto número de personajes famosos envueltos en diferentes disciplinas, estos incluyen anatomistas, artistas y de más. La glándula había sido reconocida hace cientos de años, pero su inmensa importancia no fue registrada hasta la comprensión de la anatomía humana (Lydiatt, 2011).

A pesar de ser una glándula de la cual habían surgido varios comentarios hace muchos años, en el siglo XVI Leonardo Da Vinci atestigua ser el primero en dibujarla como un órgano anatómico, siendo estos gráficos extraviados y se creían no eran de humanos, promoviendo la unión con Miguel Ángel Buonarroti para completar dicho trabajo anatómico, el cual no tuvo éxito alguno. Andreas Vesalius estableció a la tiroides como un órgano anatómico con su descripción propia, siendo estos superados por "La adenografía de Thomas Wharton" en 1656, quien nombró a la glándula tiroides originalmente y además intentó asignarle una función a la glándula (Lydiatt, 2011).

El interés por la evolución y comprensión de la anatomía continua cuando examinamos un texto escrito en 1714 por Giovanni María Lancisi, el cual hace relato a estudios anatómicos elaborados por Bartolomeo Eustachio; Lancisi interesado y motivado se comprometió a traducir este texto para describir esquemas hechos originalmente en 1552 por Eustaquio, pero al no realizar el mencionado propósito los gráficos fueron oscurecidos por 160 años de abandono (Lydiatt, 2011).

### **Embriología tiroidea:**

La tiroides es imprescindible en el progreso de órganos y el control homeostático de los vertebrados (Maenhaut, 2015). El perfeccionamiento de la tiroides se lleva a cabo dentro de las

primeras siete semanas de gestación a partir de un linaje del piso faríngeo que consiste en células del endodermo del intestino anterior que están comprometidas con un destino tiroideo (Nilsson, 2017).

La organogénesis tiroidea ocurre independiente del control de la hipófisis (Hilfer, 1971), lo que indica que la tiroides embrionaria se basa en su totalidad de estímulos de señalización locales, siendo importante la fusión de dos tipos de primordios; el divertículo tiroideo desde la línea media del piso faríngeo (entre la primera y la segunda bolsa faríngea), y los últimos cuerpos branquiales (el par más caudal de bolsas branquiales) (Nilsson, 2017). Los primeros dan lugar a la formación y diferenciación folicular (Rousset, Dupuy, & Miot, 2015) La tiroides también contiene células parafoliculares o células C, de origen mixto ya que surgen del endodermo y de los últimos cuerpos branquiales (Nilsson, 2017).

La fusión de los dos primordios para el adecuado desarrollo de la tiroides impresiona ser trascendental, sin embargo en especies como el pescado, no existe esta unión, a pesar de esta discrepancia, los peces son un sistema modelo adecuado para estudiar el desarrollo de la tiroides, lo que funda diversas incógnitas para analizar (Rasha Abu-Khudir, 2017).

### **Influencia molecular y genética**

Las células tiroideas primitivas han adquirido una firma molecular distinta, con coexpresión de cuatro factores de transcripción: Hhex, Nkx2.1, Pax8 y Foxe1 1, a partir de entonces, la tiroides primitiva avanza hacia la posición final alrededor de la séptima semana embrionaria (Rasha Abu-Khudir, 2017). Otros genes (SALL1, TBX1, URB1, ELN, DYRK1A, KMT2D, KDM6A y KAT6B) están mutados en algunos síndromes asociados con la tiroides, generando leve disfunción pero que toman un rol importante en la embriogénesis tiroidea (Rasha Abu-Khudir, 2017).

## **Anatomía de la glándula tiroides**

Glándula única, casi simétrica, se localiza delante y lateral a la tráquea y la laringe, ubicada en la parte media y tercio inferior del cuello, con un peso aproximado de 20 gramos (Latarjet, 2005), está formada en condiciones normales por dos lóbulos y conectadas entre sí por un istmo (Castro S. d., 2013). Desde la parte media un poco a la izquierda del borde superior del istmo asciende el lóbulo piramidal, siendo este una prolongación alargada, aplanado, cuyo vértice puede llegar hasta el hueso hioides (Latarjet, 2005).

La glándula tiroidea es irrigada por cuatro arterias, dos a cada lado, las arterias tiroideas superiores que nacen de la carótida externa y dos tiroideas inferiores originales de la arteria subclavia (Rouviere, 2010), además puede presentar una arteria inconstante que nace del arco aórtico o tronco braquiocefálico llamada arteria tiroidea Ima o de Neubauer (Latarjet, 2005).

El sistema venoso se origina de los espacios interlobulares de la glándula, formando venas superficiales subcapsulares, drenadas estas por cuatro flujos, superior, inferior, lateral e ístmicas, no siguen el trayecto de las arterias tiroideas salvo la vena tiroidea superior y son las que conducen las hormonas a la circulación sistémica (Latarjet, 2005).

El drenaje linfático inicia del plexo subcapsular, de este los colectores eferentes medianos y laterales, los primeros drenan en los ganglios prelaríngeos y paratraqueales, los segundos alcanzan los ganglios profundos de la yugular interna (Rouviere, 2010). Estas distribuciones anatómicas ganglionares muestran drenajes en los compartimentos centrales y laterales del cuello, ayudando en cirugías con sospechas oncológicas, ya que la mayoría se plasman en el compartimento central conformado por el nivel ganglionar VI (prelaríngeos, pretraqueales, paratraqueales, etc.) y en segundo lugar el compartimento lateral (yugulares internos) (Steck, 2018), sin obviar subgrupos importantes como los mediastínicos superiores (Wang, 2018).

La innervación tiene su nacimiento en el simpático, a través del ganglio cervical superior, tronco cervical y nervios cardíacos; y en relación parasimpática por el nervio laríngeo superior o el laríngeo recurrente (Latarjet, 2005).

### **Histología de la glándula tiroides**

La glándula tiroidea está contenida por una cápsula de doble capa, la primera delgada constituida por tejido conectivo, espaciada de la segunda capa por tejido conectivo laxo, el siguiente manto formado por tejido conectivo denso unido al tejido glandular que origina una capsula fibrosa verdadera, la presencia de esta permite quirúrgicamente un mejor aislamiento de la glándula (Geneser, 2000).

La tiroides se integra por varios folículos apartados por escaso tejido conectivo interfolicular, los folículos son la unidad funcional y estructural de esta glándula, constituida por tres tipos de elementos, las células epiteliales o foliculares, el coloide y las células parafoliculares (Castro S. d., 2013); (Geneser, 2000).

Las células foliculares por lo general, son de epitelio cubico que varían según la actividad glandular, llegando a ser planas en periodos de inactividad hasta cilíndricas altas cuando la glándula se encuentra en gran acción (Ross M. , 2015).

Las células C o parafoliculares se perciben en números mucho menores que las foliculares, de localización basal al epitelio folicular y no se hallan en unión con la luz (Geneser, 2000), se encuentran aisladas o en grupos de 3 a 4 células, son ovaladas, más grandes y claras que las foliculares. Además cumplen la función de producir la hormona calcitonina (Ross M. , 2015).

### **Fisiología de la glándula tiroides**

Las hormonas tiroideas requieren fases magnas como lo son la síntesis, liberación y efecto final de las hormonas tiroideas hasta el órgano diana (Castro S. d., 2013).

## **Síntesis de las hormonas tiroideas**

La síntesis de las hormonas requiere que la tiroides capte dos oligoelementos importantes como lo son el yodo y el selenio, además de un aminoácido esencial (tirosina) dentro de una tiroides estructural y funcionalmente adecuada.

El yodo procede de la dieta y sus necesidades diarias varían de 100-200 ug/día (Castro S. d., 2013), siendo esta la ingesta sugerida por el Consejo de Alimentos y Nutrición & Academia Nacional de Medicina (Douglas S Ross M. , 2018). Este oligoelemento se absorbe en su forma inorgánica en el intestino proximal y es captada por la tiroides (Castro S. d., 2013).

El selenio está presente en los alimentos vegetales en forma orgánica como selenometionina, que tiene un 90% de biodisponibilidad. Las formas inorgánicas como selenato y selenito se usan en formas suplementarias (Shreenath, 2018). El requerimiento mínimo diario de selenio recomendado en los Estados Unidos para un funcionamiento biológico óptimo es de 70 y 55 microgramos por día para hombres y mujeres, respectivamente, según las recomendaciones de abril de 2000. Sin embargo, este nivel se considera bajo en base a otros estudios, considerando el requisito mínimo diario de 90 microgramos para adultos (Kipp, 2015).

La síntesis de hormona tiroidea empieza con el transporte activo de yodo hacia las células foliculares por el NIS, presente en la membrana basolateral de las células. Posteriormente, el yodo se oxida gracias a la peroxidasa de hidrógeno y se une a los residuos de tirosina en la tiroglobulina (TG) para formar yodotirosina (Hannoush, 2017). Algunos de estos residuos de yodotirosina hormonalmente inertes, monoyodotirosina y diyodotirosina (MIT y DIT), se unen para formar las yodotironinas funcionalmente activas, creando tiroxina (T<sub>4</sub>) y triyodotironina (T<sub>3</sub>). La peroxidasa tiroidea (TPO) cataliza las reacciones de oxidación, de organización y de acoplamiento implicadas en este proceso (Castro S. d., 2013).

### **Liberación de las hormonas tiroideas**

La liberación de la hormona tiroidea inicia con la proteólisis de la TG que puede acontecer fuera o dentro de los tirocitos. Las catepsinas B, K, L y S se localizan en el espacio extracelular de la membrana plasmática apical y dentro del sistema endolisosomal de las células tiroideas siendo fundamentales para este paso (Carvalho, 2017). La  $T_4$  y  $T_3$  se liberan de la célula tiroidea a través de transportadores localizados en la membrana plasmática basolateral de los tirocitos, reflejando mayor importancia el SLC16A2 monocarboxilato transportador 8 (MCT8), que puede promover tanto la captación como la salida de hormona tiroidea (Carvalho, 2017).

La tiroides expresa tiroxina ( $T_4$ ) y triyodotironina ( $T_3$ ), las cuales son metabolizadas en todos los tejidos que expresan las enzimas deiodinasas que eliminan los átomos de yodo de las yodotironinas. La deiodinasa 1 ( $D_1$ ) se encuentra en la tiroides, el hígado y los riñones, mientras que la deiodinasa 2 ( $D_2$ ) se expresa en el sistema nervioso central, tiroides, músculo esquelético y el tejido adiposo marrón (BAT) y ambas convierten  $T_4$  en  $T_3$ . La deiodinasa 3 ( $D_3$ ) inactiva la  $T_4$  mediante su conversión en  $T_3$  inversa ( $rT_3$ ). En condiciones fisiológicas,  $D_3$  se expresa en el cerebro, placenta y el páncreas, pero puede inducirse en otros tejidos en circunstancias fisiopatológicas (Louzada, 2018).

### **Mecanismo de Acción de las hormonas tiroideas**

Las acciones se logran apartar en dos grupos principales; el primero que consiste en una señalización directa al sistema nervioso central, y el segundo con alcances periféricos semejantes a los efectos directos en los tejidos receptivos. Por ejemplo,  $T_3$  estimula neuronas específicas del núcleo ventromedial, que impulsan al sistema nervioso simpático que a su vez inerva el BAT y encamina a la termogénesis adaptativa (Martínez-Sánchez, 2017); de forma concomitante,  $T_3$  actúa directamente en el BAT y activa el esquema termogénico mediante el metabolismo de los lípidos y la aceleración de la proteína 1 (UCP1) desacoplada (Christoffolete, 2004).

Además existen acciones genómicas y no genómicas, dilucidando que la  $T_3$  tiene 10 veces mayor afinidad por los receptores nucleares, siendo la mayor responsable de estos efectos (Castro S. d., 2013), el efecto genómico modifica la transcripción génica a través de los elementos sensibles a la hormona tiroidea (TRE) consiguiendo mayor traducción del ARN para la formación de gran cuantía de proteínas intracelulares (Guyton, 2011) (Louzada, 2018).

Las hormonas tiroideas pueden actuar a través de mecanismos no genómicos al unirse a sitios en la membrana plasmática, como la integrina alfa V beta 3 (Parsons, 2008) y la activación de proteínas citoplasmáticas como AMPK, PI3K/Akt y MAPK (Guyton, 2011). De idéntico modo  $T_2$  estimula iguales vías de señalización ofreciendo similares gestiones no genómicas que las de  $T_3$  (Lange, 2008).

### **Regulación de las hormonas tiroideas**

La síntesis y secreción de TH está finamente modulada por el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT) (Mendoza, 2017). La zona hipotalámica del eje está representada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) la cual es emanada por neuronas en el núcleo paraventricular (PVN), arqueado y ventromediales (Castro S. d., 2013).

La TRH liberada en la eminencia media actúa sobre el receptor TRH localizado en la membrana de los tirotrópos las cuales son células productoras de TSH en la hipófisis anterior. La TSH promueve la endocitosis de la tiroglobulina que contiene  $T_4$  /  $T_3$ , que liberan las hormonas después de la proteólisis en el citosol por mecanismos ya antes detallados (Mendoza, 2017).

Las hormonas tiroideas son el principal regulador del punto de ajuste del eje HPT y ejerce sus efectos biológicos a través de la inhibición por retroalimentación a nivel del hipotálamo y la hipófisis (Guyton, 2011) (Castro S. d., 2013). Igualmente, TH coordinan más genes en el hígado en presencia de  $T_3$  pudiendo generar una regulación positiva explicada en modelos experimentales en ratones, lo que resulta ser paradójico (Ramadoss, 2014).

### **Variación de la función tiroidea en el adulto mayor**

El envejecimiento visto en su contexto más amplio no es ni una enfermedad ni una condición no enferma (Gladyshev, 2016). Por lo tanto, se registra que en la perspectiva médica, molecular y endocrina, el envejecimiento debería ser estudiado en relación con cada órgano, haciendo especial énfasis en la función tiroidea (Duntas, 2017).

El envejecimiento trae varios cambios en los aspectos funcionales y morfológicos de la glándula tiroidea. Por ejemplo, la actividad tiroidea se reduce en los ancianos debido a la disminución local de la actividad en la deiodinasa 1 ( $D_1$ ) y a las influencias ejercidas por nutrientes y factores ambientales (Dentice, 2011). Sin embargo, estas variaciones en la tiroidea que acaecen en la vejez se presentan de manera tan sutil y variada, por lo que necesitan un escrutinio muy especial y discernimiento para tratarse o no; mientras tanto, ciertos cambios en la tiroidea contribuyen en una homeostasis global, de hecho, colaboran a la longevidad (Duntas, 2017).

Los ensayos realizados en una población libre de enfermedad tiroidea, que abarcaban judíos Askenazí centenarios en 2009, ejecutado por Atzmon et al, demostraron una longevidad excepcional en este grupo, además se ha observado en varias especies de animales que tras reducir su función tiroidea presentan mayor longevidad (Atzmon, 2009) (Rizza, 2014).

En general, con el envejecimiento la secreción hormonal disminuye en la mayoría de los ejes (estrógeno, testosterona, hormona de crecimiento) así como también se empequeñecen sus efectos hacia los tejidos, conduciendo a una pérdida funcional notable en un eje concreto (Christensen, 2009). La falta de rangos de referencia en la TSH con respecto a la edad, podría haber complicado el diagnóstico de disfunción tiroidea debido a la clasificación errónea de los trastornos tiroideos en el adulto mayor (Jasim, Thyroid and aging, 2017).

Los parámetros séricos de la función tiroidea cambian con la senescencia, es substancial reconocer que no es patológico variaciones en estas y ofertan a confusión, ya que la presentación clínica de la enfermedad tiroidea en pacientes ancianos a menudo es menos obvia y específica, termina siendo mandatorio conocer todas las modificaciones de las HT para mejor abordaje y entendimiento del adulto mayor (Jasim, Thyroid and aging, 2017).

### **Hormona estimulante de tiroides (TSH) en el adulto mayor**

Los estudios NHANES y Montefiore han expuesto un acrecentamiento de los niveles séricos de TSH con la edad, en áreas con suficiente aporte de yodo (Surca, 2007), los mecanismos propuestos para explicar este aumento corresponden a cambios en la sensibilidad de la pituitaria de los ancianos, y a la alteración del ciclo de retroalimentación negativa entre T<sub>4</sub> libre (FT<sub>4</sub>) y TSH en esta población. Sin embargo, se informaron resultados discordantes en otros ensayos (Mariotti, 1995).

Empleando el límite normal superior de los valores de TSH en 4.5 mUI/L, puede acarrear a una clasificación inexacta del 15% de los mayores de 70 años que tienen una TSH elevada; por lo tanto, aplicando un rango de referencia de TSH específico para la edad evade en gran medida la categorización errónea de muchas personas mayores que tienen enfermedad tiroidea subclínica (Jasim, Thyroid and aging, 2017).

En la actualidad existe una considerable disputa en cuanto al límite superior apropiado de la TSH sérica en el adulto mayor. La mayoría de los laboratorios han manejado valores de 4,5 a 5,0 mUI/L aproximadamente (Ross D. S., 2018). La Academia Nacional de Bioquímica Clínica sustenta que el límite superior debe reducirse a 2.5 mUI/L, porque el 95 por ciento de los voluntarios eutiroides sometidos a selección rigurosa tienen valores séricos entre 0.4 y 2.5 mUI/L, no siendo todos estos adultos mayores (Baloch Z. , 2003). Un estudio Alemán que fue

realizado con pacientes sin antecedentes de afección tiroidea alguna, mostró un rango de referencia normal de 0.3 a 3.63 mUI/L (Kratzsch, 2005).

Los rangos normales establecidos para un determinado grupo etario de TSH son importantes, como lo ilustra un análisis de 16,533 individuos en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III (NHANES III). En este informe, hubo un cambio congruente con la edad hacia elevadas concentraciones de TSH en pacientes mayores, que persistió cuando se excluyeron aquellos con anticuerpos antitiroideos positivos. Por ejemplo, el percentil 97 para TSH en sujetos de 20 a 29 años o mayores de 80 años fueron de 3.56 y 7.49 mUI/L, respectivamente. (Ross D. S., 2018).

#### **Tiroxina (T<sub>4</sub>) en el adulto mayor**

Estudios transversales anunciaron niveles séricos de FT<sub>4</sub> normales o ligeramente disminuidos en los ancianos (Mariotti, 1995), otros informaron niveles séricos de FT<sub>4</sub> sin cambios o ligeramente elevados (Jasim, Thyroid and aging, 2017). La secreción y concentración de T<sub>4</sub> libre (FT<sub>4</sub>) perduran sin cambios, mientras que, por el contrario, la degradación de T<sub>4</sub> por el anillo exterior la desyodación disminuye con la edad (Duntas, 2017).

#### **Triyodotironina (T<sub>3</sub>) en el adulto mayor**

La mayoría de los ensayos propusieron una baja en los niveles séricos de T<sub>3</sub> y FT<sub>3</sub> con el avance de la edad (Mariotti, 1995), ciertamente se debe a la disminución de la modificación de T<sub>4</sub> periférica a T<sub>3</sub>. Es probable que sea un importante contribuyente biológico a la rebaja de la tasa metabólica basal y la desaceleración del metabolismo con el envejecimiento (Jasim, Thyroid and aging, 2017).

Los niveles séricos de rT<sub>3</sub> pueden verse influidos por factores de desarreglo como la enfermedad, pero en general los niveles son normales o aumentados con el envejecimiento. Es factible que los niveles séricos elevados de rT<sub>3</sub> documentados en algunos estudios reflejen los

cambios en las actividades de la deiodinasa, ya que la actividad disminuida de la deiodinasa 1 en los ancianos puede en gran medida contribuir a esta observación (Silvestri, 2008).

### **Variaciones estructurales en el adulto mayor de la tiroides**

En la arquitectura de la glándula tiroides existe una modificación, dependiente de la edad del volumen folicular y la expresión de transportadores de yodo (Faggiano, 2004), según Sorrenti y muchos otros autores, el aumento de la enfermedad tiroidea nodular en los longevos es un hecho bien definido (Traina, 2017).

Las moléculas o precipitantes involucradas en las modificaciones estructurales tiroideas en el envejecimiento sigue sin estar claras. Ensayos proporcionan pruebas contundentes de que Gal-3 (Galectin-3), que se sabe está sobreexpresado en el cáncer de tiroides al llevar a la atenuación de la apoptosis (Sumana, 2015), en el envejecimiento contribuye cambios estructurales documentados por ampliación del coloide (Traina, 2017).

Las publicaciones sobre alteraciones estructurales exponen que la esfingomielinasa neutra (nSMasa) está presente en los tirocitos de la glándula tiroides, más expresada en el lóbulo derecho que en el izquierdo (Albi, 2012), afirmando que Gal-3 y nSMasa al inducir cambios en la tiroides, podrían ser la causa de la expresión aumentada y la distribución alterada de TSH, tiroglobulina y TSHR o viceversa (Traina, 2017)

## **Capítulo 2: Afecciones de la funcionalidad tiroidea en el adulto mayor**

La edad es un factor determinante para varias afecciones tiroideas debido a las múltiples alteraciones que se pueden hacer presente en este grupo etario, la prevalencia de las patologías tiroideas en el adulto mayor no están bien esclarecidas, refiriéndonos a las modificaciones funcionales tanto clínicas como subclínicas (Duntas, 2017).

La prevalencia del hipotiroidismo clínico en el adulto mayor se encuentra rondando el 6%, aumentando sustancialmente cuando se hace mención a la presentación subclínica la cual varía desde un 6.5% hasta un 15- 21%, en contraparte la hiperfunción tiroidea no presenta una prevalencia tan elevada, pero si es mayor en este grupo etario, evidenciando al hipertiroidismo clínico con frecuencias vacilantes de 0.5 – 3% y al hipertiroidismo subclínico con rangos entre el 1 - 2.5%, objetivando un progresivo ascenso con la edad y sexo femenino para todas estas alteraciones tiroideas (Jasim, Thyroid And Aging, 2017).

### **Exámenes de laboratorio**

Las pruebas de función tiroideas son evaluaciones séricas muy usadas en la práctica endocrinológica y se adoptan como una herramienta de diagnóstico, adecuación del tratamiento médico y en el seguimiento de cáncer diferenciado de tiroides (Nazanene, 2017). Una pequeña fracción de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> están presentes en la circulación en forma libre, siendo esta la porción de la hormona tiroidea (FT<sub>4</sub> y FT<sub>3</sub>) que puede ingresar a las células y emplear sus acciones fisiológicas (Ceccarini, 2017).

### **Hormona estimulante de tiroides o tirotropina (TSH)**

La tirotropina (TSH) es una glicoproteína de 28 kDa compuesta por subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  que presentan uniones no covalentes. Presenta amplia disponibilidad, bajo costo, alta sensibilidad y no menos importante, el hecho de que la secreción de TSH es extremadamente sensible a las

concentraciones plasmáticas de las TH libres y, por lo tanto, es un indicador válido del estado de la función tiroidea (Ceccarini, 2017).

Los ensayos de primera generación tenían la capacidad de detectar la TSH hasta niveles de 1 mUI/L (Ross D. S., 2018), lo que no permitía discriminación entre valores normales o reducidos. Además, un problema importante con los primeros RIA, era la existencia de reactividad cruzada con gonadotropinas, que comparten una subunidad  $\alpha$  común con TSH (Pierce 1971).

La segunda generación de pruebas para TSH, incluían ensayos inmunométricos con límites de detección de aproximadamente 0,1 mUI/L (Ceccarini, 2017). Dado que este valor está justo por debajo del rango normal de TSH (0.4 a 5.0 mUI/L), estos métodos pueden usarse para distinguir entre las diferentes afecciones tiroideas y el eutiroidismo (Ross D. S., 2018).

La tercera generación de ensayos tienen un límite de detección de 0.004-0.01 mUI/L aproximadamente (LoPresti, 1996). La sensibilidad de la línea actual rara vez da resultados falsos. Una fuente infrecuente de medición artefactual de TSH es la presencia en las muestras séricas de anticuerpos heterofílicos inducidos por inmunización con materiales contaminados con suero animal, o la presencia de factor reumatoide (Després, 1998).

### **Tiroxina (TT<sub>4</sub>) y triyodotironina (TT<sub>3</sub>) total**

Las hormonas tiroideas totales involucran un 99.97% de la T<sub>4</sub> y 99.7% de la T<sub>3</sub>, las cuales se unen a la globulina fijadora de T<sub>4</sub>, transtiretina, prealbúmina o albúmina. Por lo tanto, solo una pequeña cantidad de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> son libres y actúan sobre el eje hipotálamo-pituitario-tiroideas (HPT) como entidades metabólicamente disponibles (Ceccarini, 2017). La TBG se une al 75% de la T<sub>4</sub> sérica, mientras que TTR y ALB se unen 20% y 5%, respectivamente (Pappa, 2015).

Las pruebas de TT<sub>4</sub> y TT<sub>3</sub> han evolucionado, en la década de 1950, estas estimaban la concentración de TT<sub>4</sub> como "yoduro unido a proteínas"; En la década de 1960, se desarrollaron los primeros métodos competitivos de unión a proteínas que luego fueron reemplazados por

métodos de radioinmunoanálisis (RIA) (Chopra, 1971). Actualmente, se miden por técnicas que emplean inmunofluorescencia o quimioluminiscencia (Ceccarini, 2017), y otras inventivas como la cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía de gases y espectrometría se han acomodado en el campo de la investigación (Burman, 1981); (Tai, 2002); (Thienpont, 1994).

En adultos, las concentraciones normales de  $TT_4$  en suero varían de 58 a 160 nmol/L (4.5-12.6  $\mu\text{g/dl}$ ), mientras que las concentraciones de  $TT_3$  oscilan entre 1.2-2.7 nmol/L (80-180 ng/dl), sin diferencia de género significativa (Ceccarini, 2017).

### **Tiroxina ( $FT_4$ ) y triyodotironina ( $FT_3$ ) libre**

Existen dos formas de contabilizar las hormonas libres, la directa e indirecta (Thienpont L. M., 2013). Los métodos directos emplean una separación física (diálisis de equilibrio o ultrafiltración) para apartar la hormona libre de la fracción unida a la proteína (Nazanene, 2017), mientras que los indirectos se basan en la estimación tras la utilización de hormonas que se ligen a anticuerpos debidamente seleccionados (Ceccarini, 2017).

Los rangos de referencia de las TH libres varían según el método y se aproximan a 0.9-1.6 ng/dl (11.6-20.6 pmol/L) para  $FT_4$  y 2.3-4.2 pg/ml (3.5-6.4 pmol/L) para  $FT_3$  (Ceccarini, 2017). Desde una perspectiva clínica, la medición de  $FT_3$  generalmente es innecesaria, y suele ser relevante en estados clínicos peculiares caracterizados por secreción periférica de  $T_3$  como puede ocurrir con el adenoma tóxico o la enfermedad de Graves (Smith, 2016)

### **Hipotiroidismo clínico**

El diagnóstico depende en gran parte de los ensayos de laboratorio, esto como consecuencia de la poca especificidad de las expresiones clínicas típicas (Olmos,, Benseñor, & Lotufo, 2012) . El hipotiroidismo primario se determina por una concentración sérica alta de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y una baja concentración sérica de tiroxina libre ( $T_4$ ) (Ross D. S.,

2018). El hipotiroidismo secundario (central) se caracteriza por una baja concentración sérica de T4 y una concentración sérica de TSH que no está adecuadamente elevada (Ross D. S., 2018).

El hipotiroidismo manifiesto ha informado una prevalencia del 5,9% en las mujeres y del 5,4% en los hombres mayores de 65 años, todos estos datos observados en un estudio en Brasil (Benseñor, 2011). Los datos estadísticos de hipotiroidismo más antiguos arrojan valores equivalentes, indicando que es 5 a 8 veces más frecuente en mujeres que en hombres, su prevalencia varía de 0.1 a 2%, con un aumento de hasta 5% en sujetos mayores de 60 años. La incidencia media (con Intervalos de confianza del 95%) de hipotiroidismo espontáneo en mujeres es de 3.5/1000 sobrevivientes/año (2.8-4.5) y en los hombres fue de 0.6/1000 sobrevivientes/año (0.3-1.2) (Vanderpump, 1995).

Los síntomas de hipotiroidismo como la fatiga, depresión, amnesia y el insomnio pueden ser pasados por alto ya que es difícil de determinar si estos son signos de envejecimiento o indicios de alguna enfermedad tiroidea (Peeters, 2008). De hecho, muchos sujetos mayores eligen dejar esas quejas sin tratamiento, sintiendo que deben ser pasivamente aceptados como parte del proceso de senescencia, en cualquier caso, la calidad de vida puede verse gravemente afectada (Duntas, 2017).

La terapia de reemplazo hormonal debe iniciarse en todos los pacientes con hipotiroidismo clínico sin interesar la edad, en general, se recomienda comenzar con dosis más baja que los adultos jóvenes, ya que las hormonas tiroideas pueden aumentar la demanda de oxígeno del miocardio e inducir angina de pecho, arritmias cardíacas o infarto de miocardio (Jasim, Thyroid and aging, 2017). A pesar de una normalización más precipitada de TSH y FT<sub>4</sub> con dosis altas de levotiroxina en personas mayores, los síntomas de hipotiroidismo se mejoraron a una tasa semejante con dosis bajas (25 microgramos por día), con ajustes de medida cada 4 semanas. Por

lo tanto, no es necesario iniciar la terapia a dosis completas (Annemieke Roos & Suzanne P. Linn-Rasker, 2005).

El tamizaje de estas patologías ha generado polémicas en las diferentes directrices. Según el Grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos (USPSTF) revela que en este momento no hay pruebas suficientes para ponderar los beneficios de la detección temprana, en cambio La Academia Americana de Médicos de Familia (AAFP) y El Colegio Americano de Médicos (ACP) recomiendan tamizaje de la función tiroidea en mujeres mayores de 50 años. La Asociación Americana de la Tiroides (ATA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) defienden evaluar la función tiroidea en cualquier paciente en riesgo de hipotiroidismo y medir TSH en aquellos mayores de 60 años (Floriani, 2017).

### **Hipotiroidismo subclínico**

El hipotiroidismo subclínico está determinado por una tirotropina sérica elevada y un nivel de tiroxina libre en suero dentro de valores pertinentes, clasificándose en una condición leve con niveles de TSH entre 4.0 y 10.0 mUI/L (SCH leve) y una forma grave con TSH > 10.0 mUI/L (SCH severo) (D.J. Stott, 2017).

Las características bioquímicas de hipotiroidismo subclínico fluctúan entre el 8% y 18%, con predominio en las mujeres (D.J. Stott, 2017). La prevalencia informada es de 6.5 a 15% en personas longevas (Jasim, Thyroid and aging, 2017). Un pequeño porcentaje de pacientes mayores de 55 años progresan a hipotiroidismo manifiesto por año, mientras que los niveles de TSH pueden normalizarse en casi 50% de estos pacientes (Jasim, Thyroid and aging, 2017). Además, en países latinoamericanos se han reportado valores similares, siendo el que más llama la atención el de Chile, objetivando una prevalencia del 31.3% sin justificación alguna por sus autores (Santiago: Minsal, 2013).

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico no tiene síntomas o los tiene sin ser propios de esta entidad, Las molestias más reportadas fueron de memoria, bradipsiquia, calambres musculares, debilidad muscular, cansancio, piel seca, intolerancia al frío, ronquera, hinchazón de los ojos y estreñimiento (Canaris, 2000) Otro estudios hallaron que no hubo diferencias en los síntomas neuropsiquiátricos entre los pacientes con SCH y eutiroides (Jorde, 2006) (Joffe, 2013).

La etiología de mayor presentación es la tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto) asociada con anticuerpos anti-TPO (Baumgartner, 2014). Otras causas endógenas y exógenas incluyen: mutaciones del receptor de TSH; elevación transitoria de TSH durante la recuperación de una enfermedad grave y tiroiditis subaguda; insuficiencia suprarrenal primaria no tratada; farmacológicas (litio, amiodarona, inyecciones de TSH humana recombinante); y presencia de anticuerpos heterófilos (Javed, 2106).

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico es controvertido. La AAEC sugiere iniciar el tratamiento cuando los niveles de TSH son mayores de 10 mUI/L o si La TSH es de 5 a 10 mUI / L y se asocia con bocio o anticuerpos positivos contra la peroxidasa tiroidea, debido a la preocupación por la progresión a hipotiroidismo manifiesto (Jasim, Thyroid and aging, 2017).

La levotiroxina oral es el tratamiento de elección, la evidencia actual no sugiere el uso de liotironina ( $T_3$ ) o el tratamiento combinado de levotiroxina/liotironina (Pearce, 2013). Las pautas de la Asociación Europea de la Tiroides (ETA) recomiendan una dosis inicial ajustada por peso de 1.5  $\mu\text{g}$  / kg al día (por ejemplo, 100 o 125  $\mu\text{g}$ /diarios para un hombre, 75 o 100  $\mu\text{g}$  para mujeres) sin enfermedad cardíaca y 25-50  $\mu\text{g}$  diarios para cardiópatas y en los ancianos (Pearce, 2013). La TSH sérica debe volver a analizarse de 2 a 3 meses después de comenzar la levotiroxina con el objetivo de mantener la TSH en la porción inferior del rango recomendado

(0.4-2.5 mUI/l), aunque es admisible un nivel de referencia superior (1.0-5.0 mUI / l) en pacientes de edad avanzada (> 70 años) (Biondi B, 2008).

### **Hipertiroidismo clínico**

En el hipertiroidismo manifiesto, los niveles séricos de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> libre o niveles de T<sub>3</sub> aislados están elevados, y los valores en suero de tirotropina son suprimido (Biondi, 2018). La prevalencia de hipertiroidismo se ha acrecentado en los ancianos, con reseñas variables entre 0,5% al 3% en los mayores de 60 años (Mariotti, 1995).

El hipertiroidismo clínico está asociado con enfermedades cardiovasculares, como la fibrilación auricular, agrandamiento auricular e insuficiencia cardíaca congestiva, que prevalecen en pacientes mayores de 60 años, mientras que un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular ha sido obtenido en pacientes mayores de 65 años con fibrilación auricular (Jasim, Thyroid and aging, 2017).

El hipertiroidismo en los longevos conlleva a lidiar con dos grandes problemas, el primero determinad por su relación con la osteoporosis, que obligan a escaneos regulares de la densidad mineral ósea junto con una dieta adecuada y ejercicio (Grimnes, 2008). El segundo asociado con aumento de la depresión, eso fue demostrado en el estudio prospectivo de pravastatina (PROSPER) en personas de edad avanzada, lo que nos guía a considerar otras alternativas clínicas además de las cardíacas antes mencionadas.

En el tratamiento del hipertiroidismo, el yodo radiactivo es una opción razonable porque evita la cirugía y ofrece un beneficio conveniente y efectivo, aunque posteriormente origine hipotiroidismo iatrogénico. El tratamiento a largo plazo con tionamidas se puede considerar en los ancianos con la enfermedad de Graves (Jasim, Thyroid and aging, 2017).

El beta bloqueador y la combinación con medicamentos antitiroideos después de la administración de yodo radiactivo, pueden usarse para reducir el riesgo de taquiarritmias. El

enfoque quirúrgico se suele reservar para los bocios inmensos con síntomas obstructivos y/o si se sospecha de malignidad (Raffaelli, 2010).

### **Hipertiroidismo subclínico**

En el hipertiroidismo subclínico, los niveles de T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub> son normales, colocándose en el rango medio a superior de normal, y la tirotrópina se suprime, (Biondi, 2018). La prevalencia varía de 1% a 2.5% en la población con suficiente yodo y aumentos en poblaciones mayores, especialmente en mujeres (Jasim, Thyroid And Aging, 2017). Entre el 65% y el 75% de las personas con hipertiroidismo subclínico tienen niveles de tirotrópina de 0.1 a 0.4 mUI/L (hipertiroidismo subclínico leve), y el resto tiene tirotrópina niveles de menos de 0.1 mUI por litro (hipertiroidismo subclínico grave) (Biondi, 2018).

Las causas del hipertiroidismo subclínico son las mismas que las causas de hipertiroidismo manifiesto. Evidenciando etiologías endógenas comunes que incluyen bocio multinodular tóxico o adenoma tóxico y enfermedad de Graves y causas exógenas de hipertiroidismo subclínico a consecuencia de la ingesta excesiva de levotiroxina, liotironina o uso deliberado para eliminar la producción de tirotrópina (Biondi B, 2008).

No hay ensayos controlados aleatorios prospectivos sobre los beneficios del tratamiento de los pacientes con hipertiroidismo subclínicos. Para tratar o no tratar a veces puede depender del nivel de TSH (<0.1 mUI / L frente a 0.1-0.4 mUI / L), factores de riesgo clínico (fibrilación auricular, osteoporosis, etc.) y la causa de hipertiroidismo subclínico. Sin embargo, habitualmente se acepta que el tratamiento del hipertiroidismo subclínico debe iniciarse más fácilmente en sujetos mayores que en los más jóvenes (Cooper, 2012).

En ancianos con hipertiroidismo, se debe considerar el betabloqueante, suplementos de calcio y terapia con bisfosfonatos en personas con una baja densidad mineral ósea o en riesgo de osteoporosis (Cooper, 2012) resistencia a la insulina y fracturas (Jasim, Thyroid and aging,

2017). La AEEC recomienda que todos los pacientes con hipertiroidismo subclínico requieren controles clínicos y bioquímicos periódicos para revisar opciones terapéuticas individualizadas.

El hipertiroidismo subclínico según la ATA y AACE, si la TSH es menor a 0.1 mUI/L podría ser razonable el tratamiento en pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con arritmias cardíacas o mujeres posmenopáusicas en riesgo o con osteoporosis conocida. En otros casos, un cuidadoso seguimiento clínico y de laboratorio cada 6 meses parece apropiado (Floriani, 2017).

### **Capítulo 3: Afecciones de las alteraciones estructurales de la tiroides en el adulto mayor**

Las alteraciones estructurales de la glándula tiroidea básicamente implican al bocio, término que se refiere al crecimiento anormal de la glándula tiroides. Los bocios pueden ser difusos o nodulares, según la etiología, y pueden estar asociados con la producción normal, disminuida o aumentada de hormona tiroidea (Douglas S Ross D. S., 2018).

Las afecciones estructurales y en mayor cuantía los nódulos tiroideos son muy comunes, pero no siempre son fáciles de detectar por examen físico y toman importancia ya que se deberá estudiar la posibilidad de neoplasia (Patel, 2017).

Antes del advenimiento de las imágenes de rutina, se estimó que los nódulos tiroideos se identificaron por palpación en aproximadamente el 5-10% (Jasim, Thyroid and aging, 2017) y 30 a 70% por examen de ultrasonido. Esto sugiere que un gran reservorio de pequeños bocios nodulares está presente en prácticamente todas las comunidades (H. Gharib, 2016).

La prevalencia crece tras el llamado incidentaloma tiroideo, informado en alrededor del 65% de ultrasonografías (Theune, 2009), 15% con tomografías computarizadas (TC) o resonancia magnética (IRM) (Nam, 2015), y 1% a 2% con tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET) (Russ, 2015).

#### **Evaluación clínica**

El cuello y la tiroides se pueden examinar utilizando dos técnicas diferentes. La primera está con el examinador sentado o de pie detrás del paciente y usando ambas manos para palpar la glándula tiroides, ambos lóbulos y el istmo se palpan simultáneamente con los pulpejos del segundo, tercero y cuarto dedo. El segundo método es para que el inspector se pare al costado paciente usando los pulpejos del pulgar para un lóbulo y del segundo, tercer y cuarto dedos para lóbulo opuesto (Patel, 2017).

La sintomatología de un nódulo tiroideo o del crecimiento de la tiroides incluye sensación de globus (sensación de bulto o cuerpo extraño en la garganta); disfagia o quejas de deglución (estasis, asfixia, odinofagia), disnea, disfonía o ronquera; y dolor debido sangrado en el nódulo (Durante, 2017), sin embargo la mayoría suelen ser asintomáticos.

El examen físico de la tiroides debe incluir una inspección para los bultos visibles y la palpación de la tiroides y los ganglios linfáticos cervicales, buscando nodos firmes o fijos o una masa tierna lo que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con varias entidades (Durante, 2017).

### **Test de laboratorio**

La tirotropina sérica debe medirse durante la evaluación inicial de todos los pacientes con un nódulo tiroideo (H. Gharib, 2016). El objetivo es excluir nódulos hiperfuncionantes, alrededor del 5% de todos estos (Bomeli, 2010). Si la tirotropina sérica es subnormal, tiroxina o la triyodotironina libre debe medirse y una exploración con gammagrafía debe realizarse buscando la captación focal (H. Gharib, 2016). Los niveles de tirotropina superiores al rango, la tiroxina libre y los anticuerpos antitiroideos deben medirse para cuantificar el grado de la hipofunción tiroidea y para evaluar la tiroiditis de Hashimoto.

La determinación rutinaria de tiroglobulina sérica en la evaluación de nódulos no se recomienda, a pesar de que alguna evidencia sugiera que los niveles altos puedan predecir algún tipo de malignidad. La calcitonina es un marcador para el cáncer medular de tiroides. Sin embargo las directrices recientes no apoyan su uso, los niveles basales de calcitonina de más de 100 pg/ml proponen un diagnóstico de cáncer de tiroides medular con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 100% (Durante, 2017).

## Test de imagen

La ecografía es la herramienta cardinal para la estratificación inicial del riesgo de cáncer en los nódulos tiroideos y un valioso aliado para discernir sobre la utilidad de una punción aspirativa con aguja fina (PAAF), es necesario una resolución de 12 MHz para obtener una excelente definición de imagen (Durante, 2017).

Un informe de ultrasonido (US) de tiroides debe incluir una descripción del parénquima tiroideo, ubicación del nódulo, tamaño en 3 dimensiones, rasgos y pesquisas de los ganglios linfáticos cervicales (Medicina, 2013). Las características del ultrasonido asociadas con malignidad incluyen nódulos sólidos, hipocogenicidad, márgenes que parecen infiltrativos o irregulares y presencia de microcalcificaciones. Además, un nódulo rodeado por calcificaciones de borde interrumpido con evidencia de extrusión de tejido blando es probable que sea un cáncer infiltrante (Luna, 2012).

La alta sospecha de malignidad definida con un riesgo del 70% -90% de malignidad, se justifica con un nódulo sólido hipocóico o un elemento hipocóico en una parte del nódulo quístico con una o más de las siguientes distinciones: márgenes irregulares, más alto que ancho de forma amplia, calcificaciones en llanta interrumpida con pequeños componentes de tejido blando hipocóico extrusivo, o evidencia de extensión extratiroidea. Un nódulo con estos patrones es muy posible de que sea un carcinoma papilar de tiroides (PTC), nódulos con el patrón de alta sospecha y medir  $\geq 1$  cm debe someterse a biopsia de aguja fina (Haugen, 2015).

La sospecha intermedia presenta un riesgo del 10% al 20% de malignidad. Se describe a un nódulo sólido hipocóico con margen regular, pero sin evidencia de microcalcificaciones, extensión extratiroidea, más alto que la forma ancha. Esta apariencia tiene la sensibilidad más alta (60% -80%) para PTC, pero una especificidad en comparación al patrón anterior, y la biopsia con aguja fina se debe considerar para estos nódulos  $\geq 1$  cm (Haugen, 2015).

La baja sospecha de malignidad indica un riesgo del 5% al 10%, encontramos un nódulo sólido isoecoico o hiperecoico, o parcialmente quístico sin evidencia de microcalcificaciones, ni margen irregular, ni extensión extratiroidea, ni más alto que ancho (Haugen, 2015). Solo alrededor del 15% -20% de las neoplasias tiroideas muestran un patrón con ecogenicidad baja o normal en los EE. UU, y estos son generalmente la variante folicular de PTC o carcinoma folicular de tiroides (FTC) (Moon, 2008) . Menos del 20% de estos nódulos son parcialmente quísticos. Por lo tanto, la observación puede estar resguardada hasta que el tamaño sea igual o mayor a 1,5 centímetros (Haugen, 2015).

La muy baja sospecha describe un riesgo de malignidad menor al 3%, estos son nódulos espongiiformes o nódulos parcialmente quísticos, sin ninguna de las particularidades ecográficas puntualizadas en los patrones de sospecha baja, intermedia o alta. Si se realiza PAAF, la el nódulo debe ser de al menos 2 cm. La vigilancia puede ser una opción en nódulos mayores o iguales a 2 cm (Haugen, 2015). Tras esta recomendación de la ATA, en Turquía decidieron comprobar si todos los nódulos espongiiformes son benignos, y posterior al análisis de 96 nódulos llegaron a las mismas conclusiones de la ATA (Aydoğan, 2018).

Los nódulos benignos con menos del 1% de riesgo de malignidad, son puramente quísticos dándole baja probabilidad de malignidad, y la biopsia con aguja fina no está indicada para fines de diagnóstico. Aspiración con o sin ablación de etanol se puede considerar como una intervención terapéutica si un quiste es grande y sintomático; la citología se debe realizar si se realiza la aspiración (Haugen, 2015).

### **Pruebas moleculares**

Las pruebas moleculares en biopsias por PAAF tiene gran aceptación en los Estados Unidos como un enfoque trascendente para diagnosticar nódulos tiroideos con resultados indeterminados (Fagin, 2016). Las pruebas moleculares más utilizadas son el análisis mutacional y análisis de

expresión génica, en el cual la información genética puede derivarse de la misma muestra de biopsia por PAAF (Wong, 2018).

El análisis mutacional implica aislar ADN de células foliculares tiroideas y realizar secuenciación de genes, centrándose en posibles mutaciones en BRAF, RAS, TERT, TP53 y otros genes relevantes, así como genes de fusión, siendo esto una regla, ya que si se detectan aumenta la probabilidad de cáncer de tiroides (Nikiforov, Role of Molecular markers in thyroid nodule management: Then and now, 2017), (Eszlinger, 2017).

En un ensayo, realizado en un solo establecimiento que involucró a 239 pacientes con Bethesda categoría 3 o 4, la prueba mutacional (ThyroSeq) arrojó un valor predictivo negativo (VPN) de aproximadamente 96% y un valor predictivo positivo (VPP) de 80% (Carty, 2015). Otras revisiones plantean un VPN y VPP de 94% y 74%, respectivamente (Wong, 2018).

El segundo tipo de prueba molecular, llamado análisis de expresión génica o clasificadora de expresión génica (GEC), utiliza un algoritmo patentado para examinar la expresión en un gen de 167 paneles (Sorrent, 2016). En un análisis agrupado de 12 estudios que involucran 1303 nódulos, el valor predictivo negativo fue del 92% (IC 95%, 87% - 96%) y un valor predictivo positivo bajo (rango, 13% -23%) (Al-Qurayshi, 2017).

### **Citología**

La biopsia por PAAF proporciona el diagnóstico con información más acertada, es simple, segura y confiable (Wong, 2018). Si el nódulo no es fácilmente palpable o quística, se realiza mejor con guía ultrasonográfica. En los Estados Unidos y gran parte del mundo, los informes de resultados citológicos están estratificados con el sistema actualizado de clasificación Bethesda 2017 (Durante, 2017).

Estas categorías son: (I) no diagnósticas /insatisfactoria; (II) benigno; (III) atipia de significado indeterminado / lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS); (IV)

neoplasia folicular / sospechosa de neoplasia folicular (FN / SFN); (V) sospechoso de malignidad y (VI) maligno (Haugen, 2015).

### **Categoría I / No diagnóstica**

Las biopsias por PAAF no diagnósticas o insatisfactorias son aquellas que no cumplen con los precisiones citológicas cuantitativas o cualitativas, es decir, la presencia de al menos seis grupos de células foliculares, cada grupo contiene al menos 10 células epiteliales, de preferencia en una sola diapositiva (Baloch, 2008); (Tam , 2000). La frecuencia de malignidad entre todas las muestras no diagnósticas es del 1% al 4% (Haugen, 2015).

Después de resultado citológico no diagnóstico, repetir la PAAF con guía ultrasonográfica, aumenta sustancialmente la tasa de adecuación de la muestra (Tam , 2000). Se ha sugerido la recreación de la PAAF antes de los 3 meses, para impedir la interpretación de falsos positivos debido a cambios reactivos y reparativos inducidos por la biopsia (Layfield, 2008),

Dos estudios han cuestionado la necesidad de un período de espera de 3 meses después de la primera PAAF, porque no encontraron una correlación entre rendimiento diagnóstico y precisión (Singh, 2011). Lo que formula en relación al período de espera de 3 meses, es que la biopsia probablemente no sea necesaria (Haugen, 2015). Repetir la PAAF con orientación ultrasonográfica generará un diagnóstico citológico en el 60% al 80% de nódulos, particularmente cuando el componente quístico es menor del 50% (Orija, 2007). Los nódulos con una porción quística mayor, tienen una notable probabilidad de obtener especímenes no diagnóstico en ambas PAAF (Choi, 2012).

### **Categoría II / Benigna**

Si el nódulo es benigno en la citología, no se requieren más estudios diagnósticos o tratamientos, la PAAF guiada por ultrasonografía disminuye la tasa de falsos negativos de una

citología benigna (Haugen, 2015), Aunque faltan estudios prospectivo, las tasa de malignidad es de solo el 1% o 2% (Illouz, 2007).

Los análisis congregado de 12 estudios, mostraron que de 4055 pacientes con citología benigna que se sometieron a cirugía, la tasa de malignidad fue del 3,2% (Tee, 2007). Además se ha descubierto que nódulos de igual o mayor tamaño a 4 centímetros, la lobectomía o tiroidectomía tienen mayor rentabilidad diagnóstica, detectando hasta un 22 % de cáncer de tiroides (Wharry, 2014).

El seguimiento de nódulos tiroideos con dictamen citológico benigno, deben ser definidos por la estratificación del riesgo basada por el patrón ultrasonográfico (US), nódulos con alta sospecha de malignidad se debe renovar la PAAF guiada por US en 12 meses (Haugen, 2015), con sospecha de malignidad baja a intermedia repetir ultrasonografía a los 12 o 24 meses. Si se aprecia un aumento del 20% en al menos dos dimensiones del nódulo, con un incremento mínimo de 2 mm o más de un 50% en el volumen, existe sospecha de malignidad y la PAAF guiada por US podría repetirse (Haugen, 2015).

### **Categoría III / Lesión folicular de significado indeterminado o Atipia de significado indeterminado (FLUS / AUS)**

Los resultados citológicos por PAAF con patrones de FLUS o AUS, se lo denominan indeterminados. El peligro de malignidad con estas clasificaciones citológicas oscilan entre 5 y 15 % (Cibas, 2017). Esta categoría incluye lesiones con atipia nuclear leve, lesiones mixtas macro y micro foliculares en las que la proporción es similar, lesiones con cambios oncocíticos extensos (células de Hürthle) (Douglas, 2018).

En los nódulos con patrón FLUS o AUS, el enfoque varía según la disponibilidad de pruebas moleculares, por lo que algunos centros con accesibilidad a este tipo de exámenes, recolectan una muestra adicional para efectuarla (Douglas, 2018). En otras instituciones la PAAF se repite en un

intervalo de 6 a 12 semanas o incluso antes (Singh, 2011). Si no se dispone de estudios moleculares y obtenemos reiterados patrones de células atípicas, sugerimos la cirugía diagnóstica (lobectomía tiroidea). Sin embargo, con hallazgos de atipia arquitectónica leve, es decir, más del 50 % de fragmentos macrofoliculares sin sospecha ultrasonográfica de malignidad, una opción es el monitoreo, con nueva US de tiroides en 12 meses (Douglas, 2018).

El Comité Científico de Tiroides AACE y un consenso del Comité de Asuntos Quirúrgicos de ATA, indican que el uso de marcadores moleculares en muestras indeterminadas de PAAF no debe pretender reemplazar otras fuentes de información o juicio clínico (Bernet, 2014),

#### **Categoría IV / Neoplasia folicular o sospechosa de neoplasia folicular (FN / SFN)**

Los resultados citológicos por PAAF con patrones FN o SFN, al igual que la categoría 3 se los denominan indeterminado. El riesgo de malignidad con estas categorizaciones alternan entre 15 y 30 % (Haugen, 2015). Esta condición incluye el apiñamiento de las células y/o la producción de microfóliculos sin características nucleares del cáncer papilar de tiroides (Wong, 2018). Las neoplasias foliculares pueden ser adenomas foliculares benignos (incluidos nódulos autónomos), cánceres foliculares, cánceres papilares variantes foliculares o NIFTP (Douglas, 2018).

La citología de neoplasia folicular (FN) demanda de lobectomía diagnóstica en determinados entornos clínicos, por ejemplo, pacientes jóvenes con nódulos grandes (Douglas, 2018). Si el ambiente no es preocupante, enviamos la PAAF para pruebas moleculares si estas están disponible (Haugen, 2015). Si no se consiguió una ejemplar adicional de PAAF, esta se repite en un periodo de 6 a 12 semanas, o antes de ser necesario (Singh, 2011).

#### **Categoría V / Sospechoso de malignidad**

Esta categoría del Sistema Bethesda exterioriza rasgos citológicos que incitan una fuerte sospecha de malignidad, principalmente para PTC, sin embargo no es suficiente para un

diagnóstico concluyente (Cibas, 2017). Esta es el grupo con mayor riesgo de neoplasia, siendo alrededor del 60% al 75% (Haugen, 2015).

Ensayos que adoptan el sistema Bethesda ha notificado este patrón en aproximadamente el 1% al 6% de todas las PAAF, que posterior a la cirugía se halló malignidad en el 53% al 87% de estos nódulos (Crippa, 2012). Debido al alto riesgo de cáncer, este grupo tiene indicación quirúrgica (Haugen, 2015). Se han planteado pruebas genéticas para refinar la necesidad de cirugía, ya que el manejo quirúrgico cambiaría basado en un resultado positivo. Las mutaciones de BRAF confieren casi el 100% de probabilidad de malignidad (Nikiforov, Genética molecular y diagnóstico de cáncer de tiroides, 2011).

### **Categoría VI / Malignidad**

Las neoplasias de tiroides son los tumores endocrinos más comunes y con mayor prevalencia en mujeres y ancianos (Jasim, Thyroid and aging, 2017). El envejecimiento representa un factor importante para definir la agresividad de los carcinomas de tiroides, tanto los tipos foliculares como anaplásicos que además aumentan en el sexo masculino (Morganti, 2005).

La neoplasia tiroidea es una entidad que va en aumento franco, en los Estados Unidos, aproximadamente 63,000 nuevos casos de cáncer de tiroides se predijo serían diagnosticados en 2014 (Siege, 2014), en comparación con 37,200 en 2009, dato publicado en las últimas guías ATA (Haugen, 2015).

### **Clasificación de Neoplasias tiroideas**

La incidencia del cáncer de tiroides se ha acentuado en muchos países en comparación con la de otros cánceres humanos (Davis L, 2006). Aproximadamente el 90% de las neoplasias tiroideas no medulares se originan a partir de células foliculares tiroideas, y se clasifican como carcinomas de tiroides diferenciados (DTC). Los DTC se subdividen en carcinoma folicular de tiroides (FTC)

y carcinoma papilar de tiroides (PTC), este último más prevalente y representa aproximadamente el 80% de los DTC (Nikiforov, Genética molecular y diagnóstico de cáncer de tiroides, 2011).

Los carcinomas de tiroides indiferenciados o anaplásicos representan menos del 5% y con frecuencia se asocian con la recurrencia de la enfermedad y la muerte (Nikiforov, Genética molecular y diagnóstico de cáncer de tiroides, 2011). Finalmente, el carcinoma medular tiroideo, que se deriva de las células C parafoliculares, produce calcitonina y representa aproximadamente el 5% de los carcinomas tiroideos (Coelho, 2018).

## Capítulo 4: Metodología

### Método

#### Objetivos.

##### General.

Determinar las características de las afecciones tiroideas en el paciente adulto mayor que acude a la Consulta Externa de la Especialidad de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el Primer Semestre de 2018.

##### Específicos.

- Determinar la prevalencia de afecciones tiroideas en adultos mayores
- Identificar hipotiroidismo clínico y subclínico en este grupo de pacientes
- Identificar hipertiroidismo clínico y subclínico en la población estudiada
- Describir otras patologías tiroideas encontradas y caracterizarlas
- Determinar las comorbilidades asociadas con las afecciones tiroideas

#### Hipótesis:

El hipotiroidismo subclínico es la afección de la tiroides más frecuente en el paciente adulto mayor que acude al servicio de Consulta Externa del Hospital Enrique Garcés en el Primer Semestre de 2018.

#### Operacionalización de variables

*Tabla 1 Operacionalización de variables*

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	ESCALA	TIPO	MEDIDA
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años	Numérica	Cuantitativa a continua	Mediana
SEXO	Conjunto de características	Sexo	Hombre Mujer	Cualitativa nominal	Frecuencia

	físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos que los definen como hombre o mujer				
ETNIA	Comunidad humana que comparten un conjunto de rasgos de tipo sociocultural, al igual que afinidad racial.	Mestizo Blanco Afrodescendiente Indígenas	Mestizo Blanco Afrodescendiente Indígenas	Cualitativa nominal	Frecuencia
ZONA DE VIVIENDA	Áreas demográficas basadas en la agrupación de las localidades o centros poblados de acuerdo a su tamaño poblacional y actividades que en estas se realizan.	Urbano: Aquellas poblaciones que constituyen ciudades. Rural: que se encuentran rodeadas de recursos naturales como el campo.	Urbano Rural	Cualitativa nominal	Frecuencia
NIVEL DE INSTRUCCIÓN	Grado más elevado de estudios realizados o en curso, sin tener en cuenta si se han terminado o están provisional o definitivamente incompletos.	Años de estudios concluidos	Analfabeto Primaria Secundaria Técnico Superior	Cualitativa ordinal	Frecuencia
DIABETES MELLITUS TIPO 2	Enfermedad que consiste en hiperglucemia crónica fundamentada en resistencia a la insulina.	Antecedente previo	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Enfermedad crónica con incremento continuo de cifras de tensión arterial	Antecedente previo	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	Trastorno caracterizado por isquemia o hemorragia en arterial principales cerebrales	Antecedente previo	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia

INSUFICIENCIA CARDIACA	Falla en el bombeo o llenado del corazón	Antecedente previo	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO	Oclusión total o parcial de las arterias coronarias	Antecedente previo	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia
ANTECEDENTE DE DISFUNCIÓN TIROIDEA	Afección que involucran trastornos del funcionamiento, tanto alto o bajo de la tiroides	Antecedente previo	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia
TRATAMIENTO PARA AFECCIONES TIROIDEAS	Procedimiento que cambia la historia natural de una patología	Hormona tiroidea Antitiroideo Cirugía Quimioterapia Ninguno	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia
DISFUNCIÓN TIROIDEA FUNCIONAL	trastornos del funcionamiento clínicos y subclínico de la gandula tiroidea	Hipotiroidismo clínico Hipotiroidismo subclínico Hipertiroidismo clínico Hipertiroidismo subclínico	Hipotiroidismo clínico Hipotiroidismo subclínico Hipertiroidismo clínico Hipertiroidismo subclínico	Cualitativa ordinal	Frecuencia
<i>AFECCIÓN ESTRUCTURAL TIROIDEA A LA PALPACIÓN</i>	Alteración de la glándula tiroidea en su morfología o tamaño	Técnicas semiológicas y visuales para detectar daños estructurales	0A: Tiroides no palpable o palpable con dificultad  0B: Tiroides se palpa con facilidad, pero no se ve al hiperextender el cuello.  1: Tiroides fácilmente palpable y visible con el cuello en hiperextensión. Un nódulo único con tiroides normal se incluye en este grado.  2: Tiroides palpable y visible con el cuello en posición normal.	Cualitativa ordinal	Frecuencia

			3: Tiroides visible a distancia		
			4: Bocio gigante		
<i>NIVELES SÉRICOS DE TIROTROPINA</i>	Hormona producida en la hipófisis estimulante de hormonas tiroideas	Medición de tirotropina en suero	Alto: (>5 mUI/L) Normal: (0.4 – 5 mUI/L) Bajo: (< 0.4 mUI/L)	Numérica ordinal	Frecuencia
<i>NIVELES SÉRICOS DE TETRAYODOTIRONINA</i>	Hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la tiroides	Medición de tetrayodotironina en suero	Alto: (> 1.6 ng/dl) Normal: (0.9 – 1.6 ng/dl) Bajo: (< 0.9 ng/dl)	Numérica ordinal	Frecuencia
<i>AFECCIÓN ESTRUCTURAL TIROIDEA A LA ULTRASONOGRAFÍA (US)</i>	Alteración de la glándula tiroidea en su morfología o tamaño detectada por ultrasonografía	Evidencia ultrasonográfica para detectar daños estructurales	1: Tiroiditis 2: Bocio simple 3: Bocio nodular 4: Bocio multinodular	Cualitativa ordinal	Frecuencia
<i>NÓDULO TIROIDEO</i>	Lesión discreta dentro de la glándula tiroides que es distinta radiológicamente del parénquima tiroideo circundante	Presencia ultrasonográfica o de alteración en la anatomía tiroidea	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia
<i>NÓDULOS TIROIDEOS CON CARACTERÍSTICAS MALIGNAS EN US</i>	Características de los nódulos tiroideos que aumentan el riesgo de Cáncer de tiroides	Presencia ultrasonográfica o de alteración en la anatomía nodular	Si No	Cualitativa Nominal	Frecuencia
<i>PUNCIÓN CON AGUJA FINA DE LA TIROIDES</i>	Procedimiento que con aguja que intenta tomar tejido tiroideo para estudio histopatológico	Envío de muestra de tejido de tiroides para estudio	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencia
<i>HISTOPATOLOGÍA DE TIROIDES</i>	Informes de resultados citológicos estratificados con el sistema actualizado de clasificación Bethesda 2017	Reporte de resultado citológico	I: no diagnósticas /insatisfactoria II: Benigno; III: Atipia de significado indeterminado / lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS)	Cualitativa ordinal	Frecuencia

---

IV: Neoplasia  
folicular /  
sospechosa de  
neoplasia  
folicular (FN /  
SFN)  
V: Sospechoso  
de malignidad  
VI: Maligno

---

Elaborado por: Cristhian Ortega

**Tipo de estudio:**

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal que pretende caracterizar la patología tiroidea con énfasis a su funcionalidad, sin descuidar las afecciones estructurales, en el paciente adulto mayor que acude al Servicio de Consulta Externa del Hospital Enrique Garcés en el Primer Semestre del 2018.”

**Universo:**

El universo de la muestra fue estimada a partir de la cantidad de pacientes mayores de 65 años, tanto hombres (n=9925) como mujeres (n=17544) que acudieron en el año 2016 a la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital general “Dr. Enrique Garcés”, contabilizando en el sistema informático “RDACAA” aproximadamente 27469 usuarios de atención médica.

**Muestra:**

A partir de la población antes mencionada y debido a que se desea establecer las características de las afecciones tiroideas, las cuales no presentan una prevalencia uniforme, se decidió utilizar para el cálculo de la muestra una prevalencia estimada del 50%, que otorga un nivel de confianza del 95% y un error de la muestra del 5%. Con los mencionados datos y mediante el programa estadístico Epi -Info del CDC se calculó la muestra para un estudio

descriptivo mediante muestreo aleatorio simple de 379 pacientes como se expone en la siguiente tabla.

*Tabla 2* *Calculo de la muestra*

<i>Nivel de confianza</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>
80%	163
90%	268
95%	379
97%	463
99%	648
99.9%	1042
99.99%	1435
<i>Tamaño poblacional</i>	27469
<i>Frecuencia esperada</i>	50%
<i>Límites de confianza</i>	5%

Adaptado de la fuente: Epi-Info CDC App.  
Elaborado por: Cristhian Ortega

### **Criterios de Inclusión**

Formarán parte del estudio todos aquellos pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

- Edad mayor a 65 años, de ambos sexos y de cualquier auto identificación racial, zona de vivienda y situación económica.

### **Criterios de exclusión**

- Personas con criterios de terminalidad.

- Pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia adquirida.
- Pacientes hospitalizados
- Pacientes tiroidectomizados y que hayan recibido yodoterapia

### **Procedimientos de recolección de la información**

La información fue recolectada por un médico estudiante del posgrado de medicina interna, bajo la supervisión de un especialista de la misma carrera, llevando a cabo revisión de las historias clínicas del paciente adulto mayor que acudió al Servicio de Consulta Externa del Hospital Enrique Garcés en el Primer Semestre de 2018.

Se recogerá información acerca de datos de filiación, antecedentes patológicos tiroideos y no tiroideos y tipo de tratamiento. Se buscará además información sociodemográfica en la que se incluye grado de escolaridad, lugar de vivienda, todos estos datos registrados en la historia clínica médica.

Además, en la historia clínica evidenciaremos los exámenes de laboratorio de funcionalidad tiroidea (Equipo Roche, modelo Cobas e 601) y estudios ultrasonografico de trastornos morfológicos de la glándula tiroides los cuales serán documentados.

### **Plan de análisis de datos.**

Se tabulará la información a partir de una base de datos digital realizada en hojas de cálculo de EXCEL Microsoft office 8 y se analizarán mediante el Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS), versión 25.0 (SPSS - Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Se ejecutará el análisis estadístico descriptivo, las variables cualitativas y cuantitativas serán definidas sus medias y frecuencias. Conjuntamente se efectuará el análisis estadístico inferencial entre las variables que se busca determinar asociación.

El nivel de significación estadística que se espera alcanzar es un valor  $p < 0,05$  con un intervalo de confianza del 95%.

**Aspectos bioéticos:**

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Enrique Garcés y por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador – Quito.

**Propósito:**

Obtener información acerca de las afecciones tiroideas en el paciente adulto mayor, puesto que es una población en quienes se debe prestar especial atención por los cambios fisiológicos que sufren y por ende son propensos a manifestar varios trastornos tiroideos.

**Procedimiento:**

Se recogerá información antes detallada de las historias clínicas de los pacientes, posteriormente se ingresará la información en el programa Excel Microsoft office 8 para su consiguiente análisis en el Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS).

**Obtención del consentimiento informado:**

Se iniciará el abordaje de los pacientes presentándonos como médicos posgradistas e investigadores de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y se hará especial énfasis en que todas las personas que accedan de manera voluntaria a participar en el estudio, deberán firmar un consentimiento informado realizado bajo la declaración de Helsinki y que todos los datos obtenidos serán manejados con confidencialidad.

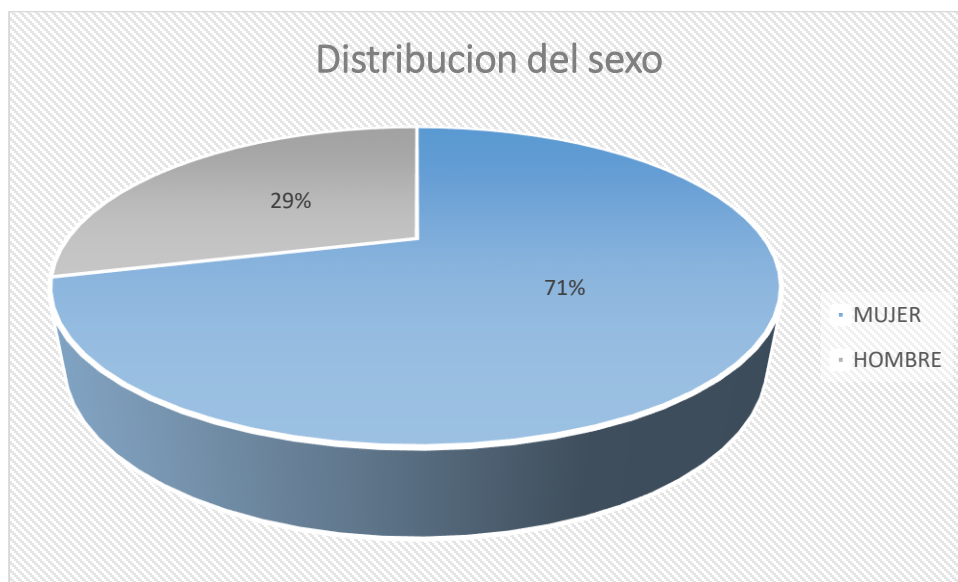
**Confidencialidad de la información:**

Con esta investigación, se realiza algo fuera de lo ordinario en la comunidad. No se compartirá la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial.

## Capítulo 5: Resultados

### Descripción general de los pacientes.

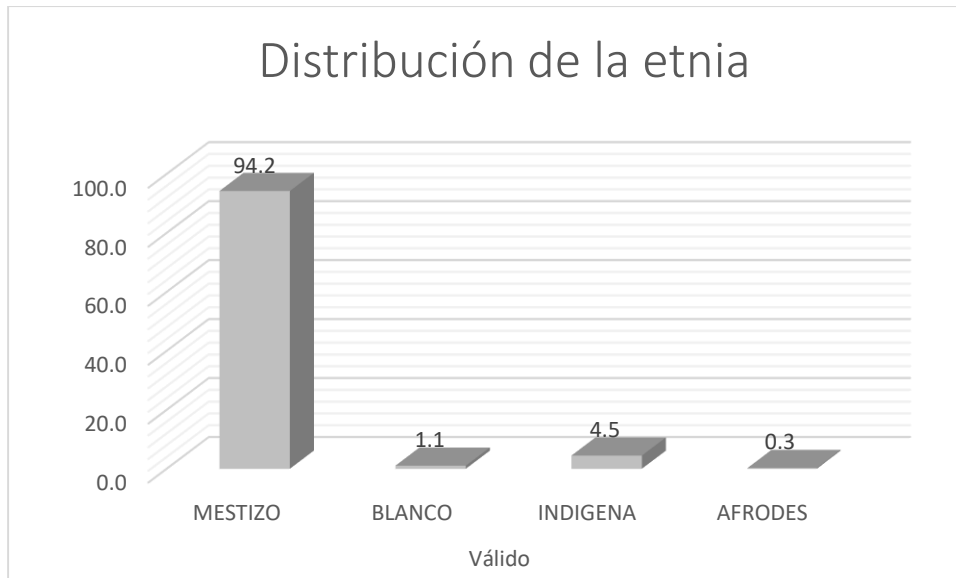
Se admitieron 380 pacientes adultos mayores, de los cuales 270 (71.1%) fueron mujeres. La edad mínima fue de 65 y la máxima de 95 años con una mediana de 73 años. 358 (94.2%) se auto identificaron con la etnia mestiza y 17 (4.5%) como indígenas.



*Figure 1 Distribución del sexo en la población*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*



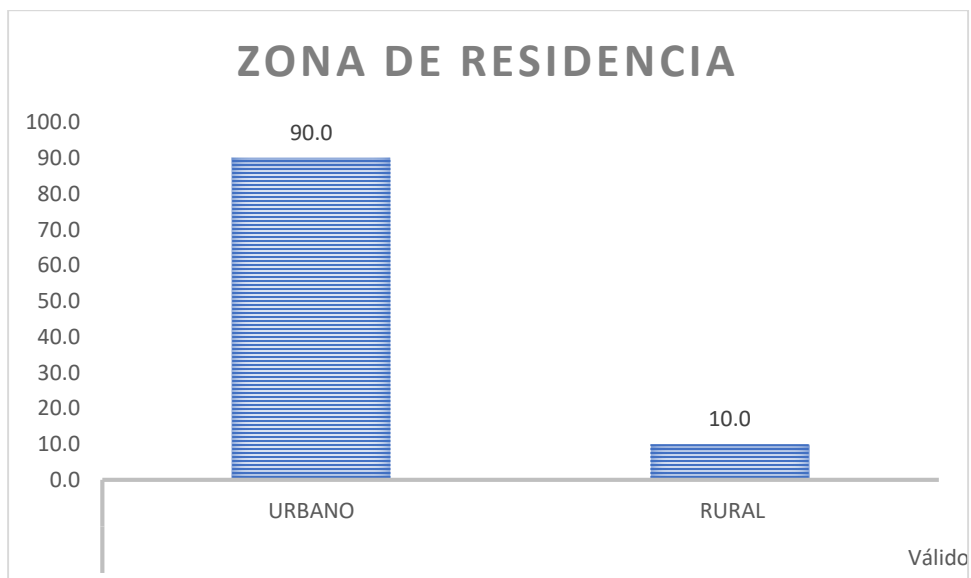
*Figure 2 Distribución de la etnia en la población*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

### **Procedencia e instrucción académica de los pacientes.**

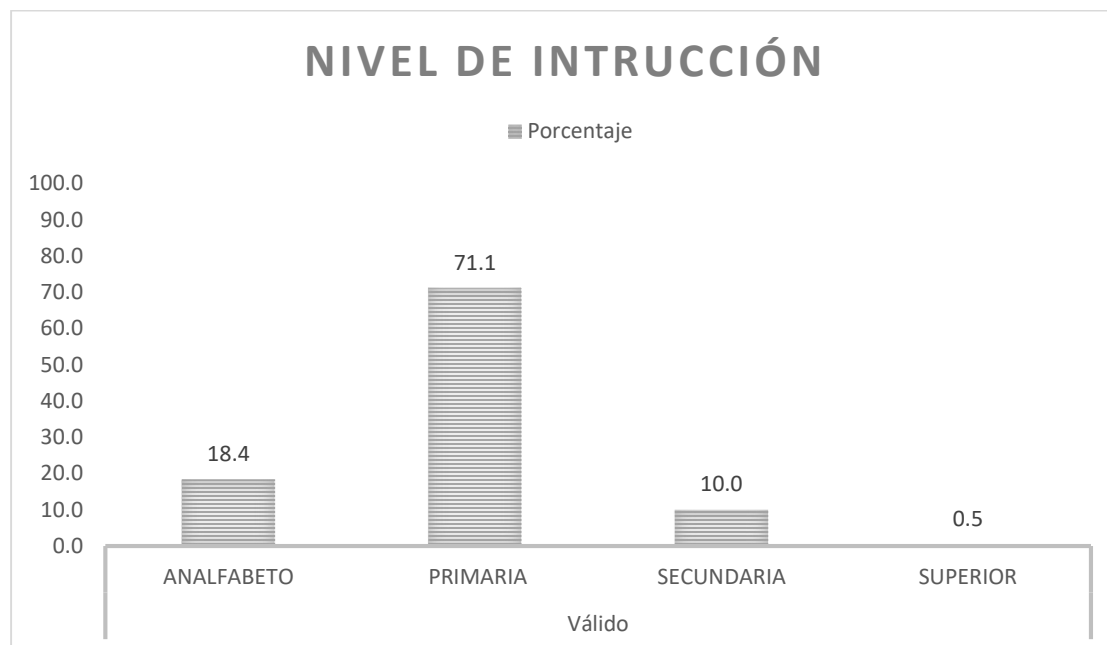
El número de pacientes que residen en zonas urbanas fue de 342 (90%) y, 270 (71.1%) tuvo una instrucción primaria, catalogándose como analfabetos a 70 (18.4%).



*Figure 3 Distribución de la zona de residencia en la población*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*



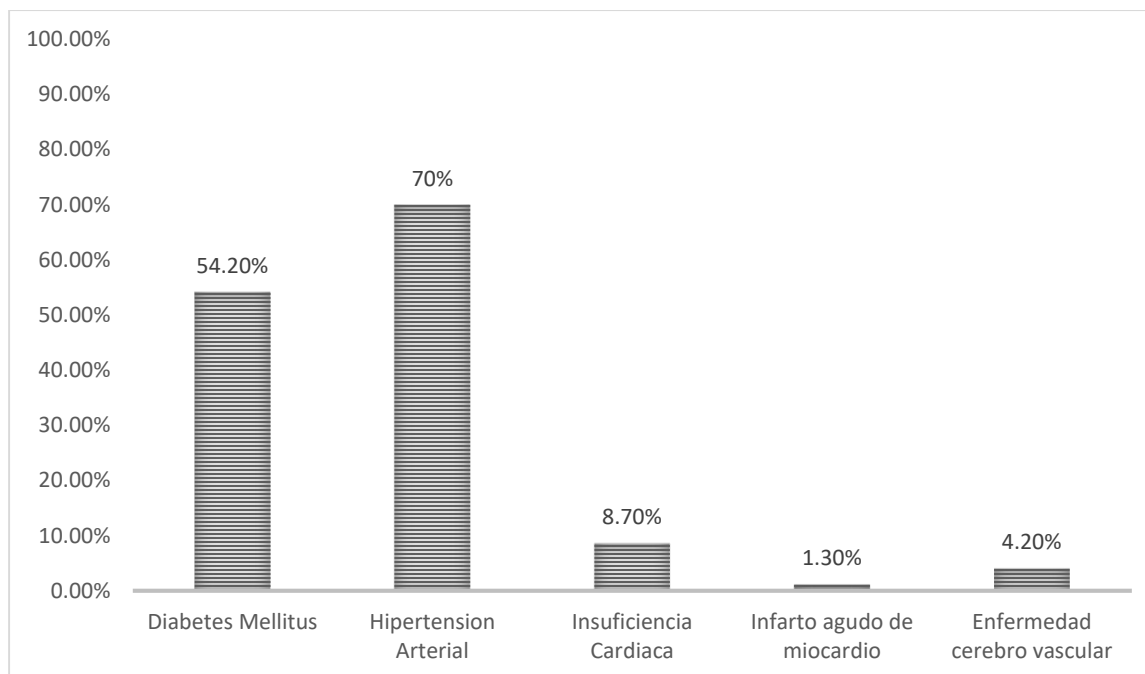
*Figure 4 Nivel de instrucción en los adultos mayores*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

### **Comorbilidades identificadas en los pacientes.**

Dentro de la población estudiada se identificaron varias comorbilidades siendo las más importantes diabetes mellitus tipo 2 en 206 (54.2%) y la hipertensión arterial en 266 (70%).



*Figure 5 Prevalencia de las comorbilidades estudiadas*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

### **Descripciones de las afecciones tiroideas estructurales**

Se reportaron en las historias clínicas 22 (5.8%) tiroides palpables, sin especificar clasificación según criterios OMS, sin embargo notamos que a 23 (6.1%) pacientes de la población total le realizaron ultrasonografía tiroidea, de los cuales 12 pacientes no tenían tiroides palpables y 11 pacientes con tiroides palpables si tuvieron ecografía.

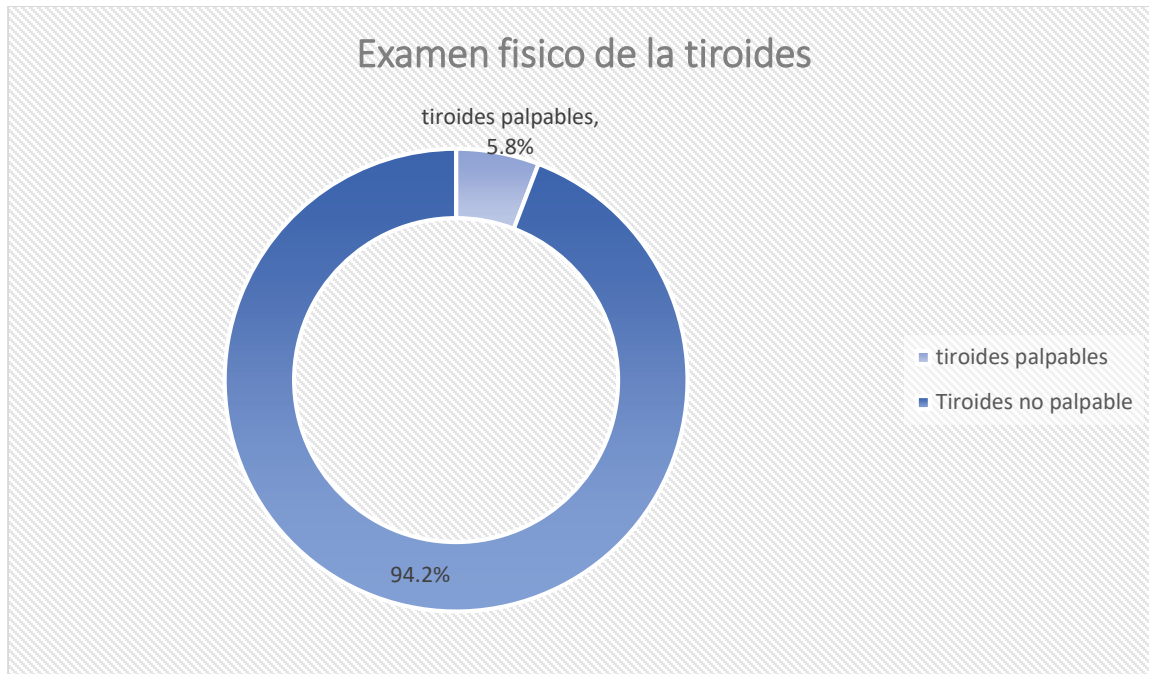


Figure 6 Examen físico de la tiroides

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Cristhian Ortega

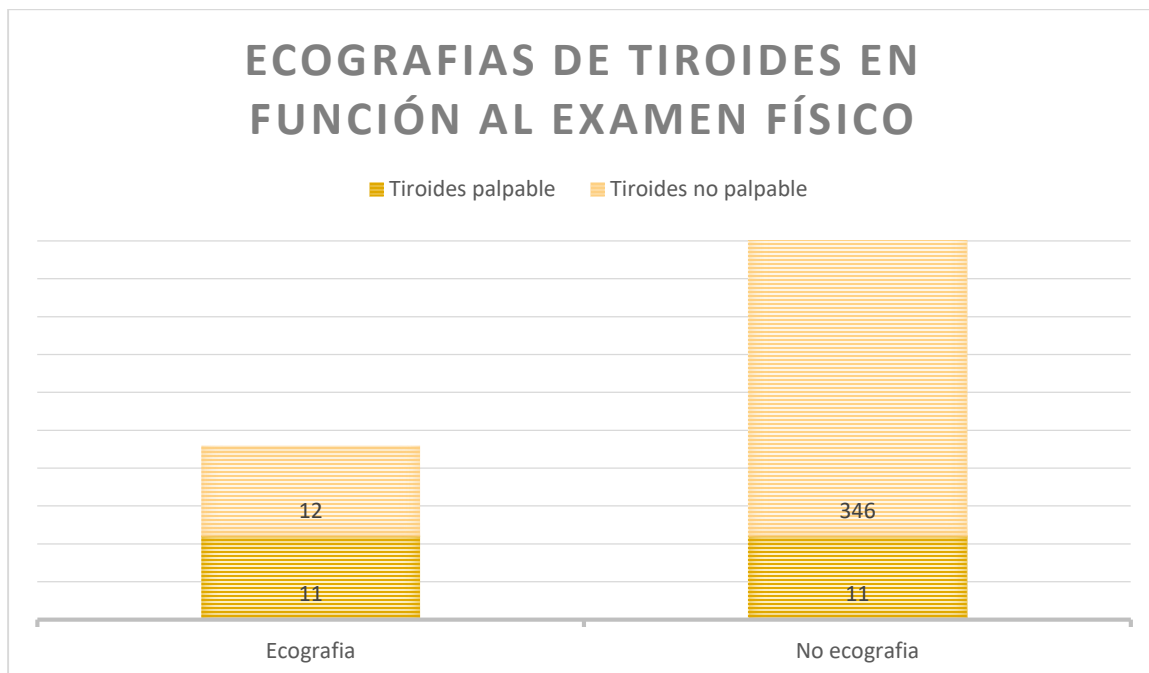


Figure 7 Ecografías de tiroides realizadas en la población en relación a la tiroides palpable

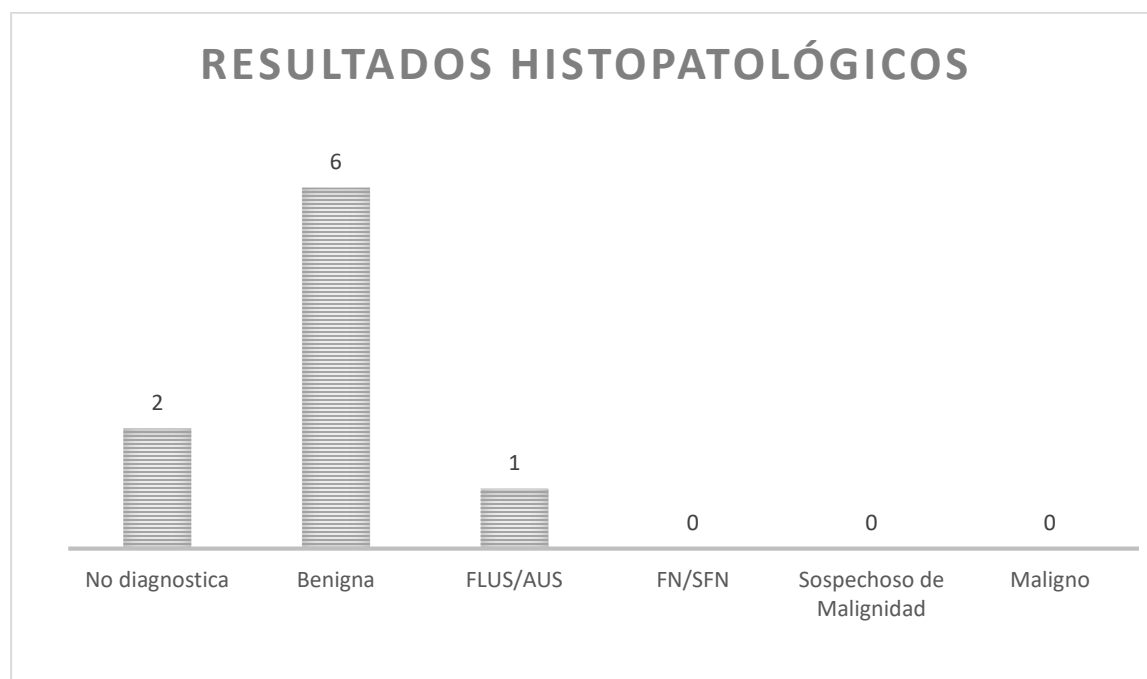
Fuente: Base de datos del estudio

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

De las 23 ecografías se identificaron 15 (3.9%) pacientes con enfermedad nodular, de estas 8 (53.3%) tenían tiroides palpable y 7 (46.7%) no tenían tiroides palpable. De estas 23 ecografías 7 se realizaron PAAF, sin embargo solo en 2 presentaban características de malignidad que fueron detalladas en la historia clínica y no se llegaron a realizar PAAF.

Se realizaron 7 PAAF de las cuales 6 se justificaron por crecimiento de la glándula tiroides y 1 no registró al examen físico tiroides palpable

En los resultados histopatológicos llama la atención que un resultado fue no diagnóstico y otro que se reportó como benigno no registraban presencia de nódulo tiroideo, además no se conoce con exactitud cuántos fueron referidos al tercer nivel de salud.



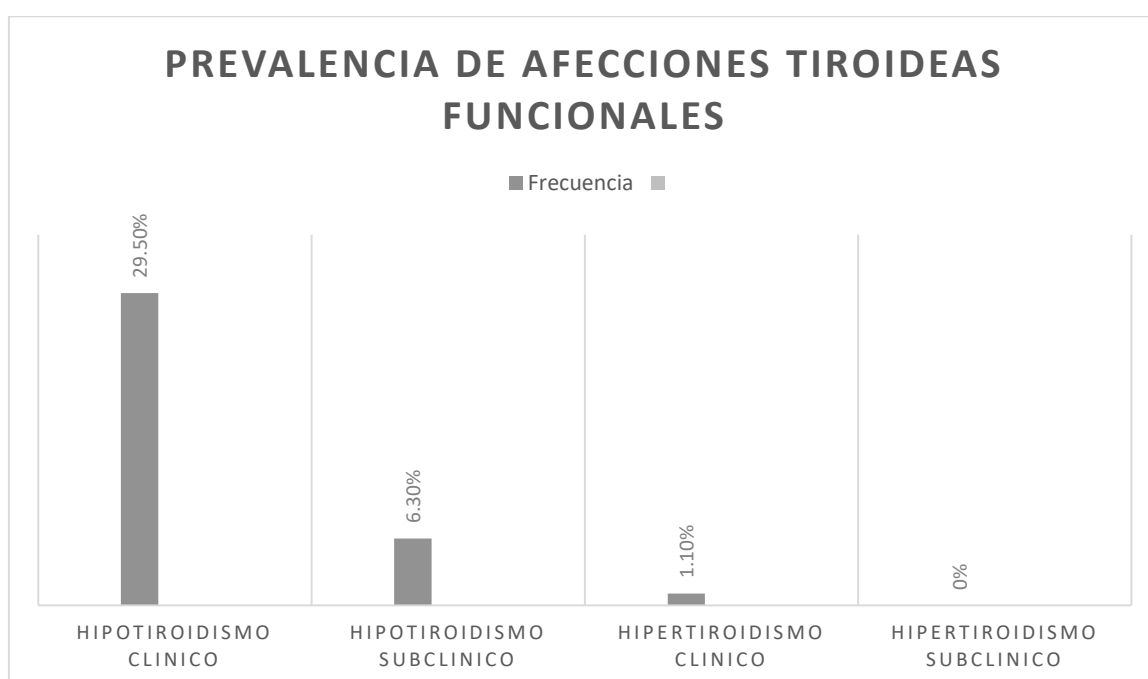
*Figure 8 Resultados histopatológicos en la población*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

### **Descripción de las afecciones tiroideas funcionales.**

En la figura 9 se menciona el primer perfil tiroideo de cada paciente con lo que se estableció el diagnóstico y se determinó la prevalencia, en las figuras 10 y 11 se plasman los últimos resultados de perfil tiroideo postratamiento.

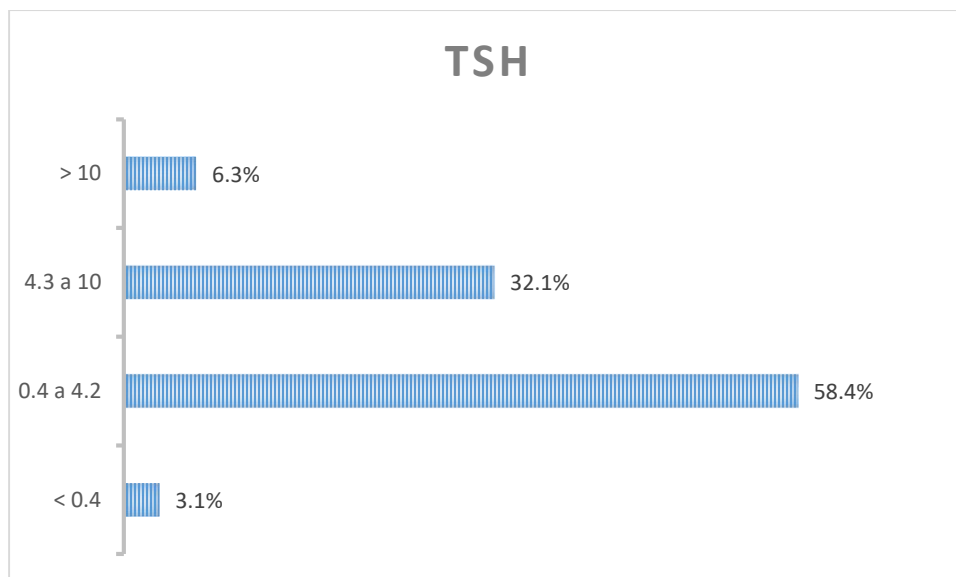


*Figure 9 Prevalencia de las afecciones funcionales tiroideas*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

Los valores de TSH oscilaron desde un mínimo de 0.004 mUI/L hasta un máximo de 32 mUI/L, encontrando una mediana de 3.4 mUI/L. De los 380 últimos perfiles tiroideos de cada paciente se encontró que 12 (3.2%) tenían TSH baja, 254 (66.8%) presentaban TSH normal, y 114 (30%) TSH elevada.

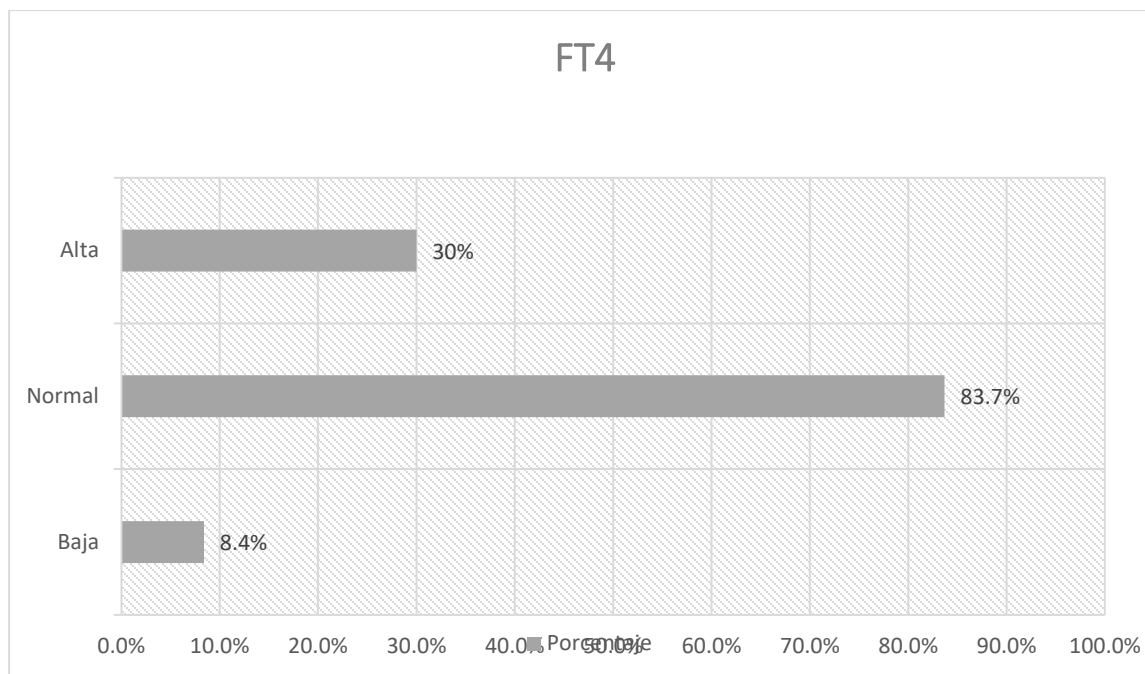


*Figure 10 Distribución de los rangos de TSH*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

Con respecto a los valores de FT<sub>4</sub> se aprecian un rango inferior de 0.180 ng/dl y uno superior de 3.9 ng/dl con una mediana de 1.18 ng/dl. De la población estudiada en su último control de FT<sub>4</sub> se evidencio un frecuencia baja de FT<sub>4</sub> en 32 (8.4%), 318 (83.7%) normal y niveles altos de la hormona en 30 (7.9%).

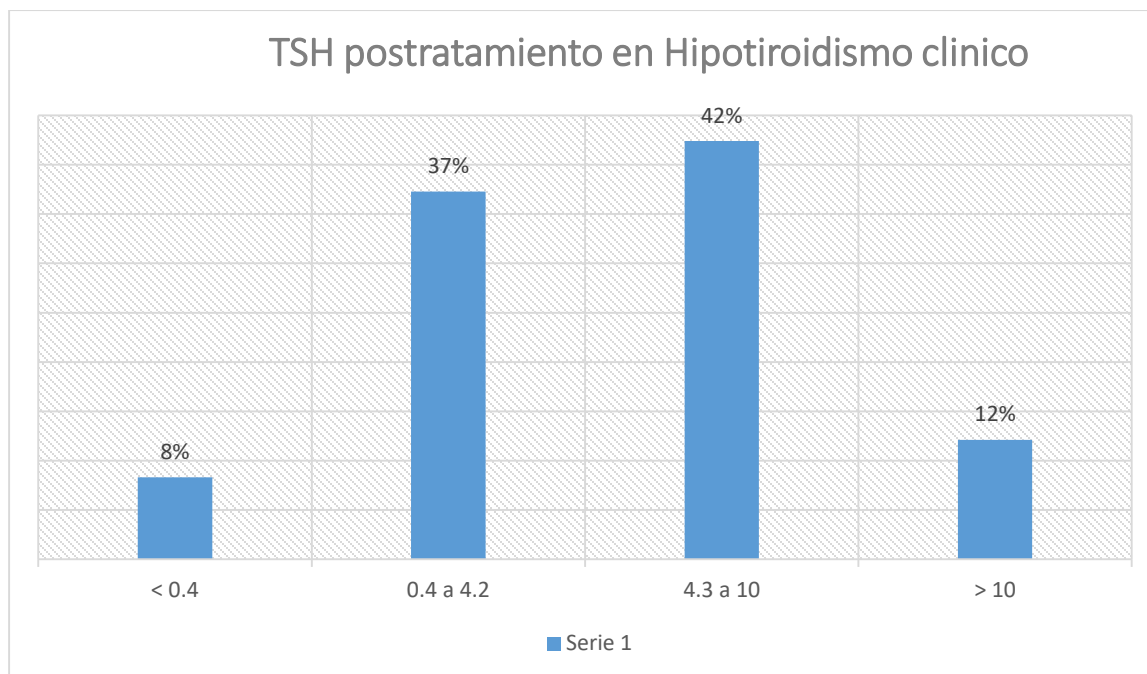


*Figure 11 Distribución de los rangos de FT4*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

La prevalencia de pacientes con antecedentes de hipotiroidismo clínico fue en 112 (29.5%), de los cuales 99 (88%) se encontraban en tratamiento, de estos 37 (37%) tuvieron valores normales de TSH. A pesar del tratamiento 54 (54%) mantenían TSH elevada y de estos 12 (12%) niveles superiores a 10 mUI/L, 8 (8%) que recibían tratamiento presentaron TSH en niveles suprimidos.

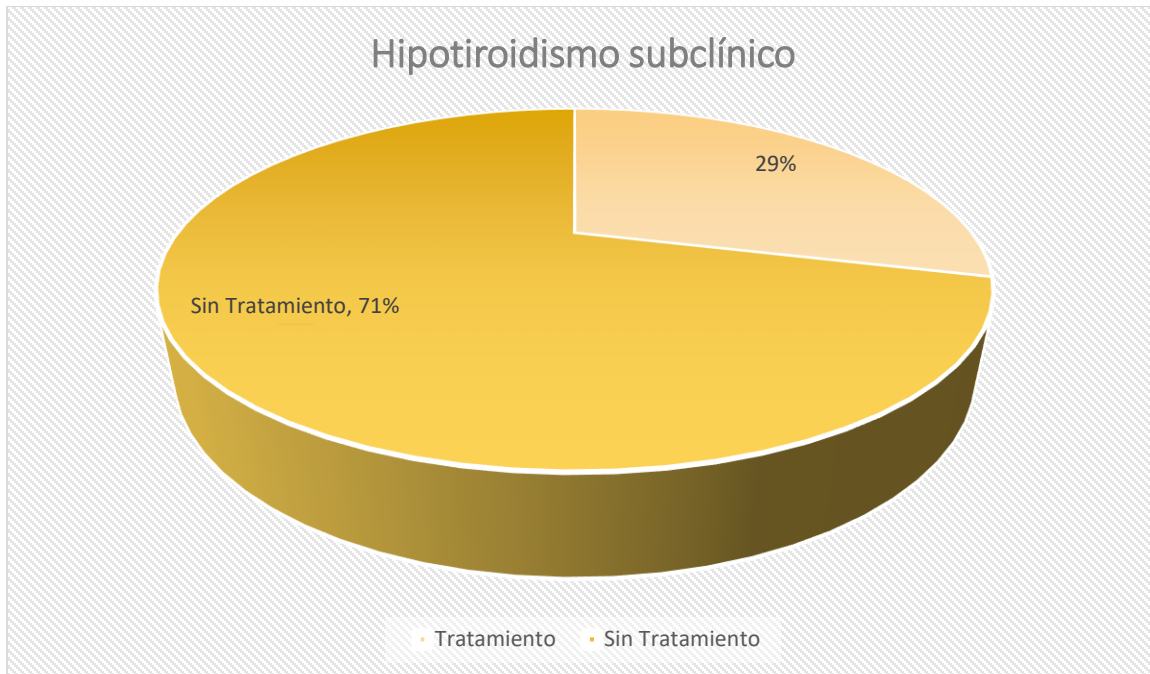


*Figure 12 TSH postratamiento en Hipotiroidismo clínico*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

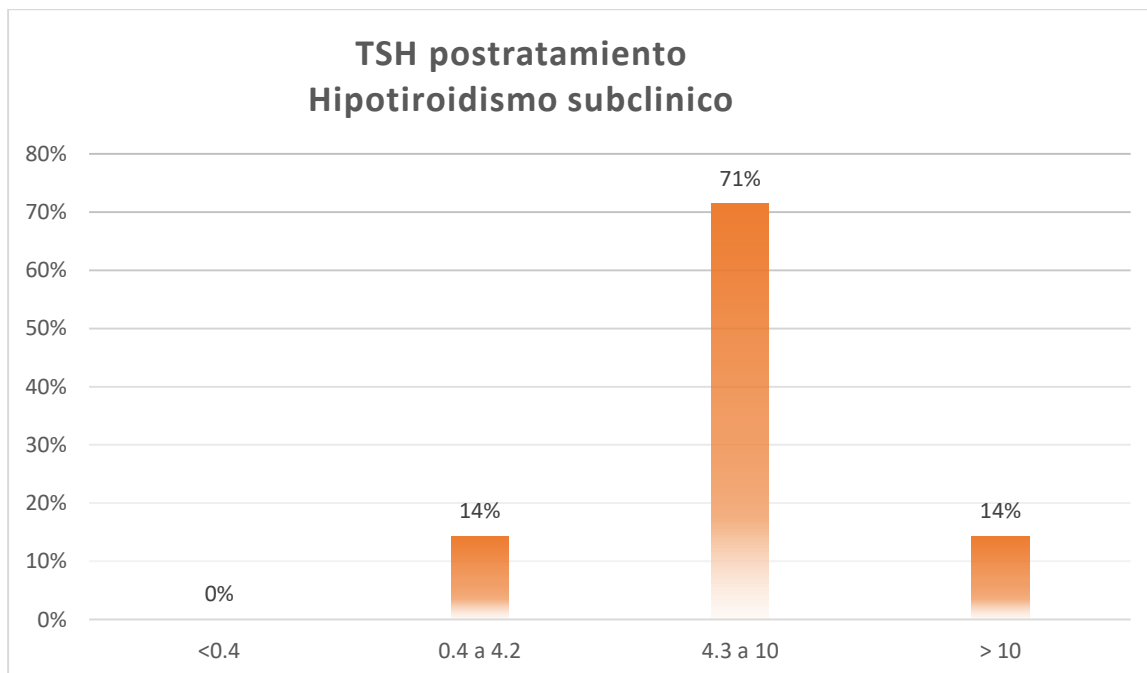
El hipotiroidismo subclínico se presentó en 24 (6,3%) pacientes, se indicó tratamiento a 7 (29.1%) consiguiendo en 1 (14.3%) valores normales de TSH, 3 (71.4%) mantuvieron TSH entre 4.3 y 10 mUI/L, un paciente (14.3%) incremento la TSH por valores encima de 10mUI/L filiado probablemente al abandono de tratamiento. Además en este grupo no existieron pacientes con TSH debajo del rango normal.



*Figure 13 Frecuencia de tratamiento en el hipotiroidismo subclínico*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

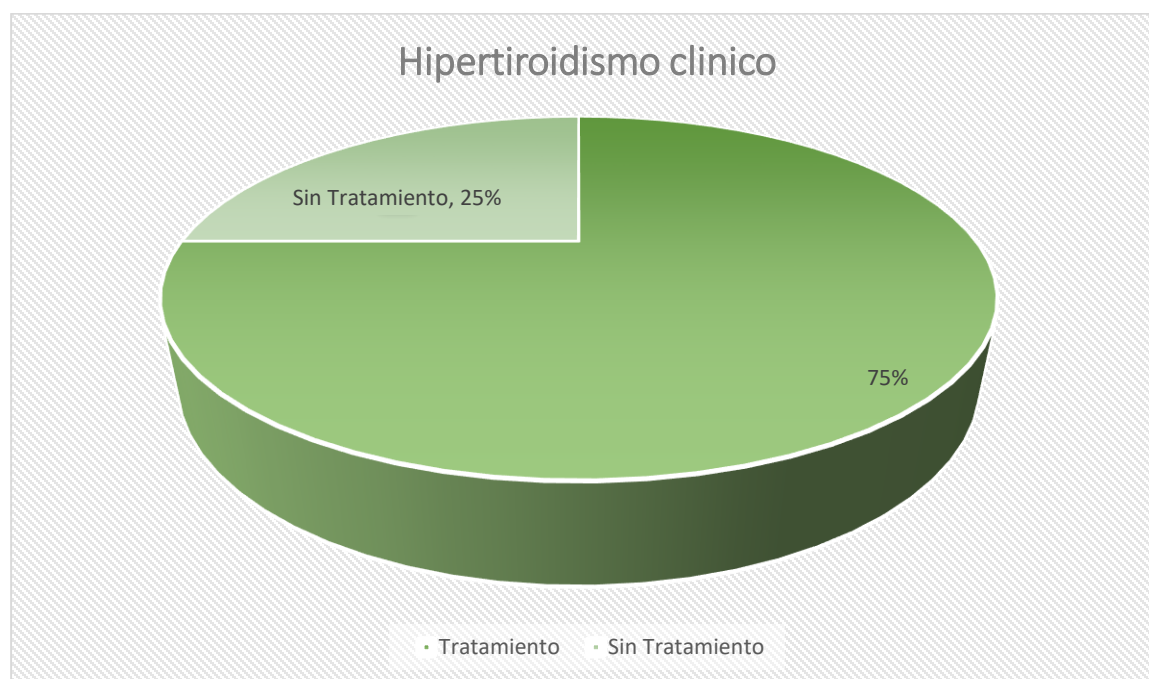


*Figure 14 TSH postratamiento hipotiroidismo subclínico*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

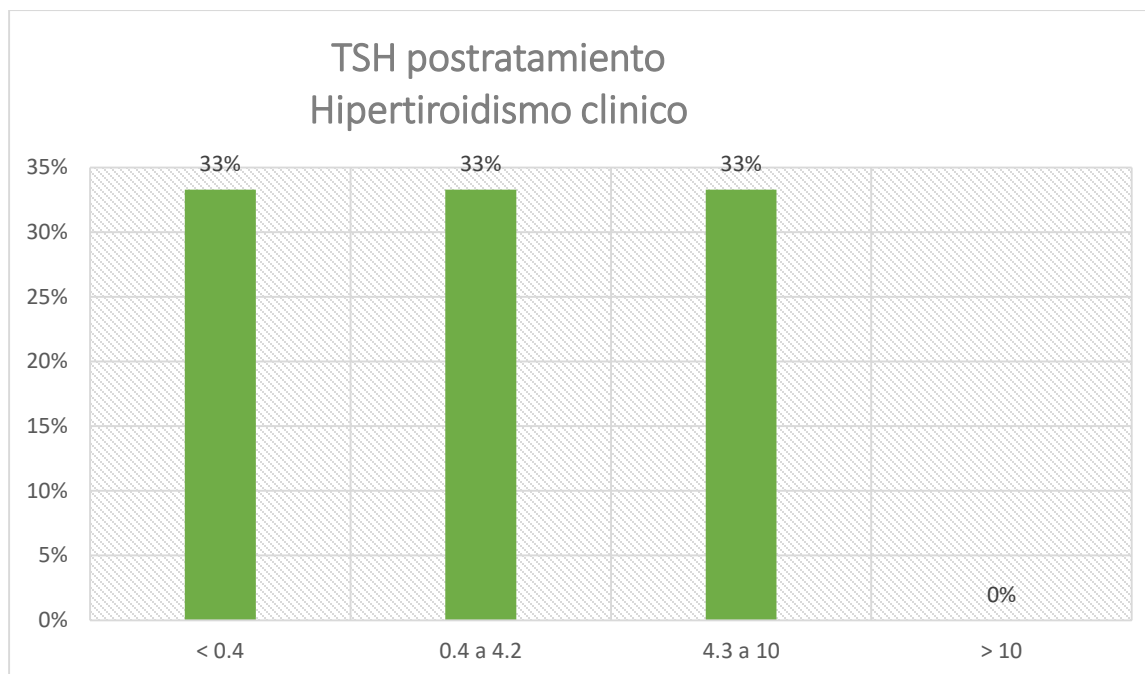
La prevalencia de hipertiroidismo clínico se presentó en 4 (1.1%), prescribiendo tratamiento a 3 (75%) con lo cual se obtuvo a 1 (33.3) paciente con TSH normal, otro paciente (33.3%) se mantuvo en valores suprimidos postratamiento y similar porcentaje traspaso los valores de referencia de TSH. No existieron pacientes con reporte de antecedentes de hipertiroidismo clínico.



*Figure 15 Porcentaje de tratamiento en el hipertiroidismo clínico*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*



*Figure 16 TSH postratamiento en el hipertiroidismo clínico*

*Fuente: Base de datos del estudio*

*Elaborado por: Cristhian Ortega*

Además dentro de este grupo etario se identificó que en 74 (19.5%) presentaban sintomatología de hipotiroidismo y 8 (2.1%) clínica de hipertiroidismo.

### **Relación de variables demográficas y afecciones tiroideas**

Se evidencia una relación estadística entre las mujeres y la probabilidad de presentar cualquier tipo de afección tiroidea (RR=1.15). Además se documentó una relación con la residencia urbana (RR= 1.023). Sin embargo estos datos no son fiables debido a que tanto las mujeres como la residencia urbana mantienen una proporción cuantitativa desigual con su contraparte.

Tabla 3 Riesgo relativo de la relación entre sexo y patrón tiroideo alterado

		Sexo		Total
		Mujer	Hombre	
<b>Patrón tiroideo actual</b>	Si	99 36.7%	28 25.5%	127 33.4%
	No	171 63.3%	82 74.5%	253 66.6%
<b>Total</b>		270 100%	110 100%	380 100%

Estimación de riesgo			
		Intervalo de Confianza	
		Valor	Superior
<b>Riesgo relativo (RR Mujer)</b>		1.153	1.308
<b>Riesgo relativo (RR Hombre)</b>		0.680	0.987

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Cristhian Ortega

Tabla 4 Riesgo relativo de la relación entre la zona de residencia y patrón tiroideo alterado

		Zona de residencia		Total
		Urbana	Rural	
<b>Patrón tiroideo actual</b>	Si	116 33.9%	11 28.9%	127 33.4%
	No	226 66.1%	27 71.1%	253 66.6%
<b>Total</b>		342 100%	38 100%	380 100%

Estimación de riesgo			
		Intervalo de Confianza	
		Valor	Superior
<b>Riesgo relativo (RR Urbano)</b>		1.023	1.095
<b>Riesgo relativo (RR Rural)</b>		0.812	1.583

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Cristhian Ortega

### Asociación entre comorbilidades y afecciones tiroideas funcionales

Existió relación estadística entre la presencia de varias comorbilidades y la factibilidad de mostrar algún tipo de afección tiroidea funcionales. La diabetes mellitus tipo 2 (RR=1.07),

hipertensión arterial (RR=1.10), enfermedad cerebro vascular (RR=2.49), insuficiencia cardiaca congestiva (RR=1.138), infarto agudo de miocardio (RR=1.328).

Tabla 5 Análisis de las comorbilidades y el patrón tiroideo funcional alterado

	N	RR	Intervalo de confianza	
			Inferior	Superior
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	72	1.070	0,884	1.296
<b>Hipertensión arterial</b>	95	1.107	0,970	1.263
<b>Enfermedad cerebro vascular</b>	5	2.490	0.680	9.113
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	12	1.138	0.579	2.239
<b>Infarto agudo de miocardio</b>	2	1,328	0.225	7.847

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Cristhian Ortega

#### **Asociación entre comorbilidades y afecciones tiroideas estructurales.**

Al realizar la tabla 2x2 y valorar relación de comorbilidades con tiroides palpables, evidenciamos congruencia con patologías cardiacas, insuficiencia cardiaca (RR=1.050) e infarto agudo de miocardio (RR=4.068). Con las entidades nosológicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cerebro vascular no existió significancia estadística.

Tabla 6 Análisis de las comorbilidades y las afecciones tiroideas estructurales

	N	RR	Intervalo de confianza	
			Inferior	Superior
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	8	0.657	0,375	1.152
<i>Hipertensión arterial</i>	14	0.904	0,655	1.249
<i>Enfermedad cerebro vascular</i>	0	-----	----	----
<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i>	2	1.050	0.268	4.105
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	1	4.068	0.475	34.876

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Cristhian Ortega

## Capítulo 6: Discusión

En este ensayo se admitieron 380 pacientes adultos mayores, a quienes se analizó el perfil tiroideo. De estos, 270 (71.1%) fueron mujeres y 110 hombres (28.9%), datos similares se encontraron en un estudio realizado en Loja (Guarnizo, 2012), donde las mujeres representaban el 66% de la muestra estudiada. Hallazgos justificados, debido al mayor acceso de las mujeres hacia el sistema de salud público.

La muestra indica que el número de pacientes que asisten de zonas urbanas es del 90% (n=342), si bien es un rango superior a lo constatado en Loja en donde se encontró un 75% de residencia urbana, mantiene la misma preponderancia. Todos estos datos se podrían explicar ya que ambos hospitales se encuentran ubicados en ciudades grandes donde son centro de referencia.

La prevalencia de pacientes con antecedentes de hipotiroidismo clínico fue de 29.5% (n=112), sin embargo al analizar el patrón actual del perfil tiroideo se evidenció 5% (n=19) de hipotiroidismo clínico, la prevalencia inicial de hipotiroidismo clínico fue muy elevada en comparación con otros estudios, pero los segundos datos se ajustan más a lo reportado en otros trabajos como el de Brasil (Benseñor, 2011) con una prevalencia del 5,9% en las mujeres y del 5,4% en los hombres mayores de 65 años. Hay varios datos en Ecuador pero ninguna con las características de nuestro estudio.

Dentro del grupo de hipotiroidismo clínico que recibió tratamiento, existió exceso de dosificación en el 8 % objetivado en valores suprimidos de TSH. Datos en Argentina reportan 20% (Villalba, 2015) y otros del 21-59% (Castro E. , 2011). En el presente estudio los porcentajes más bajos se explican debido al inicio de levotiroxina con dosis bajas y controles estrictos; apenas en el 37% se consiguió valores normales de TSH.

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico se presentó en un 6,3 % (n=24) en nuestro ensayo, con frecuencias globales informadas desde 6.5 a 15% en personas longevas (Jasim, Thyroid and aging, 2017) y hasta valores de 31% en Chile sin explicación por sus autores (Santiago: Minsal, 2013); En nuestro país la prevalencias reportada fue del 3% en Loja sin cumplir criterios de inclusión de grupos etarios similares a nuestro ensayo (Guarnizo, 2012). En Imbabura, se estudió dos años la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el IESS con grupo etario más parecido al presente estudio, identificando 25.32% de prevalencia (Ortega & Pozo, 2010).

La prevalencia de hipertiroidismo clínico en nuestro estudio es del 1.1% (n=4), con datos internacionales en los mayores de 60 años entre 0,5% al 3% (Mariotti, 1995). De los pocos estudios realizados en Ecuador no se encontró información exclusiva en adultos mayores. En Riobamba se encontró 2.26% de prevalencia semejante a los ensayos descritos (Leon, 2013). Al revisar el último perfil tiroideo de los pacientes se evidenció igual prevalencia del 1.1%.

En el primer análisis de perfil tiroideo de cada paciente estudiado no se reportó hipertiroidismo subclínico. Sin embargo en su último estudio funcional de tiroides se objetivó hipertiroidismo subclínico en 2.4% (n=9), datos explicados, debido a la propia iatrogenia médica y terapéutica subóptima que reciben los pacientes. La prevalencia internacional varía de 1% a 2.5% (Jasim, Thyroid And Aging, 2017),

### **Datos de laboratorio**

Se analizaron los niveles séricos de la hormona estimulante de tiroides encontrando una mediana de 3.4 mUI/L, Leiden Longevity Study encontró una mediana en el tercil más alto de 3.0

mUI/L (Vliet, 2017), similar a nuestro estudio. En Brasil se reportó una mediana de 1.8 mUI/L (Rosario, 2014)

En nuestro estudio se categorizó a los rangos de la TSH, con evidencia de 3.1% (n=12) de TSH baja (< 0.4 mUI/L), 58.4% (n=222) presentaban TSH normal (0.4 a 4.2 mUI/L), 32.1% (n=122) TSH elevada a rangos de (4.3 a 10 mUI/L) y 6.3% (n=23) con TSH sobre 10 mUI/L. En Brasil se evidencio TSH elevadas en 6.1%, TSH normal en alrededor del 90% y baja en el 4% (Rosario, 2014) apoyado por otro estudio en donde se obtuvo similares datos (Roberts, 2018), encontrando resultados diferentes debido a los criterios de inclusión de este último estudio clínico.

Los niveles séricos de tiroxina libre sérica arrojaron una mediana de 1.18 ng/dl, fijándose dentro del rango de normalidad (Mariotti, 1995) (Jasim, Thyroid And Againg, 2017) según estudios experimentales, en ensayos con pacientes longevos se encontró una mediana en 1.22 ng/dl (Vliet, 2017) similar a nuestro estudio.

### **Asociación entre comorbilidades y afecciones tiroideas funcionales**

La disfunción tiroidea ocurre en pacientes con diabetes mellitus más que en la población general y eso lo podemos confirmar en nuestro estudio donde se evidenció que el 56.6% de los pacientes diabéticos tienen alguna afección tiroidea con un riesgo relativo de (RR=1.07), en Indonesia se objetivo una proporción de 9.9% en pacientes con diabetes mellitus (Subekti, 2017), otros estudios importantes confirman la mencionada hipótesis (Sotak, 2018).

Es clara la relación hipertiroidismos y la hipertensión arterial (HTA) como causa efecto, a pesar de eso también existe una relación de similitud entre hipotiroidismo subclínico y HTA

encontrando en nuestro estudio una prevalencia de 75 %, mayor con otros estudios en donde se evidencio 34.2% sin diferencia significativa (González, 2017). Lo que no se ha definido en este estudio es si las afecciones tiroideas son un factor de riesgo franco para la HTA. Se determinó un RR de 1.1, que obliga a más estudios para mejor definición de esta causa y efecto, aunque fisiopatológicamente existe explicación.

Las afecciones tiroideas se relacionan con falla cardiaca y mal pronóstico de esta (Rizzo, 2018); <, en nuestro estudio evidenciamos un 9.4 % con cualquier afección tiroidea, con un RR de 1.138 que obliga a estudiar a ambas entidades siempre que una de esta sea diagnosticada. Cabe mencionar que en la mayoría de los casos estas patologías se acompañan de otras como causantes de ICC, lo que genera una confusión a la interpretación, a pesar de lo mencionado fisiopatológicamente existe evidencia de como las afecciones tiroideas producen ICC.

## Capítulo 7: Conclusiones

- La prevalencia de hipotiroidismo clínico fue del 29.5% (n=112), hipotiroidismo subclínico de 6,3 % (n=24), hipertiroidismo clínico de 1.1% (n=4) y no existieron pacientes con hipertiroidismo subclínico.
- La frecuencia de alteraciones del ultimo perfil tiroideo realizado a los pacientes documentaron TSH baja en 3.1% (<0.4 mUI/L), normal 58.4% (0.4 – 4.2 mUI/L), elevada en 32.1% (4.3 a 10 mUI/L) y muy elevada en un 6.3% (>10 mUI/L).
- En las historias clínicas se reportaron 5.8% (n=22) de tiroides palpables, sin especificar clasificación según criterios OMS, sin embargo notamos que a 23 (6.1%) pacientes de la población total le realizaron ultrasonografía tiroidea, de los cuales la mitad no tenían indicación de US.
- Dentro de la población estudiada se identificaron varias comorbilidades siendo las más importantes Diabetes mellitus tipo 2 en 206 (54.2%), hipertensión arterial en 266 (70%), Insuficiencia cardiaca en 33 (8.7%).

## Capítulo 8: Limitaciones y Fortalezas del estudio

### Limitaciones

- La proporción hombre/mujer en los pacientes adultos mayores no fue equitativamente distribuida.
- Debido a ser un estudio transversal no se valoró adecuadamente la evolución de la función tiroidea
- En la historia clínica no definían adecuadamente la exploración física de la glándula tiroides.
- Las ecografías realizadas y reportadas en los pacientes, algunas no contaban con las características mencionadas por la ATA para estratificación de riesgo lo que genera problemática al categorizar.
- Las justificaciones de inicio de tratamiento y ausencia de los mismos, no estaban detalladas en las historias clínicas.

### Fortalezas

- Los pacientes del estudio contaban con su perfil tiroideo realizado en el primer semestre del 2018.
- Los datos validados fueron desarrollados en equipo de laboratorio con análisis de última generación
- Se cumplió con la inclusión de adultos mayores según la definición establecida, a diferencia de varios estudios nacionales e internacionales que escogían grupos etarios arbitrariamente.

## Capítulo 9: Recomendaciones

- Realizar un tamizaje para alteraciones de la función tiroidea según indicaciones internacionales, debido al alto incremento de estas entidades.
- Estudiar en conjunto las comorbilidades más asociadas a afecciones tiroideas, ya que si se las detectan a tiempo pueden disminuir la mortalidad de los pacientes adultos mayores.
- Se debe registrar de manera adecuada los diagnósticos, tratamientos, características particulares y evolución de las patologías tiroideas y sus comorbilidades para un mejor desarrollo de estudios posteriores.
- Concientizar la magnitud de las afecciones tiroideas para crear nuevos estudios y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Capacitar al personal de imagenología y patología según las recomendaciones internacionales como la ATA, para un mejor trabajo multidisciplinario.

## Bibliografía

- Rousset, B., Dupuy, C., & Miot, F. (2015). Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. *Endotex*, 2.
- Albi. (2012). The thyroid lobes: the different twins. *Arch Biochem Biophys*, 5.
- Al-Qurayshi, Z. (2017). Asociación de prevalencia de malignidad con propiedades de prueba y rendimiento del clasificador de expresión génica en nódulos tiroideos indeterminados. *jama*, 4.
- Annemieke Roos, M., & Suzanne P. Linn-Rasker, M. (2005). The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med*, 4.
- Atzmon. (2009). La longevidad extrema se asocia con una mayor tirotropina sérica. *J Clin Endocrinol Metab*, 2.
- Aydoğan. (2018). Are Thyroid Nodules with Spongiform Morphology Always Benign. *Cytopathology*, 2.
- Baloch. (2008). Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*, 425.
- Baloch, Z. (2003). Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 5.
- Baumgartner. (2014). Hipotiroidismo subclínico: resumen de la evidencia en 2014. *Swiss Med Wkly*, 5.
- Benseñor, I. M. (2011). Prevalência de doenças da tireóide em idosos: resultados do São Paulo Aging & Health Study. *scielo*, 6.
- Bernet. (2014). AACE/ACE disease state commentary: molecular diagnostic testing of thyroid nodules with indeterminate cytopathology. *Endocr Pract*, 5.
- Biondi B, C. D. (2008). La importancia clínica de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocr Rev*, 3.
- Biondi, B. (2018). Subclinical Hyperthyroidism. *The new england journal of medicine*, 1.
- Bomeli. (2010). Evaluación de un nódulo tiroideo. *Otolaryngol Clin North Am.*, 3.
- Burman. (1981). Measurement of serum T4 concentration by high performance liquid chromatography. *J Clin Endocrinol Metab.*, 5.
- Canaris. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 3.
- Carty, S. E. (2015). Impacto del ensayo de secuenciación multigénica ThyroSeq de próxima generación sobre el diagnóstico del cáncer en nódulos tiroideos con atipia de importancia indeterminada / lesión folicular de importancia indeterminada Citología. *Tiroides*, 5.
- Carvalho, D. P. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 6.
- Castro, E. (2011). Diagnostico y tratamiento del hipotiroidismo primario clinico y subclinico en adultos. *Hospital Provincial Neuquen*, 20.

- Castro, S. d. (2013). *Manual de Patología General*. España: Elsevier Masson.
- Ceccarini, G. (2017). Tests of Thyroid Function. *Endocrine Unit, University Hospital of Pisa*, 2.
- Chackie, J. (2000). El envejecimiento de la población latinoamericana: ¿hacia una relación de dependencia favorable? *Naciones Unidas*, 9-10.
- Choi. (2012). Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules. *Ann Surg Oncol*, 3.
- Chopra. (1971). Production of antibodies specifically binding triiodothyronine and thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*, 3.
- Christensen. (2009). Poblaciones envejecidas: los desafíos futuros. *lancet*, 3.
- Christoffolete. (2004). Los ratones con disrupción dirigida del gen Dio2 tienen sobreexpresión inducida por frío del gen de la proteína desacoplante 1, pero no aumentan la lipogénesis del tejido adiposo marrón y la termogénesis adaptativa . *Diabetes*, 4.
- Cibas. (2017). The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*, 3.
- Coelho, R. G. (2018). Reprogramación metabólica en el carcinoma de tiroides. *Front Oncol*, 3.
- Cooper. (2012). Enfermedad tiroidea subclínica. *lancet*, 7.
- Crippa. (2012). Comparison of 5-tiered and 6-tiered diagnostic systems for the reporting of thyroid cytopathology: a multi-institutional study. *Cancer Cytopathol*, 7.
- D.J. Stott. (2017). Thyroid Hormone Therapy for Older Adults. *The new england journal of medicine*, 1.
- Davis L, W. H. (2006). Aumento de la incidencia si el cáncer de tiroides en los Estados Unidos, 1973-2002. *JAMA*, 3.
- Dentice. (2011). Deiodinasas: el equilibrio de la hormona tiroidea : impacto local de la inactivación de la hormona tiroidea . *The Journal of endocrinology*, 4.
- Després, N. (1998). Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem.* , 3.
- Douglas. (2018). Evaluación y manejo de nódulos tiroideos con citología indeterminada. *Uptodate*, 2.
- Douglas S Ross, D. S. (2018). Presentación clínica y evaluación del bocio en adultos. *uptodate*, 1.
- Douglas S Ross, M. (2018). Síntesis y fisiología de la hormona tiroidea. *Uptodate*, 2.
- Duntas, L. H. (2017). Thyroid Function in Aging: A Discerning Approach. *REJUVENATION RESEARCH*, 3.
- Durante, C. (2017). The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Jama*, 2.
- Eszlinger. (2017). Molecular profiling of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Nat Rev Endocrinol*, 4.
- Faggiano. (2004). Age-dependent variation of follicular size and expression of iodine transporters in human thyroid tissue. *J Nucl Med*, 4.

- Fagin. (2016). Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*, 4.
- Floriani, C. (2017). Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *European Heart Journal*, 1-7.
- Geneser, F. (2000). *Histología sobre bases biomoleculares*. Copenhagen: Panamericana.
- Gladyshev, T. V. (2016). Una enfermedad o no una enfermedad? Envejecimiento como una patología. *Tendencias Mol Med*, 3.
- González. (2017). Prevalencia de hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular en sujetos con hipotiroidismo subclínico. *Med Clin (Barc)*, 4.
- Grimnes. (2008). La relación entre la TSH sérica y la densidad mineral ósea en hombres y mujeres posmenopáusicas: el estudio de Tromsø. *Tiroides*, 5.
- Guarnizo, G. (2012). "Identificar la prevalencia del hipotiroidismo subclínico en los usuarios de consulta externa del servicio de medicina interna del hospital de solca de la ciudad de Loja, mediante la determinación de los niveles sanguíneos de hormonas tiroideas (tsh,t3,t4. *Universidad Nacional de Loja*, 44.
- Guyton. (2011). *Tratado de fisiología medica*. España: Elsevier.
- H. Gharib, G. d. (2016). ASOCIACIÓN AMERICANA DE ENDOCRINÓLOGOS CLÍNICOS, COLEGIO AMERICANO DE ENDOCRINOLOGÍA Y ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI GUÍAS MÉDICAS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE NODULOS TIROIDES - ACTUALIZACIÓN DE 2016. *Endocr Pract.*, 10.
- Hannoush, Z. C. (2017). Defectos de la síntesis y acción de la hormona tiroidea. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 3.
- Haugen, e. a. (2015). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *The American Thyroid Association*, 2.
- Hilfer, R. (1971). Instability of the Epithelial-Mesenchymal Interaction in the Eight-day Embryonic Chick Thyroid. *J. EXP. ZOOL*, 3.
- Hjelmborg. (2016). Influencia genética en la vida humana y la Longevidad. *Pudmed*, 119-312.
- Illouz. (2007). Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocrinol*, 4.
- INEC, I. N. (Junio - Julio de 2010). *INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos*. Obtenido de INEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos: <http://www.inec.gov.ec/cpv/>
- Jasim, S. (2017). Thyroid And Aging. *Division of Endo Metabolism, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota*, 4-5.
- Jasim, S. (2017). Thyroid and aging. *Mayo Clinic: Division Of Endocrinology Metabolism*, 3.
- Javed, Z. (2106). Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 4.

- Jiménez, Z. (2018). La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 4.
- Joffe. (2013). Hipotiroidismo subclínico, estado de ánimo y cognición en adultos mayores: una revisión. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2.
- Jorde. (2006). Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 4.
- Kipp. (2015). Valores de referencia revisados para la ingesta de selenio. *J Trace Elem Med Biol.*, 4.
- Kratzsch, J. (2005). New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.*, 3.
- Lange, D. (2008). Activación rápida por 3,5,3'-L-Triyodotironina de adenosina 5'-monofosfato activado Proteína Quinasa / Acetil-Coenzima A Carboxilasa y Akt / proteína Quinasa B Señales de señalización: relación con los cambios en el metabolismo del combustible y la proteína. *Endocrinology*, 2.
- Latarjet. (2005). *Anatomía Humana*. Francia: Panamericana.
- Layfield. (2008). Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.*, 8.
- Leon, G. F. (2013). Prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo en los servidores de la escuela superior politécnica de Chimborazo de la ciudad de Riobamba. *Repositorio de Spoch*, 78.
- Libertini, G. (2017). Sex and Aging: A Comparison between Two Phenoptotic Phenomena. *Russian in Biokhimiya*, 11- 14.
- LoPresti. (1996). Laboratory tests for thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am*, 5.
- Louzada, R. A. (2018). Similarities and Differences in the Peripheral Actions of Thyroid Hormones and Their Metabolites. *Front Endocrinol*, 6.
- Luna. (2012). Rendimiento diagnóstico de EE. UU. A escala de grises y elastografía en nódulos tiroideos sólidos. *radiology*, 3.
- Lydiatt, D. D. (2011). Historical Vignettes of the Thyroid Gland. *Clinical Anatomy*, 1-2.
- Maenhaut. (2015). Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. *Endotex*, 3.
- Mariotti, S. (1995). La tiroides que está envejeciendo. *Endocrine Reviews*, 3.
- Martínez-Sánchez. (2017). El eje hipotalámico AMPK-ER estrés-JNK1 media las acciones centrales de las hormonas tiroideas en el balance de energía. *Cell Metab.*, 3.
- Medicina, I. A. (2013). Guía de práctica AIUM para la realización de un examen de ultrasonido tiroideo y paratiroideo. *Guía de práctica AIUM*, 5.
- Mendoza, A. (2017). New Insights into Thyroid Hormone Action. *Pharmacol Ther.*, 2.

- MIES. (2012- 2013). Agenda de igualdad para Adultos mayores. *Ministerio de Inclusión Económica y Social*, 9-11.
- Moon. (2008). Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*, 5.
- Morganti. (2005). Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest*, 1.
- Musa, I. R. (2018). Intervalos de referencia de las hormonas tiroideas en Jartum, Sudán. *BMC Res Notes*, 2.
- Nam, I. (2015). Características de los nódulos tiroideos que causan síntomas globulares. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 4.
- Nazanene, H. (2017). Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2.
- Nikiforov. (2011). Genética molecular y diagnóstico de cáncer de tiroides. *Nat Rev Endocrinol*, 7.
- Nikiforov. (2017). Role of Molecular markers in thyroid nodule management: Then and now. *Endocr Pract.*, 3.
- Nilsson, M. (2017). Development of the thyroid gland. *Development*, 1-2.
- Olmos,, R., Benseñor, I., & Lotufo, P. (2012). Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*.
- Orija. (2007). Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Pract.*, 5.
- Ortega , V., & Pozo, M. (2010). Incidencia y prevalencia del hipotiroidismo en los usuarios del hospital regional (IESS) de la ciudad de Ibarra provincia de Imbabura periodo julio del 2008, a junio del 2010. <http://repositorio.utn.edu.ec>, 85.
- Pappa. (2015). Inherited defects of thyroxine-binding proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 4-7.
- Parsons, M. d. (2008). La estimulación de la hormona tiroidea de la cinasa regulada por señal extracelular y la proliferación celular en células humanas similares a los osteoblastos se inicia en la integrina alfaVbeta3 . *J Endocrinol.*, 5.
- Patel, W. G. (2017). The Clinically Detected and Palpable Thyroid Nodule. *Springer International Publishing Switzerland*, 2.
- Pearce, S. H. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.*, 6.
- Peeters, R. P. (2008). Thyroid hormones and aging. *Hormones*, 4.
- Raffaelli. (2010). Tratamiento quirúrgico de enfermedades tiroideas en pacientes de edad avanzada. *Am J Surg.*, 5.
- Ramadoss. (2014). Nuevo mecanismo de regulación positiva frente a negativa por el receptor de la hormona tiroidea beta 1 (TR beta 1) identificado por el genoma de perfiles de sitios de unión en el hígado de ratón. *Revista de Química Biológica.*, 3.

- Rasha Abu-Khudir, S. L.-V. (2017). Disorders of Thyroid Morphogenesis. *Clinical Endocrinology & Metabolism, issue: Genetics of Thyroid Disorders*, 1.
- Rizza. (2014). ¿Cuáles son los roles de la restricción calórica y la calidad de la dieta para promover una longevidad saludable? *Aging Res Rev.*, 5.
- Rizzo, C. (2018). Dysthyroidism and Chronic Heart Failure: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Advances in Internal Medicine*, 11.
- Roberts, L. (2018). Stability of thyroid function in older adults: the Birmingham Elderly Thyroid Study. *British Journal of General Practice*, 5.
- Rosario, P. W. (2014). Valores de referencia de TSH en idosos indivíduos: um estudo brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 5.
- Ross, D. S. (2018). Evaluación de laboratorio de la función tiroidea. *Uptodate*, 3.
- Ross, M. (2015). *Histología, Texto y atlas*. Paris: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rouviere, H. (2010). *Anatomia Humana descriptiva, topografica y funcional*. Paris: Elsevier Masson.
- Russ, G. (2015). Incidentalomas tiroideos: Epidemiología, estratificación de riesgo con ultrasonido y tratamiento. *Eur J tiroides*, 4.
- Santiago: Minsal. (2013). Guía Clínica Hipotiroidismo en personas de 15 años y más. *Ministerio de Salud de Chile*, 6.
- Scherbov, W. S. (2008). Rethinking Age and Aging. *Population Reference Bureau*, 7 - 10.
- Shreenath, A. P. (2018). Selenio, deficiencia. *statpearls*, 2.
- Siege, R. (2014). Cancer Statistics, 2014. *CA CANCER J CLIN*, 2.
- Silvestri, E. (2008). Cambios relacionados con la edad en los mecanismos celulares renales y hepáticos asociados con las variaciones en los niveles séricos de hormona tiroidea en ratas. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2.
- Singh. (2011). Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta Cytol*, 6.
- Smith. (2016). Graves' Disease. *New England J Med*, 4.
- Sorrent, S. (2016). Nodular thyroid disease in the elderly: novel molecular approaches for the diagnosis of malignancy. *Aging Clin Exp Res*, 4.
- Sotak. (2018). Type 2 diabetes mellitus and thyroid disease: a two-sided analysis. *Bratisl Med J*, 4.
- Steck, J. H. (2018). Accuracy of sentinel lymph node mapping in detecting occult neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *SciELO*, 4.
- Subekti, I. (2017). Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indones J Intern Med*, 8.

- Sumana. (2015). Galectina-3 Expresión Inmunohistoquímica En Neoplasias De La Tiroides. *J Clin Diagn Res.*, 3.
- Surca. (2007). Distribución por edad específica de tirotropina sérica y anticuerpos antitiroideos en la población de EE. UU. : implicaciones para la prevalencia de hipotiroidismo subclínico. *J Clin Endocrinol Metab*, 4.
- Tai. (2002). Candidate reference method for total thyroxine in human serum: use of isotope-dilution liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization. *Clin Chem.*, 4.
- Tam . (2000). Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol*, 9.
- Tee. (2007). Fine-needle aspiration may miss a third of all malignancy in palpable thyroid nodules: a comprehensive literature review. *Ann Surg*, 7.
- Theune, S. G. (2009). Prevalencia muy alta de nódulos tiroideos detectados por ultrasonido de alta frecuencia (13 MHz). *Eur J Clin Invest.*, 4.
- Thienpont. (1994). Development of a new method for the determination of thyroxine in serum based on isotope dilution gas chromatography mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom*, 8.
- Thienpont, L. M. (2013). Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 1.
- Traina, G. (2017). Cambios en el envejecimiento de la glándula tiroides del ratón: implicación de galectin-3 y esfingomielinasa. *Mediadores Inflamm*, 2.
- United Nations, O. (2017). World Population Ageing. *Department of Economic and Social Affairs*, 1-9.
- Vaca, E. (2016). Prevalencia de hipotiroidismo determinado mediante niveles de FT4 y TSH en pacientes que acuden al Laboratorio Metrored Valle de los Chillos. *Universidad Central del Ecuador*, 43.
- Vanderpump, M. P. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology* , 10.
- Vargas, H. (2017). Thyroid Dysfunction and Heart Failure: Mechanisms and Associations. *Curr Heart Fail Rep*, 5.
- Villalba, M. (2015). Hipotiroidismo en el anciano. *Sociedad Argentina de Geriatria y Gerontología*, 15.
- Vliet, N. A. (2017). Thyroid status and mortality in nonagenarians from long-lived families and the general population. *Aging (Albany NY)*, 5.
- Wang. (2018). Significance of the definition and detailing of the central neck compartment in the treatment of thyroid carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 3.
- Wharry. (2014). Thyroid nodules ( $\geq 4$  cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg*, 3.
- Wong, R. (2018). Thyroid nodules: diagnosis and management. *Narrative review*, 5.

Yáñez, P. Á. (2010). Normas y protocolos de atención integral de salud de las y los adultos mayores.  
*Minsiterio de Salud Publica del Ecuador* , 26-28.