



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**DISERTACIÓN DE GRADO PARA OPTAR POR EL TITULO DE
MÉDICO-CIRUJANA**

**PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN
PACIENTES DE 20 A 70 AÑOS DIAGNOSTICADOS DE HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y
SUBCLÍNICO CON Y SIN TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA QUE SON ATENDIDOS EN
LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL
SAN FRANCISCO DE QUITO-IESS (HSFQ) EN EL PERIODO ABRIL A AGOSTO DE 2017**

Autora:

Alexandra Margarita Navarrete Loza

Director:

Dr. Mario Aníbal Acosta Rodríguez

Quito, 18 de octubre de 2017



AGRADECIMIENTOS

Todos buscamos un modo de agradecer, de decir cosas, de encajar y vernos conocedores de un algo.

Escribo esto antes de empezar mi trabajo y me atrevo a desafiarme a mí misma: a mi humanidad límbica y establecida en base a los constructos que se me han enseñado. No sé mucho, y quizá hasta sé nada. Escribo, sin saber que seguir, sino descubriendo cosas. Yo no soy lo que tú, nadie es lo que nadie.

Pero lo maravilloso es que a la vez, somos un todo, que olvidamos, olvidamos mientras caminamos, sobre todo, en caminos tan exigentes de dureza y racionalidad como la medicina. Olvidamos que somos distintos y que ser humano es eso precisamente: SER. Y es necesario ser para hacer, y hacer para aprender, y aprender para trascender, y de nuevo, ser - todo un ciclo-.

Yo quise, a través de este, mi trabajo de investigación de pregrado, SER HUMANA, recuperar lo que siento que he podido perder durante estos 6 años, y hacer esto, no solo para obtener un título o una emoción pasajera de misión cumplida. Yo decidí mirar a los ojos de esas personas con quienes trabajé y hablar de verdad con ellas, darles mi atención, y aunque sea un tema conciso y solo una parte de esa vida, permitirles obtener de mí un par de consejos en base a lo poco que sé.

Y con ello elegí honrar el nombre de las personas a quienes agradezco estar donde estoy, ese ejemplo, esas batallas y lecciones: mi madre, mi padre que han trabajado tan duro por mí, mi hermana Mel, mis primas queridas que son hermanas a quienes no pude ver muchas veces durante este tiempo pero siempre me animaron, Gabby, Estefy, Carlita, Franciss y mi pequeña tigrecito Naya, que me miraba con sus verdes fuentes, y ronroneaba mientras yo escribía y trabajaba.

Es en mi hogar donde aprendí a perseverar y luchar, donde lloré y reí, entendí que la vida es más que “a dónde vas” o “cuánto haces”, sino cómo lo haces y cómo lo tomas, y si en donde estas disfrutas de la vida como un ser de amor.

También agradezco mucho a mis profesores desde el inicio de mi carrera, todos me han dejado valiosas enseñanzas. Al Dr. Mario Acosta, por haber confiado en mí, en mi trabajo y en mis ganas de aprender siempre, y por su sabia y paciente guía. Al Dr. Ramiro Ramadam y Dra. Carmen Elena Cabezas por brindarme su tiempo, no solo para leer este trabajo, sino también por su trascendental saber que aprendí de ellos durante mi carrera.

Finalmente agradezco a la vida misma, por brindarme lo que hoy me rodea, y a ese misterioso pensar que habita en mi mente desde siempre, del que entiendo que aunque puedo ser alguien pequeño en la madre Naturaleza, estoy feliz de demostrarme que en todo momento puedo contar conmigo misma, disfrutar de mi soledad y luchar por mis convicciones sin dejarme caer.



“Yo no escribo con razones;

escribo con la rabia.

El dolor,

los vacíos y el absurdo.

No escribo para mí

ni para todos.

Escribo al silencio

a esos espacios

donde uno es, sin ser

entonces uno es todo

y uno es nada.

Y todo es deleznable.

Y nada más.”

-Margarita NL-



TABLA DE CONTENIDO

Contenido

LISTA DE TABLAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
RESUMEN Y ABSTRACT.....	9
SECCIONES DE INVESTIGACIÓN	
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	11
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA NORMALES DE LA TIROIDES.....	14
ANATOMIA.....	14
FISIOLÓGÍA.....	14
2.2. HIPOTIROIDISMO.....	19
DEFINICIONES Y CLASIFICACION.....	19
GRADOS.....	19
EPIDEMIOLOGÍA.....	20
PATOGENIA Y CLÍNICA.....	21
DIAGNOSTICO.....	26
TRATAMIENTO.....	28
COMPLICACIONES DE HIPOTIROIDISMO.....	32
2.3. DETERIORO COGNITIVO.....	32
DEFINICIONES.....	32
EPIDEMIOLOGIA.....	32
CLASIFICACIONES Y ESCALAS DIAGNOSTICAS.....	33
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	35
2.4. HIPOTIROIDISMO Y DETERIORO COGNITIVO.....	35
EVIDENCIAS DE DETERIORO COGNITIVO EN EL HIPOTIROIDISMO.....	37
RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON EL TRATAMIENTO.....	39
CAPÍTULO III: OBJETIVO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN.....	40
CAPÍTULO IV: OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	40
CAPÍTULO V: MÉTODOS.....	41
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	41
HIPÓTESIS.....	41
PRIMARIA.....	41
SECUNDARIAS.....	41
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO.....	41



METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	44
TIPO DE ESTUDIO	44
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	44
PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	45
PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN	46
PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	46
CAPÍTULO VI: RESULTADOS	48
DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN	48
HIPOTIROIDISMO	50
DETERIORO COGNITIVO	51
RESULTADOS BIVARIADOS: MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y SIGNIFICANCIA	52
USO DE TRATAMIENTO Y DETERIORO COGNITIVO	52
HIPOTIROIDISMO CONTROLADO Y NO CONTROLADO/ CLÍNICO Y SUBCLÍNICO Y DETERIORO COGNITIVO	53
NIVEL DE TSH Y DETERIORO COGNITIVO.....	54
RESULTADOS ACORDE A LOS GRUPOS DE ESTUDIO (CON Y SIN TRATAMIENTO): MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y SIGNIFICANCIA	55
HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y EDAD	55
HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y GÉNERO.....	56
HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y ESCOLARIDAD	57
HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	59
HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y TIEMPO DE TRATAMIENTO.....	60
HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y REGULARIDAD O ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	60
HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO, GRADO DE HIPOTIROIDISMO (SUBCLÍNICO/CLÍNICO) Y CONTROL DEL MISMO	61
CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN	63
CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	69
CONCLUSIONES.....	69
RECOMENDACIONES.....	71
BIBLIOGRAFÍA.....	72
ANEXOS	
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	76
ANEXO 2: ENCUESTA.....	80
ANEXO 3: MONTREAL COGNITIVE ASSESMENT (VERSION 7.3).....	82



LISTA DE TABLAS

TABLA 1: síntesis de hormonas tiroideas. Elaborado por: Autora. FUENTE: (Miot, Dupuy, Dumont, & Rousset, 2015).....	15
TABLA 2: Proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. Elaborado por: Autora. Fuente: (Gardner, 2011)	16
TABLA 3: Tipos de yodotironina desyodasa. Fuente: (Gardner, 2011)	16
TABLA 4: Grados de hipotiroidismo. Fuente: (Wémeau, 2002)	19
TABLA 5: Incremento de TSH no asociado con hipotiroidismo subclínico persistente. FUENTE: (Biondi & Cooper, 2008)	26
TABLA 6: Dosis de reemplazo de levotiroxina acorde edad. FUENTE: (Gardner, 2011).....	30
TABLA 7: Género de los pacientes. ELABORACIÓN: autora.	48
TABLA 8: Edad de los pacientes. ELABORACIÓN: autora.	48
TABLA 9: Escolaridad de los pacientes. ELABORACIÓN: autora.	49
TABLA 10: Estado nutricional (valorado por índice de masa corporal) de los pacientes. ELABORACIÓN: autora.	49
TABLA 11: Prevalencia de hipotiroidismo en los pacientes. ELABORACIÓN: autora.....	50
TABLA 12: Valor de TSH en los pacientes. ELABORACIÓN: autora.	50
TABLA 13: Tiempo de tratamiento. ELABORACIÓN: autora.	51
TABLA 14: Adherencia al tratamiento. ELABORACIÓN: autora.	51
TABLA 15: Prevalencia de deterioro cognitivo en los pacientes acorde a MoCA test. ELABORACIÓN: autora.	51
TABLA 16: Uso de tratamiento y deterioro cognitivo (2 categorías). ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	52
TABLA 17: Uso de tratamiento y deterioro cognitivo (3 categorías). ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	52
TABLA 18: Hipotiroidismo controlado y no controlado y deterioro cognitivo (2 categorías). ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	53
TABLA 19: Hipotiroidismo clínico y subclínico (2 categorías) y deterioro cognitivo (2 categorías). ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	54
TABLA 20: Hipotiroidismo y deterioro cognitivo (3 categorías). ELABORACIÓN: autora. Programa	



estadístico: SPSS.	54
TABLA 21: Valor de TSH y deterioro cognitivo. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	55
TABLA 22: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y edad. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	56
TABLA 23: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y género. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	57
TABLA 24: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y escolaridad. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	58
TABLA 25: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo e índice de masa corporal. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	59
TABLA 26: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y tiempo de tratamiento. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	60
TABLA 27: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y adherencia al tratamiento. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	61
TABLA 28: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y grado de hipotiroidismo. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	62
TABLA 29: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y control de hipotiroidismo. ELABORACIÓN: autora. Programa estadístico: SPSS.	62



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: El ciclo del Yodo. Fuente: (Miot et al., 2015)	14
FIGURA 2: Procesos de síntesis y yodación de la tiroglobulina (izquierda) y su resorción y digestión (derecha). Fuente: (Gardner, 2011).....	15
FIGURA 3: Mecanismos de disfunción diastólica en el hipotiroidismo clínico y subclínico. FUENTE: (Biondi & Cooper, 2008).....	25
FIGURA 4: Criterios de manejo de Hipotiroidismo Subclínico. FUENTE: (Biondi & Cooper, 2008).....	29
FIGURA 5: Manejo del paciente con hipotiroidismo subclínico. FUENTE: (Pearce et al., 2013).....	30
FIGURA 6 Tabla de conversión de MoCA a MMSE. FUENTE: (Bergeron et al., 2017).....	34
FIGURA 7: Estudios clave que relacionan hipotiroidismo clínico en el embarazo con deterioro cognitivo. FUENTE: (Moncayo & Ortner, 2015).....	37

RESUMEN Y ABSTRACT

PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES DE 20 A 70 AÑOS DIAGNOSTICADOS DE HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO CON Y SIN TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA QUE SON ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO-IESS (HSFQ) EN EL PERIODO ABRIL A AGOSTO DE 2017.

AUTORA: Alexandra Margarita Navarrete Loza. ¹ DIRECTOR: Dr. Mario Aníbal Acosta Rodríguez²

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Enfermedades crónicas no transmisibles. LUGAR: Consulta externa de medicina interna y endocrinología del Hospital San Francisco de Quito-IESS, Quito, Ecuador.

RESUMEN

Se trata de un estudio transversal que se realizó en pacientes diagnosticados de hipotiroidismo clínico y subclínico que asistieron a la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital San Francisco de Quito en los meses de abril a agosto del 2017, en los que se midió la prevalencia de deterioro cognitivo en relación a la presencia o ausencia de tratamiento, el objetivo principal fue determinar la prevalencia y la posible relación entre el hipotiroidismo y deterioro cognitivo, y su relación con el uso o no de tratamiento con Levotiroxina, así como asociarlo a factores de riesgo como son edad, género, escolaridad, índice de masa corporal, adherencia al tratamiento, tiempo de tratamiento, grado de hipotiroidismo y nivel de TSH.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en el hipotiroidismo clínico y subclínico y su relación con el uso o no de tratamiento con Levotiroxina, además de la asociación con los factores de riesgo en pacientes de 20 a 70 años diagnosticados de hipotiroidismo que son atendidos en la consulta externa de medicina interna y endocrinología del Hospital San Francisco de Quito-IESS (HSFQ) en el periodo abril a agosto de 2017.

DISEÑO: Estudio observacional, Cross sectional (tipo transversal) de una sola muestra (con universo finito) de 178 pacientes de 20 a 70 años diagnosticados de hipotiroidismo (clínico TSH >10 mUI/L y FT4 <0.9ng/dl o subclínico (TSH: 4.2 - 9.9 mUI/L y FT4 normal), atendidos en la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología en el periodo abril a agosto de 2017, calculada con un error del 5% y nivel de confianza del 95%. Siguiendo criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron aleatoriamente 89 pacientes con tratamiento y 89 sin tratamiento con Levotiroxina, a quienes se aplicó el MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA) versión 7.3 y una encuesta para evaluar factores de riesgo. Se usaron variables categóricas cualitativas, que se analizaron con medidas de frecuencia (absoluta y relativa), Odds Ratio (OR) para establecimiento de asociación y riesgo, el Chi cuadrado sin corregir para determinar la significancia estadística, y en variables ordinales con ordinales el Tau c de Kendall para medir el nivel de asociación. Se utilizó el programa estadístico de computación SPSS.

RESULTADOS: Hubo más mujeres (83,71%) que hombres (16,29%). la asociación entre hipotiroidismo y género no es significativa (P=0,543). El grupo de edad más numeroso fue de 61 a 70 años (50%) y la asociación entre hipotiroidismo y edad es significativa (P <0,005). El nivel de instrucción frecuente es secundaria completa (31,46%), la asociación entre hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y escolaridad no es significativa (P =0,992). Los pacientes con sobrepeso son el 49,44% y con obesidad (n=52, 29,21%). La asociación entre hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento e índice de masa corporal es significativa (P =0,003).

La prevalencia de hipotiroidismo es: subclínico 74,72% (sin tratamiento 45,51% y con tratamiento 29,21%), controlado 16,85% y clínico 8,43% que coincide con los niveles de TSH. La asociación entre uso de tratamiento y grado de hipotiroidismo, así como con nivel y control de TSH es significativa (P <0,05). La asociación entre hipotiroidismo con tiempo de tratamiento no es significativa (P =0,878), contrario a la adherencia (P =0,003). La prevalencia de deterioro cognitivo positivo fue de 76,97%, y de 15,17% de casos probables. Se encontró una proporción similar entre pacientes con tratamiento (38,20%) y sin tratamiento (38,76%). No se encontró relación de riesgo entre el uso de tratamiento y tener deterioro cognitivo (OR: 1,015, IC 0,864-1,192) (p=0,859) ni con tiempo o adherencia al mismo (p=0,175 y p=0,169 respectivamente).

El control de hipotiroidismo es factor de protección para deterioro cognitivo (OR 0,746 IC 0,551-1,010. (p=0,016) (Tau-c 0,11 p=0,03), así como el grado (subclínico y clínico) (OR 0,782 IC 0,715-0,855) (p=0,04, Tau-c 0,79 p<0,05). Sin embargo el grado de hipotiroidismo, deterioro cognitivo y uso de tratamiento no se asocian (p=0,131), pero si el control de hipotiroidismo con uso de tratamiento y deterioro cognitivo (p=0,039). La edad se asocia al deterioro cognitivo (p=0,007), así como la escolaridad (p=0,011) (Tau-c=-0,136, p=0,015), no así el género (p=0,591) e índice de masa corporal (p=0,068).

CONCLUSION: El uso adecuado de tratamiento es de importancia para el control del hipotiroidismo y su grado, por tanto para el valor de TSH, y este control es de importancia como factor protector de deterioro cognitivo, teniendo en cuenta que en los pacientes subclínicos el uso de tratamiento debe ser justificado pues no tienen asociación significativa. También la edad y escolaridad se asocian con el uso de tratamiento y deterioro cognitivo. Algunos factores como adherencia, tiempo de tratamiento e índice de masa corporal, tienen una relación con el deterioro cognitivo pero con muy baja fuerza de asociación o no significativa.

¹ ESTUDIANTE EGRESADA DE LA FACULTAD DE MEDICINA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR. E-mail: mahture3@gmail.com. Código postal: 170501

² ENDOCRINOLOGO, DOCENTE DE MEDICINA EN LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR. E-mail: MAACOSTA@puce.edu.ec



PREVALENCE OF COGNITIVE IMPAIRMENT AND RISK FACTORS ASSOCIATED IN PATIENTS BETWEEN 20 AND 70 YEARS WITH DIAGNOSTICS OF CLINICAL AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM WITH AND WITHOUT TREATMENT WITH LEVOTIROXIN AT THE EXTERNAL CONSULTATION OF INTERNAL MEDICINE AND ENDOCRINOLOGY OF THE SAN FRANCISCO DE QUITO-IESS HOSPITAL (HSFQ) IN THE PERIOD APRIL TO AUGUST 2017.

AUTHOR: Alexandra Margarita Navarrete Loza¹. DIRECTOR: Dr. Mario Anibal Acosta Rodríguez²

LINE OF RESEARCH: Chronic non communicable diseases. PLACE: External consultation of internal medicine and endocrinology of the Hospital San Francisco de Quito-IESS, Quito, Ecuador.

ABSTRACT

This is a cross-sectional study that was performed in patients diagnosed with clinical and subclinical hypothyroidism who attended the external consultation of Internal Medicine and Endocrinology of the Hospital San Francisco de Quito in the months of April 2017 to August 2017, in which measured the prevalence of cognitive impairment in relation to the presence or absence of treatment, the main objective was to determine the prevalence and possible relationship between hypothyroidism and cognitive impairment, and its relation to the use or not of treatment with Levothyroxine, as well as to associate it to risk factors such as age, gender, schooling, body mass index, adherence to treatment, treatment time and degree of hypothyroidism and TSH level.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of cognitive impairment in clinical and subclinical hypothyroidism and its relation to the use or not of treatment with levothyroxine, in addition to the association with risk factors in patients aged 20 to 70 diagnosed with hypothyroidism who are treated in the external consultation of internal medicine and endocrinology of the Hospital San Francisco de Quito-IESS (HSFQ) in the period April to August of 2017.

DESIGN: A cross sectional cross sectional study of 178 patients aged 20 to 70 diagnosed with hypothyroidism (clinical TSH > 10 mIU / L and FT4 < 0.9 ng / dL or subclinical (TSH): 4.2 - 9.9 mIU / L and normal FT4), attended at the external consultation of Internal Medicine and Endocrinology between April and August 2017, calculated with an error of 5% and a 95% confidence level. With inclusion and exclusion criteria, 89 patients with treatment and 89 without treatment with Levothyroxine were randomly selected. MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA) version 7.3 and a survey to evaluate risk factors were used. Qualitative categorical variables were used, which were analyzed with measures of frequency (absolute and relative), Odds Ratio (OR) for establishment of association and risk, chi square uncorrected to determine statistical significance, and in ordinal variables the Tau c of Kendall to measure the level of association. The statistical computer program used was SPSS.

RESULTS: There were more women (83.71%) than men (16.29%). the association between hypothyroidism and gender is not significant (P = 0.543). The largest age group was 61 to 70 years (50%) and the association between hypothyroidism and age was significant (P < 0.005). The level of frequent instruction is complete secondary (31.46%), the association between hypothyroidism according to the use of treatment and schooling is not significant (P = 0.992). The overweight patients were 49.44%, and with obesity (n = 52, 29.21%). The association between hypothyroidism according to treatment use and body mass index is significant (P = 0.003).

The prevalence of hypothyroidism is: subclinical 74.72% (without treatment 45.51% and treatment 29.21%), controlled 16.85% and clinical 8.43% that matches TSH levels. The association between treatment use and degree of hypothyroidism, as well as TSH level and control is significant (P < 0.05). The association between hypothyroidism and treatment time is not significant (P = 0.878), contrary to adherence (P = 0.003). The prevalence of positive cognitive impairment was 76.97%, and 15.17% of probable cases. A similar proportion was found between patients on treatment (38.20%) and without treatment (38.76%). No risk ratio was found between treatment use and cognitive impairment (OR: 1.015, CI 0.864-1.192) (p = 0.859) or with time or adherence to treatment (p = 0.175 and p = 0.169, respectively).

The control of hypothyroidism is a protective factor for cognitive impairment (OR 0.746 CI 0.551-1.010) (p = 0.016) (Tau-c 0.11 p = 0.03), as well as the degree (subclinical and clinical) (OR 0,782 IC 0,715-0,855) (p=0,04, Tau-c 0,79 p<0,05). However, the degree of hypothyroidism, cognitive impairment and use of treatment were not associated (p = 0.131), opposite to the control of hypothyroidism, cognitive impairment and use of treatment (P = 0,039). Age was associated to cognitive impairment (p=0,007) as well as schooling (p = 0.011) (Tau-c = -0.136, p = 0.015), but not gender (p = 0.591) and body mass index (p = 0.068).

CONCLUSION: The adequate use of treatment is of importance for the control of hypothyroidism and its degree, therefore for the value of TSH, and this control is important as a protective factor of cognitive impairment, considering that in subclinical patients, the use of treatment should be justified because it was not significant. Also age and schooling are associated with the use of treatment and cognitive impairment. Some factors such as adherence, treatment time and body mass index are related to cognitive impairment but with very low association strength or non-significant.

¹ Graduated student from the Faculty of Medicine Pontificia Universidad Católica del Ecuador. E-mail: mahture3@gmail.com. Zip Code: 170501

² Endocrinologist, Teacher of Medicine in the Pontifical University Católica del Ecuador. E-mail: MAACOSTA@puce.edu.ec

SECCIONES DE INVESTIGACIÓN

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo se manifiesta por una alteración de las hormonas tiroideas. Se define como una falla de la glándula tiroidea o de la adenohipófisis para producir la cantidad adecuada o suficiente de hormona tiroidea (triyodotironina T3 y tiroxina T4, TSH tirotrópica). Los niveles normales de las hormonas a ser tomadas en cuenta en el estudio son TSH 0.3-4.2 mUI/L y FT4 0.9- 2.5 ng/dl.

El hipotiroidismo puede ser clínico o subclínico, se determina hipotiroidismo subclínico, cuando se presentan niveles de TSH sobre el nivel de referencia y niveles normales de T4 libre. Es un criterio aplicable cuando la función tiroidea es estable durante varias semanas, el eje hipotálamo hipofisotiroideo es normal y no hay enfermedades severas recientes, estos pacientes pueden o no tener síntomas. Un nivel de TSH sobre 10 mUI/L combinado con niveles subnormales de T4 libre definen un Hipotiroidismo clínico. (Garber & Cobin, 2012)

Los tipos de hipotiroidismo son primario por insuficiencia de la tiroidea, secundario si depende de la hipófisis y terciario si el daño proviene del hipotálamo, y un grupo particular por resistencia periférica a las hormonas tiroideas. También puede clasificarse el hipotiroidismo como leve y severo dependiendo del grado de afectación y si se conserva el nivel de la T3 o está reducido. (Garber & Cobin, 2012; Pearce et al., 2013)

Las causas de hipotiroidismo son varias: primaria por daño de las glándulas o idiopática, anomalías congénitas (congénito), destrucción autoinmune como el Hashimoto -la más común-, deficiencia de yodo, enfermedades infiltrativas, dishormonogénesis, provocada por drogas (Ej. Litio, interferón, amiodarona), y iatrogénicas como cirugía, radiación, Secundarios: hipopituitarismo debido a adenoma hipofisario, terapia ablativa hipofisaria, o destrucción de la hipófisis. Terciario: disfunción hipotalámica (rara).

El hipotiroidismo clínico tiene una prevalencia de 5% en países desarrollados y el subclínico de 4 a 10%. (Y. Hu, Wang, Guo, Cheng, & Chen, 2016) La encuesta NHANES III reporta una prevalencia de subclínico de 4.3% y clínico de 0.3%. (Garber & Cobin, 2012) La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una prevalencia de 1 a 10% de hipotiroidismo en la población general, con 3.4 a 6% durante la infancia entre 4-5 años, misma que aumenta en personas de edad avanzada, alcanzando valores del 16% en hombres mayores de 70 años y 20% en mujeres mayores de 60 años, es decir, es mayor en mujeres que en hombres e incrementa con la edad, por lo cual se toman en cuenta dichas edades en la presente investigación.

La literatura refiere que en la población general, el deterioro cognitivo está presente en 15 de cada 100 personas. Múltiples investigaciones han demostrado que el hipotiroidismo afecta el estado cognitivo: la memoria, recuerdo, denominación de objetos y lenguaje, función visual y espacial, ejecución, orientación y atención (DETERIORO COGNITIVO). La evidencia actual ha demostrado que la alteración de los ejes endocrinos está relacionada con el deterioro cognitivo. (Muller, Aleman, Grobbee, & Haan, 2005). Es importante indagar en pacientes hipotiroideos la presencia o ausencia de una atenuación de las funciones mentales, debido a que el cerebro es un órgano diana importante para la hormona tiroidea, y alteraciones en el estado de ánimo y la cognición pueden ocurrir con disfunción de la misma. (Samuels, 2008).

Algunos estudios han establecido la posibilidad de la desviación en los valores de hormonas tiroideas, presentes en el hipotiroidismo subclínico, constituyan un factor de riesgo aislado para la demencia -y en consecuencia, atenuación de las funciones mentales superiores (Kalmijn et al., 2000), y sin embargo otras publicaciones no hallan una asociación significativa entre estas variables. La investigación sobre la asociación entre el hipotiroidismo y deterioro cognitivo, por tanto, provee la oportunidad para evaluar

la posibilidad intervenciones tempranas de prevención primaria o secundaria, si esta se relacionara con el tratamiento y otras variables alrededor de dicha patología.

Cognición es un término que se refiere a los procesos mentales involucrados en la adquisición de conocimiento y comprensión. La función cognitiva es la habilidad que posee el ser humano para el procesamiento de pensamientos de modo adecuado. Por ello, las funciones cognitivas, implican varias esferas como son la memoria, el lenguaje que incluye el habla y la comprensión de lectura, y la capacidad de aprender algo nuevo través de atención, retención y ejecución, que se llevan a cabo mediante procesos que incluyen pensar, saber, recordar, juzgar y resolver problemas. (Moncayo & Ortner, 2015). “En la población general, la prevalencia de deterioro cognitivo leve es del 3% al 22%, con una prevalencia entre los adultos de 70 años” (Rieben et al., 2016).

Esta investigación surge de la curiosidad y necesidad de establecer una relación entre las variables a ser estudiadas en la población ecuatoriana, en la cual hay pocos estudios sobre el tema. Se trata de un estudio observacional, transversal descriptivo, que se realizó en pacientes de 20 a 70 años diagnosticados de hipotiroidismo que asisten a la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital San Francisco de Quito en los meses de abril del 2017 a agosto del 2017, con el propósito de encontrar cuantos pacientes con hipotiroidismo tienen deterioro cognitivo, si existe relación entre el hipotiroidismo y deterioro cognitivo acorde al uso o no de tratamiento con Levotiroxina, y además conocer la relación del deterioro cognitivo con factores como edad, género, tiempo y regularidad de tratamiento, escolaridad, peso y talla del paciente. En la consulta externa del Hospital San Francisco de Quito se atienden anualmente 1941 pacientes con hipotiroidismo, por lo cual se realizó un cálculo con fórmulas establecidas para concluir que se requieren 178 pacientes participantes para alcanzar el objetivo del estudio, de 20 a 70 años diagnosticados de hipotiroidismo (atendidos en la consulta respectiva) en el periodo abril a agosto de 2017.

Para participar en el estudio se establecieron algunos criterios como verificar que el paciente tenga este diagnóstico en el sistema informático, que tenga la edad indicada y acepte su participación con la firma de un documento llamado “consentimiento informado” (ANEXO 1). No participaron pacientes con alguna afectación previa conocida de sus funciones cognitivas, tampoco pacientes embarazadas, pacientes que no sepan leer o escribir o con discapacidades visuales o auditivas y pacientes que no acepten participar. Se seleccionaron 89 pacientes que tomen Levotiroxina y 89 que no la tomen. A estos pacientes, una vez firmado el consentimiento informado se les realizó una encuesta (ANEXO 2) donde se valoran los factores ya indicados anteriormente, y un test cognitivo llamado MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT versión 7.3 (ANEXO 3) o simplemente MoCA, que valora las funciones cognitivas ya indicadas en cualquier edad. Se ha recalcado que la información es confidencial y solo se obtiene con el propósito de cumplir el objetivo del estudio, los datos se organizaron en una hoja de Excel y con el programa SPSS se analizó de la información, para encontrar:

- Cuántos pacientes hipotiroideos tienen deterioro cognitivo y si existe una asociación significativa entre tener hipotiroidismo con deterioro cognitivo.
- Si hay asociación entre deterioro cognitivo y el tratamiento con levotiroxina.
- Si hay una asociación entre deterioro cognitivo y el nivel de hormona con que se realizó el diagnóstico de hipotiroidismo.

En cuanto a los factores de riesgo, se esperó encontrar una asociación entre tener deterioro cognitivo (en pacientes con hipotiroidismo) con:

- Edad (observando asociación significativa de deterioro cognitivo en mayor edad),
- género (asociación significativa de deterioro cognitivo con género femenino),
- tiempo de tomar Levotiroxina (asociación significativa de tener deterioro cognitivo con menos tiempo de tratamiento),
- regularidad de tomar Levotiroxina (asociación significativa de tener deterioro cognitivo con un tratamiento menos regular),
- escolaridad (asociación significativa de tener deterioro cognitivo con un nivel menor de escolaridad), peso y talla (asociación significativa de tener deterioro cognitivo con un peso y talla muy bajos o muy altos).



Al conocer la real relación entre estos factores, existirá una mayor probabilidad de un manejo más consciente del paciente hipotiroideo, y no descuidar esta parte cognitiva que podría no ser considerada, y al conocer la diferencia entre pacientes tratados y no tratados, se evaluará también la necesidad de implementar un tratamiento temprano, con el fin de contrarrestar estas alteraciones, y quizás aplicar medidas no farmacológicas para este tópico. En cuanto a los factores de riesgo modificables, se pueden hacer intervenciones en los mismos, sobre todo de prevención, conociendo el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. El presente estudio está orientado en favor del saber consciente, la ciencia e investigación y el bienestar real del paciente.

CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA NORMALES DE LA TIROIDES

ANATOMIA

La tiroides es una glándula endocrina cuya función es “secretar una cantidad apropiada de las hormonas tiroideas, principalmente 3,5,3',5'-l-tetrayodotironina (tiroxina, T4), y una menor cantidad de 3,5,3'-l-triyodotironina (T3), que surge principalmente a partir de la desyodación extra tiroidea subsiguiente de T4” (Gardner, 2011). Las hormonas se secretan por los tirocitos, que se organizan a manera de folículos (unidad funcional y estructural de a glándula) con una luz central donde está la tiroglobulina coloide. Además cuenta con células parafoliculares o tipo C que producen calcitonina (también tiene somatostatina, péptido relacionado al gen de calcitonina, péptido liberador de gastrina) que inhibe la resorción ósea pero sobre todo se usa como marcador tumoral.

La tiroides tiene forma de una H o de mariposa, con dos lóbulos: izquierdo y derecho unidos por el istmo y uno accesorio o piramidal. Es convexa hacia adelante y cóncava hacia atrás. Pesa 6-20 g dependiendo del tamaño del cuerpo y el suministro de yodo. La anchura y longitud del istmo es de 20 mm, y su espesor es de 2-6 mm. Los lóbulos laterales de los polos superiores a los inferiores suelen medir 4 cm. Su anchura es 15-20 mm, y su grosor es 20-39 mm. (Dumont et al., 2011)

Irrigación: El caudal normal es de aproximadamente 5 ml / g de tejido tiroideo cada minuto, es el 0,4% del peso corporal pero representa el 2% del flujo corporal total. Lo recibe de las arterias tiroideas. Las superiores viene de la carótida externa y las inferiores del tronco tirocervical de la subclavia. Además tiene ramas colaterales de las arterias que irrigan el esófago y la faringe. Todas forman una red, que luego de ramificarse varias veces penetra en la tiroides, entre los folículos, hasta enviar una arteria folicular a cada folículo. Las venas emergen y forman un plexo bajo la cápsula que drena en la yugular interna, braquicefálica y a veces en las yugulares anteriores. Linfáticos: hay un plexo en una estrecha aproximación a los folículos individuales, pero no se ha asignado un papel único en la función tiroidea. (Gardner, 2011) La principal vía de secreción es a través del drenaje venoso pero la tiroglobulina se secreta principalmente en la linfa. (Dumont et al., 2011) Inervación: Las fibras simpáticas vienen de los ganglios cervicales y entran en la glándula a lo largo de los vasos sanguíneos. Las fibras parasimpáticas derivan del vago y alcanzan la glándula por las ramas de los nervios laríngeos. Son fibras mielinizadas como no mielinizadas.

FISIOLOGÍA

La célula tiroidea forma las hormonas tiroideas (que sin dos tirosinas unidas por enlace éster). Para ello es capaz de formar la precursora tiroglobulina, concentrar yodo obtenido de la circulación y expresar el receptor que se une a la TSH, misma que promueve el crecimiento y funciones biosintéticas de los tirocitos. (Gardner, 2011)

METABOLISMO DEL YODO

Se requiere una ingestión diaria de yodo en la dieta de 150 µg para adultos, 200 µg para embarazadas y mujeres que amamantan, y 50 a 250 µg para niños. Las fuentes de las que se obtiene son sal yodada, mariscos, alimentos para hornear, leche, carne, los preparados vitamínicos, los medicamentos, el material de radiocontrastes y los antisépticos de la piel. Los tirocitos usan el simportador de Na-I⁻ o NIS, que hace transporte activo de yoduro desde la sangre. La glándula tiroides concentra y usa para la síntesis de hormona sólo una fracción y el resto va al fondo común en el líquido extracelular, por lo que la concentración de yodo es 20 a 50 veces más alta que en plasma y se hace un fondo común de yodo de 8 a 10 mg en forma de hormonas tiroideas y tirosinas yodadas almacenadas, que será amortiguador en casos necesarios. (Gardner, 2011; Miot et al., 2015)

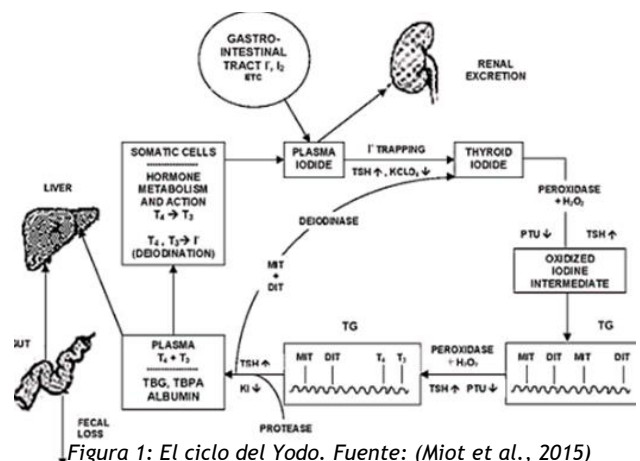


Figura 1: El ciclo del Yodo. Fuente: (Miot et al., 2015)

PROCESO DE SÍNTESIS

ATRAPAMIENTO	Transporte activo de Yodo a través de la membrana basal a la célula- requiere NIS
ORGANIFICACIÓN	Oxidación de yoduro y yodación de residuos tirosilo en la tiroglobulina. Se requiere pendrina, TPO.
ACOPLAMIENTO	Enlace de pares de moléculas de yodotirosina en la tiroglobulina para yodotironinas t3 y t4. Requiere TPO
LIBERACION	Pinocitosis y proteólisis de tiroglobulina en la célula con liberación de yodo- tirosinas y tironinas
DESYODACIÓN 1	Desyodación de yodotirosinas en tirocitos conservando yoduro- usa la DESYODASA INTRATIROIDEA
DESYODACIÓN 2	5' desyodación intratiroidea de T4 a T3- se usa la 5' DESYODASA

LO QUE LA CÉLULA UTILIZA	
ATRAPAMIENTO	SIMPORTADOR SODIO-YODO-NIS: obtiene energía a partir de una Na ⁺ -K ⁺ -ATPasa, se estimula por la TSH. Grandes cantidades de yoduro suprimen la actividad de este, funcionando como autorregulador. "El ion perclorato (ClO ₄ ⁻) compete con el yoduro por el NIS"(Gardner, 2011)
ORGANIFICACIÓN	PENDRINA I-: en el borde apical es un transportador que lleva el yoduro a la membrana-coloide. El Anoctamin-1 / TEM 16A, un canal de cloruro activado por el calcio, influye en el paso de yoduro a través de la membrana apical de los tirocitos. (Miot et al., 2015) PEROXIDASA TIROIDEA -TPO: es una glucoproteína que cataliza la oxidación del yoduro con peróxido de hidrógeno (producido de forma local, por una NADPH oxidasa, controlado por TSH (Brandan, Nora; Llanos, Isabel, 2015), como el enlace covalente de yodo a los residuos de tirosina de la tiroglobulina, es decir ayuda en la yodación y acoplamiento. La TSH estimula también el gen TPO. La TPO es inhibida por metimazol, carbimazol y propiltiouracilo.(Gardner, 2011; Miot et al., 2015)
ACOPLAMIENTO	Para el acoplamiento, dentro de la molécula de tiroglobulina se acoplan dos moléculas de DIYODOTIROSINA (DIT) y forman T4, y moléculas de MONOYODOTIROSINA (MIT) con DIT para formar T3. TIROGLOBULINA: es una proteína (peso 660 000 kDa), con 2 subunidades, cada una con 5 496 aminoácidos y es regulado por la TSH. Las vesículas exocíticas se fusionan a la membrana basal apical para liberarse a la luz folicular, donde los residuos tirosina son yodados. (Miot et al., 2015)
LIBERACIÓN	Una vez que se hace la macropinocitosis (con pseudópodos) o micropinocitosis, posiblemente a través del receptor de asialglicoproteína, el subreceptor N acetilglucosamina y la Megalina (que se unen a la tiroglobulina) (Miot et al., 2015), las hormonas tiroideas T3 y T4 se liberan estimuladas por TSH. Para esto las vesículas endocíticas se fusionan con los lisosomas formando un fagolisosoma. Los lisosomas contienen varias enzimas endopeptidasas, las catepsinas, que inducen la proteólisis de la tiroglobulina yodada. La T4 y la T3 salen del tirocito (80% como T4 y el 20% como T3) y pasan a la circulación sanguínea, probablemente mediante la acción del transportador de monocarboxilato 8 (MCT-8). (Brandan, Nora; Llanos, Isabel, 2015)
DESYODACIÓN	Las MIT Y DIT que no pasan a circulación, se desyodan por la DESYODASA INTRATIROIDEA (flavoproteína dependiente de NADPH) y el yodo vuelve a la reserva. Además hay una 5' desyodasa que convierte la T4 en T3 de forma periférica y en la tiroides, que será amortiguador en caso necesario.

TABLA 1: SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS. Elaborado por: Autora. FUENTE: (Miot et al., 2015)

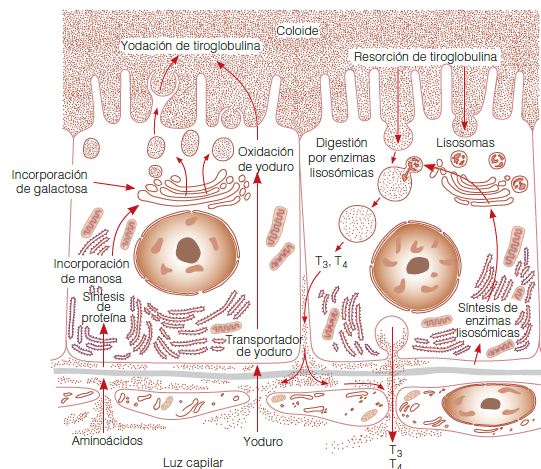


Figura 2: Procesos de síntesis y yodación de la tiroglobulina (izquierda) y su resorción y digestión (derecha). Fuente: (Gardner, 2011)

TRANSPORTE DE LA HORMONA

Las hormonas tiroideas circulan unidas a proteína, “sólo 0.04% de la T4 y 0.4% de la T3 están no unidas o libres y, en consecuencia, disponibles para entrada a tejidos blanco”(Gardner, 2011). Existen 3 proteínas principales:

Proteína	Afinidad	Transporte	Masa	Deficiencia	Exceso
Globulina de unión a tiroxina o TGB	T3 Y T4	70%	54kDa	Rasgo recesivo ligado a X, andrógenos, glucocorticoides, danazol	Embarazo, tumor estrógeno, 5 fluoracilo
Transtiretina (pre albúmina de unión a tiroxina) -TBP	T4 10 VECES MAYOR QUE POR T3	10%	55kDa, 4 subunidades de 127 aminoácidos	-	Aumento de afinidad por T4. Tumores pancreáticos y hepáticos
Albúmina	T3 Y T4 menos afinidad que las otras proteínas	15%	67 kDa	Nefrosis, cirrosis	Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar: unión a T4

TABLA 2: Proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. Elaborado por: Autora. Fuente: (Gardner, 2011)

METABOLISMO DE LAS HORMONAS

Al día se producen 100nmol de T4 Y 5nmol de T3, y menos de 5 nmol de rT3 (T3 reversa). El 80% e T3 deriva de 5' monodesyodación de T4 (anillo externo periférico), que ocurre en hígado, músculo esquelético y riñones. Sin embargo, la 5 desyodación o del anillo interno produce la rT3, inactiva.

El 80% de T4 se metaboliza por desyodación, 35% a T3 y 45% a rT3, el resto se metaboliza por sulfatación y glucuronidación hepática, mediante la enzima uridín difosfato glucoronil transferasa (UDPGT). La formación de glucurón y sulfato-conjugados de las hormonas tiroideas se produce fundamentalmente en el hígado y los riñones, es decir se excreta por la bilis al intestino en donde se hidrolizan, volviendo a ser absorbida una pequeña fracción como T4 y T3, o se eliminan por las heces. El 20% de la T4 se excreta por las heces como derivado glucurón-conjugado. La vida media de T4 es 7 días, T3 es de un día y rT3 0,2 días.

Tipo de desyodasa	D1	D2	D3
Sustratos	$rT_3 > T_4 > T_3$	$T_4 > rT_3$	$T_3 > T_4$
Distribución en tejido	Hígado, riñones, músculo esquelético, tiroides	Cerebro, hipófisis	Cerebro, placenta, tejidos fetales
Función	Producción de T_3 plasmática	Producción local de T_3	Degradación de T_3
Inhibición por PTU (IC50, μ M)	5	>1 000	>1 000
Hipotiroidismo	Disminución	Aumento	Disminución
Hipertiroidismo	Aumento	Disminución	Aumento

TABLA 3: Tipos de yodotironina desyodasa. Fuente: (Gardner, 2011)

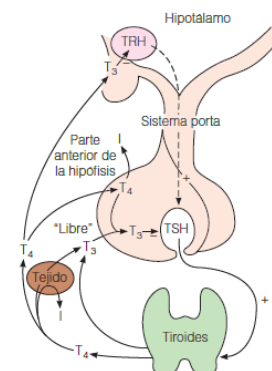
REGULACION DE LA SECRECION DE HORMONA

El control más importante se da por el eje, pero también hay otros modos. Por ejemplo las fibras simpáticas y parasimpáticas mencionadas en la anatomía. También interviene el factor de crecimiento insulínico ipo I (IGF-1), las proteínas de unión a este factor, factor de crecimiento epidérmico (EFG), factor de crecimiento transformante beta 1, y de fibroblastos, prostaglandinas y citosinas. El exceso de yoduro inhibe 3 pasos, el atrapamiento, yodación de tiroglobulina (efecto Wolff-Chaikoff) y liberación de hormona. Esta regulación es transitoria y dura 10 a 14 días, por tanto funciona a corto plazo.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDES

La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del hipotálamo, estimula las células tirotrópicas de la hipófisis anterior para liberar la TSH

- Hormona liberadora de tirotrópina (TRH): es un tripéptido sintetizado en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, almacenado en la eminencia media. La expresión del gen TRH se regula negativamente por la hormona tiroidea. Sus receptores son tipo G, activa el complejo productor de



monofosfato de guanosina cíclico, la cascada del inositol trifosfato que libera calcio intracelular y genera 1,2 diacilglicerol, activando la proteincinasa C. De este modo se activan los genes que codifican para TSH. (Miot et al., 2015) La secreción es pulsátil, con un pulso de 0.6mU/L cada 2 horas con circulación máxima entre media noche y 4 am. Otras sustancias como vasopresina y alfa adrenérgicos estimulan la TRH. Las neuronas productoras de TRH también se influyen por catecolaminas, el neuropéptido Y, la leptina y la somatostatina, que se relacionan con la síntesis de la preproTRH. Por lo tanto, además de los niveles de hormonas tiroideas, el estrés, el frío o el estado nutricional pueden afectar a la síntesis de TRH. (Brandan, Nora; Llanos, Isabel, 2015)

- b) Tirotropina (TSH): glucoproteína de 28 kDa con una subunidad alfa común a todas las glucoproteínas hipofisarias y una beta diferente. La TSH controla el crecimiento de células y la producción de hormona tiroidea al unirse al receptor de TSH (TSH-R), que activa las vías de monofosfato e adenosina cíclico como fosfato de inositol, y también es un receptor de proteína G. Un daño en el receptor que causa hipertiroidismo es la enfermedad de Graves.

Efectos:

- ✓ Estimula el borde apical de los tirocitos induciendo pseudópodos para captar tiroglobulina.
- ✓ Crecimiento celular
- ✓ Estimula todas las fases del metabolismo del yodo: captación, transporte, yodación y liberación.
- ✓ También estimula la 5' desyodasa tipo 1, aumenta consumo de glucosa, y oxígeno.

La concentración de esta hormona es de 0.5 a 4.0 mU/L, con una vida media de 30 minutos, y una producción de 40 a 150 m U/día. Es controlada por la concentración de T3 en las células tirotropas y por la TRH. Altas concentraciones de hormona tiroidea la suprimen y viceversa. Algunos fármacos que la inhiben son: somatostatina, dopamina, agonistas dopaminérgicos, glucocorticoide en dosis altas. (Gardner, 2011)

FUNCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS T3 Y T4

La mayoría de las acciones está mediada por los receptores nucleares para T3, lo que requiere que las hormonas tiroideas no sólo deben acceder a la célula, sino también al núcleo.

Al respecto (Gardner, 2011) indica:

“Las hormonas tiroideas ejercen sus acciones por medio de dos mecanismos generales:

1) acciones genómicas efectuadas mediante interacciones de T3 con sus receptores nucleares, lo que regula la actividad del gen, y

2) Acciones no genómicas mediadas por interacciones de T3 y T4 con ciertas enzimas (p. ej., calcio ATPasa, adenilato ciclasa, piruvato cinasa monomérica), transportadores de glucosa y proteínas mitocondriales.”

En cuanto a las acciones genómicas, se requieren los receptores o TR para T3 que reconocen secuencias específicas reguladoras en los genes diana, denominadas elementos de respuesta a T3 (TRE) y se regula acorde al ligando, caso contrario están reprimidos. Dos genes, alfa y beta -c- erb A, codifican las isoformas de TR: TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2 y TR β 3. La T3 se une con casi igual afinidad a cada uno de estos receptores, aunque su unión es 50 veces mayor que la de la T4. Existen proteínas correguladoras que son: correpresoras como la nuclear corepressor (N-cor) y el silencing mediator for retinoic and thyroid receptor (SMTR); y coactivadoras como el steroid receptor coactivador-1 (SCR-1) y la CREB protein (CBP). También están las thyroid receptor asociated proteins (TRAP) que controlarían la respuesta génica a las hormonas tiroideas.

Los receptores están en regiones específicas. En el sistema nervioso central existen receptores TR α y TR β . En el músculo cardíaco, el esquelético y en la grasa parda predominan los TR α 1, mientras que los TR β 1 representan la isoforma más abundante en el hígado, los riñones y el cerebro. Los TR β 2 predominan en la hipófisis adulta y en áreas del hipotálamo durante el desarrollo. (Brandan, Nora; Llanos, Isabel, 2015)(Gardner, 2011)

Por lo que se refiere a las acciones no genómicas, está la regulación del transporte transmembrana de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y glucosa; el tráfico de proteínas intracelulares; y la regulación de algunas proteínas quinasas, entre estas últimas se encuentran PK-C, PK-A y ERK/MAPK. En cuanto a la activación de la PKA por parte de las hormonas tiroideas tiene como función la fosforilación de los canales lentos de calcio y de fosfolamban. En las mitocondrias se ha visto que modula el ciclo de Krebs y la síntesis de ATP, gracias a la interacción con proteínas desacoplantes, y aumento de la citocromo c oxidasa, mediante la isoforma p48 del receptor. (Gardner, 2011; Miot et al., 2015)

EFFECTOS BIOLÓGICOS

Efectos en el desarrollo fetal: La concentración de yoduro y TSH fetales inician desde la semana once. Debido al contenido de 5 desyodasa tipo3 en la placenta, gran parte de la hormona tiroidea de la madre esta inactiva, pero se considera que la cantidad que atraviesa es necesaria para el desarrollo neurológico, sobre todo del cerebro. Entre las 15 a 18 semanas de gestación el feto depende de su propia secreción tiroidea.

Efectos en el metabolismo: La T3 aumenta el consumo de oxígeno y producción de calor mediante una $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$, además de la génesis de mitocondrias lo cual aumenta la producción de energía así como metabolismo oxidativo. Sobre los hidratos de carbono y lípidos, aumenta la gluconeogénesis y glucogenólisis, la absorción intestinal de glucosa, el aumento de síntesis y degradación del colesterol, aumento de receptores de LDL y de lipólisis.

Efectos cardiovasculares: “Aumenta la transcripción de $\text{Ca}^{++}\text{ATPasa}$ en el retículo sarcoplásmico lo que aumenta el índice de relajación miocárdica”. (Gardner, 2011). Aumenta las isoformas de la cadena alfa de la miosina lo que mejora la función sistólica, aumenta los receptores alfa adrenérgicos y disminuye la proteína G inhibidora. En conjunto todo aumenta los índices de polarización y despolarización del nodo sinusal aumentando la frecuencia cardíaca (cronotrópico e inotrópico). Además disminuyen la resistencia vascular periférica y aumentan el volumen intravascular.

Efectos simpáticos: Aumentan los receptores beta adrenérgicos en el corazón, músculo esquelético, tejido adiposo y linfocitos. Amplia la respuesta a catecolaminas.

Efectos pulmonares: Respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia en el centro respiratorio. Además regula la función de los músculos de la respiración.

Efectos hematopoyéticos: Incrementa la eritropoyetina y por tanto la eritropoyesis, pero provoca recambio aumentado y hemodilución. Incrementa el 2,3 bífosfoglicerato lo que permite la liberación de oxígeno de modo más fácil de la hemoglobina.

Efectos gastrointestinales: Promueve la motilidad intestinal.

Efectos esqueléticos: Estimulan el recambio óseo, y un poco la formación del hueso.

Efectos neuromusculares: Permiten el recambio de proteína y consumo muscular. Aumenta la rapidez de la contracción y relajación.

Efectos endocrinos: Se relaciona con la hormona del crecimiento, contribuye en la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina, reduce la secreción de prolactina, aromatización de andrógenos, aumento de globulina transportadora de hormonas sexuales.

Efectos neurológicos: Serán revisados a profundidad en el apartado de deterioro cognitivo, sin embargo de forma general, las hormonas tiroideas aparecen implicadas de forma directa en la proliferación, migración, arborización y expresión de marcadores fenotípicos específicos de las neuronas. Ejercen otros efectos indirectos por parte de los astrocitos. También promueven otros procesos como génesis de sinapsis, el reciclado de receptores y de vesículas simpáticas y la recaptación de neurotransmisores.

2.2. HIPOTIROIDISMO

DEFINICIONES Y CLASIFICACION

El hipotiroidismo es una disminución o deficiencia de hormonas tiroideas, o de su acción en los tejidos.

Hipotiroidismo primario indica una disminución de la secreción de la hormona tiroidea por factores que afectan a la propia glándula tiroides.

Hipotiroidismo secundario es la disminución de la secreción de la hormona tiroidea causada por estimulación insuficiente de la glándula tiroides por la TSH, debido a alteración de factores de la pituitaria

El hipotiroidismo terciario se debe en cambio a la disminución de TRH por el hipotálamo. Estas dos últimas formas se llaman hipotiroidismo central.

Cuando los síntomas y los signos son causadas por la incapacidad de los tejidos para responder a la hormona tiroidea por mutaciones en el receptor de la hormona tiroidea nuclear TR β , se denomina Resistencia a las Hormonas Tiroideas (Wémeau, 2002).

GRADOS

El hipotiroidismo va desde casos muy leves a casos muy graves en los que existe una amenaza para la vida. En el desarrollo del hipotiroidismo primario, la transición del estado eutiroideo al hipotiroideo produce una TSH ligeramente elevada, con una disminución de la secreción tiroidea de T4 pero que no da lugar a que las concentraciones séricas estén bajo el límite de T4. Posteriormente disminuye la secreción de T4 por debajo del límite inferior, aumentando aún más la TSH con concentración de T3 normales. En la última etapa disminuye también la T3. Por tanto el hipotiroidismo puede pasar de subclínico o leve a clínico. (TABLA 4)

Grade 1	Subclinical hypothyroidism	TSH +	FT4 N	T3 N(+)
Grade 2	Mild hypothyroidism	TSH +	FT4 -	T3 N
Grade 3	Overt hypothyroidism	TSH +	FT4 -	T3 -
+, above upper normal limit; N, within normal reference range; -, below lower normal limit.				

TABLA 4: Grados de hipotiroidismo. Fuente: (Wémeau, 2002)

Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico es un diagnóstico bioquímico definido por un nivel normal de T4 libre y un nivel elevado de TSH. Estos pacientes pueden o no tener síntomas, En estos pacientes el tratamiento se da en el caso de que sean sintomáticos, tengan actividad elevada de anticuerpos anti tiroperoxidasa (TPO) y pacientes embarazadas o con planes de concepción (Gaitonde, Rowley, & Sweeney, 2012). El riesgo de paso a hipotiroidismo clínico anual en estos pacientes, especialmente mujeres, es de 4.3% con elevada TSH y anticuerpos anti tiroperoxidasa, 2.6% si solo se eleva la TSH y 2.1% con anticuerpos anti tiroideos (Javed & Sathyapalan, 2016; Wémeau, 2002).

Existe una teoría de gran importancia a considerar aquí, y trata sobre diferencias interindividuales en el eje hipotálamo hipófisis tiroides, donde se considera que el hipotiroidismo subclínico, detectado a partir de una elevación de TSH y conservada T4, representa una fina regulación sensible a los cambios en la concentración de estas hormonas, pero que debido a las variaciones individuales, es posible que cada persona tenga un punto de ajuste distinto, por lo cual no es suficientemente sensible el decir que un paciente tiene hipotiroidismo subclínico con los valores de laboratorio, sino que se requiere estudiar la condición clínica actual del paciente, sus síntomas y signos así como las variaciones a considerar, como el hecho de uso de drogas o estar embarazada. (Biondi & Cooper, 2008).

En cuanto a la historia natural del Hipotiroidismo subclínico, ya se indicó que los anticuerpos anti TPO son un factor de riesgo para el progreso a hipotiroidismo clínico. Otros factores como edad, género femenino, consumo de ciertas drogas también se consideran. En el estudio de (Biondi & Cooper, 2008) se incluyeron 82 mujeres con TSH elevada (con tiroiditis autoinmune), tratamiento con radioyodo o tiroidectomía, durante un promedio de 9,2 años con seguimiento anual. En 10 años, el 28% de las mujeres había desarrollado hipotiroidismo manifiesto, y el 68% permaneció en la fase subclínica. El valor de la TSH se normalizó en el 4% (todos del grupo con TSH entre 4-6 mUI / litro). En toda la población, el riesgo de hipotiroidismo fue mayor en pacientes con niveles de TSH superiores a 6 mUI / litro y antimicrosomales positivo. (Biondi & Cooper, 2008). Otros estudios han hallado que el único factor que implica progresión es la TSH elevada. Es común hallar un progreso en mujeres embarazadas con tiroiditis autoinmune de base, y en cambio, niños y adolescentes casi siempre suelen remitir. Por tanto la causa, el género la edad y el nivel de TSH se ven implicados en esta historia natural.

EPIDEMIOLOGÍA

En cuanto a la epidemiología, esta varía acorde a factores ambientales, geográficos y genéticos como son la ingesta de yodo/ bociógenos, características genéticas de la población y otros factores como la edad.

Es muy raro la resistencia periférica a las hormonas, e incluso el hipotiroidismo central se considera muy poco prevalente, quizá 0,005%. El más común es el primario, evidentemente, que puede ser endémico como en la mayoría de los distritos montañosos del mundo, que han sido o siguen siendo regiones de bocio endémico e hipotiroidismo, por ejemplo a lo largo de los Andes. También puede ser no endémico. Los datos más extensos se han obtenido de Whickham Survey, en el que participaron 2779 adultos al azar de la población general en Gran Bretaña entre 1972 y 1974 y se re evaluaron veinte años después, encontrando alta prevalencia de anticuerpos microsómicos tiroideos (peroxidasa) hipotiroidismo subclínico y marcada preponderancia femenina, ya que se encontró una incidencia de 4.1/ 1000 por año en mujeres frente a 0.6/1000 por año en hombres. La edad media de diagnóstico fue los 60 años. (Wémeau, 2002). El riesgo de desarrollar un hipotiroidismo clínico fue del 4,3% al año sin la TSH sérica elevada como los anticuerpos tiroideos estaban presentes inicialmente, 2,6% por año si la TSH sérica estaba elevada sola y el 2,1% por año si los anticuerpos tiroideos estaban presentes.

Respecto a la distribución geográfica, (Eastman & Zimmermann, 2009) indican:

“La enfermedad puede observarse en toda la Cordillera de los Andes, en toda la extensión del Himalaya, en los Alpes europeos, donde la profilaxis con yoduro aún no ha alcanzado a toda la población, en Grecia y en los países del Oriente Medio, en muchos focos de la República Popular China, y en las tierras altas de Nueva Guinea”.

Debido a que se ha evidenciado que en estas zonas existe una menor concentración de alimentos con yodo, aunque la desigualdad geográfica de una endemia tiene mucho que ver con los hábitos de la población y la relación con la importación de alimentos que contienen yodo. Las razones que apoyan el diagnóstico geográfico son la estrecha asociación entre un bajo contenido de yodo en los alimentos y el agua y la aparición de la enfermedad en la población, la fuerte reducción de la incidencia cuando se agrega yodo a la dieta, la demostración de que el metabolismo del yodo por los pacientes con bocio endémico se ajusta al patrón que se esperaría de la deficiencia de yodo y se invierte por la repleción de yodo y la deficiencia de yodo causa cambios en las glándulas tiroideas de los animales que son similares a los observados en los seres humanos. (Eastman & Zimmermann, 2009; Wémeau, 2002)

Paradójicamente, el hipotiroidismo subclínico es más frecuente en áreas de suficiencia de yodo, es decir, 4,2% en áreas deficientes en yodo comparadas con 23,9% en áreas con suficiencia. (Biondi & Cooper, 2008)

El hipotiroidismo clínico tiene una prevalencia de 5% en países desarrollados y el subclínico de 4 a 10% (Parle, Franklyn, Cross, Jones, & Sheppard, 1991). La encuesta NHANES III reporta una prevalencia de subclínico de 4.3% y clínico de 0.3% (Garber & Cobin, 2012). La Organización Mundial de la Salud (OMS)

estima una prevalencia de 1 a 10% de hipotiroidismo en la población general, con 3.4 a 6% durante la infancia entre 4-5 años, misma que aumenta en personas de edad avanzada, alcanzando valores del 16% en hombres mayores de 70 años y 20% en mujeres mayores de 60 años, es decir, es mayor en mujeres que en hombres e incrementa con la edad (Biondi & Cooper, 2008) (Rieben et al., 2016). En el estudio de Framingham reporta una elevación de TSH de 5.9% de mujeres y 2.3% de hombres sobre los 60 años (Garber & Cobin, 2012). En el estudio de Colorado el 9.5% de todos los sujetos tenían una concentración sérica alta de TSH (rango normal, 0.3-5.1 mIU / litro) y 89% no tienen terapia hormonal. Setenta y cinco por ciento de estos individuos tenían niveles séricos de TSH entre 5 y 10 mIU / litro. En cada década de edad, un mayor porcentaje de mujeres que hombres tenían una concentración sérica elevada de TSH; La diferencia fue significativa después de los 34 años de edad ($p < 0,01$). (Biondi & Cooper, 2008)

Parle, et. al en su estudio de medición de TSH, encuentran que los valores altos de TSH fueron más frecuentes en las mujeres (11,6%) que en los hombres (2,9%). Es necesario aclarar que el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se ha hecho en muchos estudios únicamente en base al nivel de TSH (entre 5 a 10) sin embargo, actualmente se recomienda la definición ya explicada.

PATOGENIA Y CLÍNICA

Hipotiroidismo clínico

Como ya se revisó en la fisiología tiroidea, el mal funcionamiento de alguna parte del eje tiroideo provoca cambios en el mismo, debido al control que hay de retroalimentación en dicho eje. En el apartado anterior se describe que hay tres tipos de hipotiroidismo -principalmente-, el primario, secundario y terciario, y otros periféricos o extratiroideos (por ejemplo por daños en el receptor). Pero dentro de cada uno de estos grupos hay algunas etiologías:

*Primario:

PÉRDIDA DE TEJIDO FUNCIONAL TIROIDEA

- Insuficiencia tiroidea.
- Por daño intrínseco de la glándula o idiopático.
- Autoinmune crónica: como el Hashimoto, la más común en países desarrollados: las enfermedades autoinmunes se diagnostican al determinar la presencia de anticuerpos antitiroideos, que incluye los anti tiroglobulina (A-TG), anti microsomales o anti tiroperoxidasa (A-TPO) y anticuerpos del receptor de TSH (A-TSHR). Solo el 75% son positivos, el resto eutiroideos. Se ha hallado que los A-TG están en un 10.4% y A-TPO 11.3% de los pacientes sanos. (Garber & Cobin, 2012), más comunes en mujeres y a mayor edad. Los anti TPO predicen paso de subclínico a clínico (4,3% de subclínicos con A-TPO pasaron a clínico versus 2.6% sin anticuerpos). Es importante identificar los nódulos y si están relacionados con estos anticuerpos, ya que estos nódulos pasan a ser hipotiroidismo. Igualmente en otras enfermedades como diabetes mellitus 1, enfermedad de Addison, síndrome de Down, Turner, uso de drogas como litio, interferón o Amiodarona los A-TPO dan un pronóstico de paso a hipotiroidismo. Los anti TSH pueden ser agonistas como antagonistas (los antagonistas causan Hashimoto)
- Autoinmune reversible como silente y posparto, e inducida por citoquinas.
- Enfermedades infiltrativas.
- Neoplásicas.
- Trastornos hormonales: dishormonogénesis. Hay 5 grupos de trastornos identificados para lo biosintético: (Gardner, 2011)
 - Alteración el transporte de yodo,
 - TPO deficiente con oxidación alterada de Yodo y fracaso de la yodación,
 - Acoplamiento alterado de tirosinas yodadas a T3 o T4,
 - Falta de yodotirosina desyodasa o deficiencia de la misma sin conservar el yodo en la tiroides,
 - Producción de yodo proteína inactiva (síntesis anormal de tiroglobulina).
- Iatrogénica: cirugía, radiación. No iatrogénica: tiroidectomía subtotal por bocio, cáncer o Graves.



DEFECTOS BIOFUNCIONALES EN LA SINTESIS Y LIBERACION

- Congénito: anomalías congénitas. Hipotiroidismo neonatal.
- Carencial: por deficiencia de Yodo
- Ingestión excesiva de yodo: algas especialmente Laminaria, colorantes, contraste radiográfico. (Efecto Wolff-Chaikoff)
- Secundario a drogas: como el litio, interferón, amidarona, yodo radioactivo, metamizol.
- Presencia de goitrógenos en zonas endémicas: los goitrógenos son generalmente activos sólo si el suministro de yodo es limitado y/o la ingesta es de larga duración. Algunos de estos son: (Eastman & Zimmermann, 2009)

DE ACCION DIRECTA:

- Los compuestos orgánicos sulfurados (como tiocianato, isotiocianato, goitrina y disulfuros): inhiben el transporte de yodo a la tiroides. Están en la yuca, habas, semilla de lino, sorgo, camote.
- Flavonoides (polifenoles) como el mijo y la soya, polihidroxifenoles y derivados de fenol: actúan sobre la oxidación intratiroide y el proceso de unión orgánica del yoduro y/o la reacción de acoplamiento
- Piridinas, ésteres de ftalato y metabolitos, actúan sobre la oxidación intratiroide y el proceso de unión orgánica del yoduro y/o la reacción de acoplamiento.
- Yodo inorgánico (en exceso): interfieren con la proteólisis, la deshalogenación y la liberación de la hormona
- Litio: interfieren con la proteólisis, la deshalogenación y la liberación de la hormona.
- Glucosinolato: en vegetales crucíferos: col, col rizada, coliflor, brócoli, nabos, os metabolitos compiten con el yodo por la absorción tiroidea.

DE ACCIÓN INDIRECTA: aumentan la tasa de metabolismo de la hormona tiroidea.

- Bifenilos policlorados (PCB) y polibromados (PBB)
- Los organoclorados (como el DDT)
- Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)
- SOJA: interrumpe el ciclo enterohepático de la hormona tiroidea y puede causar bocio.
- También por deficiencia de otros nutrientes, por ejemplo, acorde a (Eastman & Zimmermann, 2009):
 - Deficiencia de selenio; Los peróxidos acumulados pueden dañar la tiroides y la deficiencia de de yodinasa afecta la síntesis de la hormona tiroidea.
 - Deficiencia de hierro: Reduce la actividad de la tiroperoxidasa dependiente de heme en el tiroides y puede frenar la eficacia de la profilaxis con yodo.
 - Deficiencia de vitamina A: Aumenta la estimulación de la TSH y el bocio a través de una disminución de la supresión mediada por la vitamina A del gen de la TSH pituitaria.

*Secundario:

- Hipopituitarismo por adenoma.
- TRAUMA: Terapia ablativa o destrucción de la hipófisis.
- Vascular: isquemia, necrosis, hemorragia, aneurisma.
- Infecciones: absceso, tuberculosis, sífilis, toxoplasmosis.
- Infiltrativas: sarcoidosis, histiocitosis.
- Hipofisitis linfocítica crónica.
- Congénita.
- Mutación de genes y drogas como glucocorticoides, betacarotenos.

*Terciario:

- Disfunción hipotalámica (rara).
- Similares grupos de causa a las secundarias.

*Resistencia periférica a la hormona.

- Hipotiroidismo consuntivo: hemangioma infantil masivo.
- Mutaciones en MTC8, TRa o TRB.

En cualquiera de estos casos, al producirse un déficit de producción hormonal o su captación, no habría una fisiología de control normal. Por tanto si el hipotiroidismo es primario, al no haber hormona tiroidea, no habría retroalimentación negativa a la hipófisis y esta a su vez al hipotálamo, por lo cual habrá un aumento de TSH, y se seguirán los grados explicados, es decir, primero una ligera supresión de T4 eleva ligeramente la TSH debido a la sensibilidad de este sistema para la regulación, después habrá TSH aumentada con T4 reducida y T3 normal debido al proceso de desyodación ya explicado, en el que de preferencia se convierte T4 a T3 por la funcionalidad de dicha hormona en los receptores, y luego cuando este mecanismo no cubra más el déficit de hormona tiroidea, también aparecerá una T3 reducida. Se irá presentando la clínica acorde a la severidad del caso.

Si el hipotiroidismo es secundario o terciario, faltará la secreción pulsátil de TRH o TSH y por tanto no habrá estimulación de T4 y T3, habiendo niveles de TSH y T4 bajos. Si hay resistencia periférica, habrá un estado de hormonas en cantidad normal o aumentada, con sintomatología de hipotiroidismo.

La deficiencia de acción de la hormona tiroidea lleva a varios efectos, uno de los más importantes es la acumulación de glucosaminoglucanos por falta de su metabolismo, como el ácido hialurónico, en el tejido intersticial. Esta sustancia, al ser hidrofílica, sumado al aumento de la permeabilidad capilar a la albúmina explicarían por ejemplo el signo de Godete (Gardner, 2011), en la piel, corazón y músculo estriado.

En cuanto a la clínica, debido a las funciones clave de las hormonas tiroideas en el organismo, que ya fueron revisadas, las manifestaciones clínicas son variadas y no específicas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA EN ADULTOS

En el hipotiroidismo característicamente hay una disminución de la actividad física y mental. Puede alterarse cualquier sistema donde funcionen las hormonas tiroideas, por lo general se manifiesta como ganancia de peso de 10 a 20 libras, fatiga fácil, pobre concentración, depresión, dolor o calambres musculares difusos, parestesias y dolor muscular, debilidad, mialgias, artralgias, síndrome del túnel carpiano, resistencia a la hormona paratiroidea debido a la elevación de $1,25(OH)_2$ Vitamina D3, irregularidades menstruales como menorragia y signos como piel amarillenta debido a la conversión reducida de caroteno en Vitamina A, piel fría, áspera y reseca, voz ronca, reflejos lentos, (Gardner, 2011). Las facies suelen ser poco expresivas, el cabello seco, esparcido y con tendencia a quebrarse. Las uñas también se rompen con facilidad. Síntomas con alta especificidad incluyen constipación, intolerancia al frío debido a la disminución de la termogénesis, debilidad muscular proximal y adelgazamiento o pérdida del cabello (Wémeau, 2002). Naturalmente hay alteraciones en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos. El gasto energético ciertamente disminuye, dando lugar a una ligera ganancia neta en las reservas de energía. No se conoce con exactitud la relación de la leptina y el eje tiroideo, se cree que es inhibitoria del eje pero no se evidencia aumento o baja de peso. Se ha visto en cambio que la grelina está aumentada. La síntesis como la degradación de las proteínas se reducen, pero los pacientes hipotiroideos están en equilibrio positivo de nitrógeno, aumenta la albúmina, y en cuanto a los carbohidratos se reduce la absorción de glucosa así como los procesos metabólicos de la misma. (Garber & Cobin, 2012; Gardner, 2011; Wémeau, 2002)

En el sistema cardiovascular se presenta contracción ventricular alterada, bradicardia, aumento de la resistencia vascular periférica (reducción del gasto cardíaco), bajo voltaje en el electrocardiograma, hipertensión diastólica. La disminución del inotropismo y cronotropismo se debe a lo explicado en las funciones de las hormonas, ya que la T3 regula positivamente la Ca^{2+} -ATPasa en el retículo

sarcoplásmico y el fosfolamban la inhibe, y en el hipotiroidismo se reduce la T3 y aumenta la concentración de fosfolamban, así como los efectos disminuidos sobre la miosina y los receptores B adrenérgicos. Es posible, debido a la ya mencionada concentración de líquido, un aumento del tamaño cardíaco, tumefacciones miofibrilares, dilatación de cámaras izquierdas y derrame pericárdico. A pesar de ello no suele llegar a la insuficiencia cardíaca aunque se presenta con disnea, menos resistencia al ejercicio, angina. Debido al aumento de colesterol total, LDL, lipoproteínas aumenta el riesgo de enfermedad vascular periférica. Hay un aumento de los triglicéridos debido a que disminuye la lipoproteína lipasa.

Los pulmones presentan un movimiento más lento y superficial, con un decremento en las capacidades ventilatorias y en la hematosis, y menos respuesta en el centro respiratorio. En el mixedema llega a la insuficiencia respiratoria. El hipotiroidismo severo puede presentarse con fibrosis. El sistema digestivo se ve afectado con estreñimiento y en ocasiones impactación e íleo. También puede haber anorexia, distensión gaseosa, con signos como enlentecimiento de tránsito, hipotonía, elevación de enzimas hepáticas, como LDH, GOT Y CPK. ALT Y GGT incrementan con relación a la TSH. (Wémeau, 2002) Debido a que en los pacientes con Hashimoto sobre todo, hay anticuerpos anti células parietales, suele haber aclorhidria y baja absorción de vitamina B12.

En lo renal, disminuye la filtración glomerular, debido a la disminución de gasto cardíaco, y por lo tanto la excreta de agua. La creatinina aumenta en un 10 a 20%. Suele haber hiponatremia, aunque en otros pacientes el sodio está elevado y hay un síndrome dilucional debido a secreción inapropiada de vasopresina. Se eleva la uremia, el magnesio y la homocisteína. Estos pacientes también presentan anemia, por síntesis alterada de hemoglobina, deficiencia de folato y hierro en la absorción o por pérdida (menorragia) y anemia perniciosa por déficit de vitamina B12, y suele agruparse en las autoinmunes, como el síndrome de insuficiencia poliglandular (anticuerpos contra la tiroides, contra células parietales, contra los islotes pancreáticos asociada a diabetes, y contra las suprarrenales). (Gardner, 2011; Wémeau, 2002)

En el aspecto reproductivo, en mujeres se altera la conversión final a estrógenos, por lo que se altera la secreción de FSH y LH, con ciclos anovulatorios y esterilidad. El hipotiroidismo puede provocar pubertad precoz. Puede haber hiperprolactinemia, con galactorrea y amenorrea. En hombres hay disminución de la libido y disfunción eréctil, debido a que disminuye la globulina ligadora de hormona sexual, por lo que disminuye la testosterona, y también se afecta la espermatogénesis. La respuesta de la LH Y FSH a la GnRH esta disminuida. En otros ejes, está el aumento de prolactina, la reducción de hormona del crecimiento y algunos factores insulinosímiles, disminuye la oxidación del cortisol, la aldosterona es baja o normal. (Garber & Cobin, 2012; Wémeau, 2002) A mayor edad hay un declive en la cognición puede ser la principal manifestación, y se revisarán otros signos y síntomas del sistema nervioso en el apartado de deterioro cognitivo.

Algunos desórdenes asociados al hipotiroidismo son diabetes tipo1, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, miastenia gravis, enfermedad celíaca, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, y linfoma tiroideo. Las enfermedades poliglandulares como ya se mencionó, el tipo 1 incluye: hipoparatiroidismo, Addison, candidiasis mucocutánea y tiroiditis autoinmune, y el tipo 2: Addison, tiroiditis autoinmune, y diabetes 1 (SD. Schmidt). (Garber & Cobin, 2012)

Hipotiroidismo subclínico

En el caso del hipotiroidismo SUBCLÍNICO se consideran las mismas causas que en clínico, tomando en cuenta que en este caso la causa más frecuente suele ser la tiroiditis linfocítica crónica, que incluye el Hashimoto y la tiroiditis atrófica. Acorde a (Biondi & Cooper, 2008):

“Los factores de riesgo asociados con el posible desarrollo del hipotiroidismo incluyen el sexo femenino, la duración más prolongada del tratamiento con interferón, la presencia de virus de la hepatitis C crónico, la edad avanzada y la presencia preexistente de anticuerpos anti-TPO”.

En estos pacientes la clínica es ampliamente discutida, debido a la búsqueda de signos y síntomas tempranos. En el estudio de Kong, et. al se encontró que los síntomas más comunes en mujeres fueron fatiga en 83%, ganancia de peso 80% y el 50% de pacientes presentaron ansiedad. En cuanto al deterioro cognitivo hay discrepancia en los estudios, algunos muestran relación y otros no, que se revisaran posteriormente en el apartado de deterioro cognitivo. Por tanto, los síntomas son inespecíficos y variados, algunos de la gama de síntomas ya explicados en el hipotiroidismo clínico, pero en este caso están probablemente relacionados con la gravedad de la enfermedad, la duración de la enfermedad y la sensibilidad individual a la deficiencia de la hormona tiroidea, la edad, y si el paciente presenta más síntomas es más probable pensar en un hipotiroidismo clínico que subclínico.

Uno de los sistemas afectados que más se han investigado es el cardíaco, ya que la falta de hormona tiroidea produce algunos cambios ya mencionados, sin embargo los más importantes son la disfunción diastólica, hipertensión por aumento de resistencia vascular y por tanto alteración de la precarga y sistólica. Por ejemplo, se evaluó la función cardíaca en pacientes con Hashimoto con niveles de TSH levemente elevados pero persistentes y se encontró que los pacientes con H. subclínico tienen una relajación isovolumétrica prolongada y un tiempo inadecuado de llenado ventricular. Esta disfunción supone un aumento de la morbimortalidad de los pacientes, y se han encontrado que las manifestaciones, tanto en ejercicio como en reposo son similares a los pacientes con hipotiroidismo clínico pero en menor intensidad.

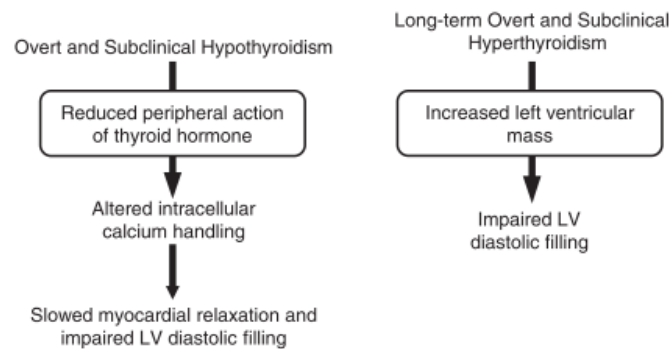


FIGURA 3: Mecanismos de disfunción diastólica en el hipotiroidismo clínico y subclínico. FUENTE: (Biondi & Cooper, 2008)

Con resonancia magnética se han hecho estudios, los cuales revelaron cambios significativos en pacientes con hipotiroidismo subclínico, como una reducción de la precarga y aumento de la poscarga. En estudios con doppler se evidencian los cambios en el flujo, así como la variación del ciclo sístole /diástole, lo que indica cambios estructurales tempranos en hipotiroidismo subclínico.(Biondi & Cooper, 2008)

Además, se ha visto que estos pacientes si presentan cambios en los vasos, donde se engruesa la pared arterial, aumentan la resistencia vascular y hay disfunción del endotelio, que no permite la dilatación por una falla en la secreción de acetilcolina así como de óxido nítrico. Además debido a esto hay trastornos en la coagulación, como por ejemplo, elevación de la actividad del factor VII y bajo dímero D. En cuanto al perfil lipídico, este se ve alterado en hipotiroidismo subclínico grave, es decir, con una TSH mayor de 10mU/L, y más aún si el paciente es fumador. “Un aumento de 1 mUI/litro en la TSH sérica se asoció con un aumento en colesterol total sérico de 0,09 mmol / litro (3,5 mg / dl) en mujeres y de 0,16 mmol / litro (6,2 mg / dl) en los hombres”.(Biondi & Cooper, 2008) Finalmente en estos pacientes se encontró alteración en la amplitud del reflejo estapediano. Las concentraciones de lactato y piruvato variaron acorde a la duración de la enfermedad.

Adultos mayores: en ellos es común, y sobre todo en mujeres, el hipotiroidismo subclínico. La tiroides pasa por algunos cambios con el tiempo, que no disminuyen el valor de T4 pero se considera que si el de T3. A partir de los 80 años se ve una disminución de la TSH, así como alta prevalencia de anticuerpos anti TPO. Los riesgos cardiovasculares, así como de depresión y deterioro cognitivo deben tomarse en cuenta en esta población. (Garber & Cobin, 2012)

DIAGNOSTICO

Hipotiroidismo subclínico

En el hipotiroidismo subclínico es de suma importancia tener en cuenta las razones por las que puede elevarse la TSH (diagnóstico diferencial) sin ser hipotiroidismo. En el cuadro a continuación se evidencian algunas causas:

INCREMENTO DE TSH NO ASOCIADO CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO PERSISTENTE
Hipotiroidismo subclínico transitorio después de una tiroiditis subaguda, indolora o postparto
Tras la retirada de la terapia hormonal tiroidea en pacientes eutiroideos
Problema analítico de laboratorio (variabilidad del ensayo, anticuerpos heterófilos)
Insuficiencia renal
Fase de recuperación del síndrome del enfermo eutiroideo
Insuficiencia suprarrenal no tratada
Adenoma pituitario secretor de TSH Resistencia pituitaria aislada a la hormona tiroidea

TABLA 5: Incremento de TSH no asociado con hipotiroidismo subclínico persistente. FUENTE: (Biondi & Cooper, 2008)

Hay dos niveles de hipotiroidismo, niveles de TSH ligeramente aumentados (4,0-10,0 mU / l) y un aumento más severo del valor de la TSH (> 10 mU / l). Aunque el rango de referencia para la TSH sérica en la población adulta general está entre 0,4 y 4,mU/l, las concentraciones de TSH en un individuo sano tienen una variación mucho más pequeña en el tiempo, aproximándose a un tercio del intervalo de referencia lo que se considera el punto de referencia TSH de un individuo. En los pacientes mayores de 80 años suelen haber elevaciones adaptativas de la edad. Los niveles de TSH se correlacionan con el IMC y los marcadores de resistencia a la insulina, por lo cual las concentraciones séricas de TSH> 3,5 mU/l también son comunes en la obesidad. Por estos factores se recomienda medir la TSH en 2 a 3 meses en caso de haber una clínica agua de hipotiroidismo. De igual forma como se ha explicado ya, la medición de anticuerpos (AntiTPO y antiTG) es importante en el marco de determinar el origen del cuadro y la progresión del mismo. En algunos pacientes los exámenes hormonales y de anticuerpos son negativos, pero al realizar un ultrasonido, una imagen hipoeoica o un patrón de eco de tiroides homogénea puede estar presente antes de circulación de autoanticuerpos y proporcionar pruebas tempranas de la autoinmunidad tiroidea.

Solo el hipotiroidismo subclínico persistente o progresivo debe considerarse como etapa temprana de la enfermedad tiroidea. Por lo tanto para confirmar esta elevación se debe hacer pruebas de TSH después de 6 a 12 meses según a American Thyroid Association y en 2 a 3 meses según la Europe Thyroid Association, considerando que un alto título de anticuerpos con la TSH persistentemente elevada representa una gran probabilidad de progresar a hipotiroidismo permanente. La ATA (American Thyroid Association) recomienda hacer un screening en adultos mediante medición de TSH a los 35 años y después cada 5 años. (Garber & Cobin, 2012). Realizar este screening es costo efectivo respecto a otros, y además se previene el paso a hipotiroidismo clínico.

Hay algunas herramientas desarrolladas para valorar los síntomas y la capacidad de estos de sumarse para arrojar un diagnostico verdadero de hipotiroidismo. Sin embargo la clínica de estos pacientes es complicada, debido a que hay algunos síntomas no clásicos que se presentan de modo temprano, y otros que pueden tener los pacientes eutiroideos. Un score de 14 ítems encontró buena relación entre ellos, la TSH y FT4, pero no es adecuado para valorar pacientes geriátricos debido a que en ellos la TSH no se correlaciona con la clínica.

Hipotiroidismo clínico

El test que se utiliza es la medición de TSH y T4 libre (FT4), que se recomienda hacerlo en la mañana debido a la variación de TSH en el día, que es más baja en las mañanas y en las tardes y elevada en las noches (Pearce et al., 2013). Además se debe hacer antes de tomar Levotiroxina (incrementa un 20% el valor de T4) sobre todo en pacientes con monitoreo de tratamiento. Al igual que en el subclínico se debe considerar pacientes con enfermedad aguda donde se altera el nivel de TSH y que en las pacientes embarazadas hay un descenso normal en el primer trimestre y se normaliza a partir del segundo. Es

importante valorar si el paciente utiliza otra medicación que puede afectar el estado tiroideo, indicado en el apartado de Patogenia.

La sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo asegura que se detecten tanto el hipotiroidismo primario como la tirotoxicosis, debida a trastornos tiroideos primarios o a hormonas tiroideas exógenas. Para ello, la TSH y T4 se mide por ensayos inmunométricos y radioinmunoensayo. La T3 se usa solo para definir por completo la gravedad del hipotiroidismo, pero se recomienda no realizarla por la conversión periférica de la misma.

Screening

La ATA recomienda la detección en todos los adultos a partir de los 35 años y cada 5 años a partir de entonces, mientras que AACE recomienda la medición rutinaria de la TSH en pacientes de edad avanzada-edad no especificada-especialmente mujeres. La Academia Americana de Médicos de Familia recomienda la detección sistemática en pacientes asintomáticos mayores de 60 años, y el Colegio Americano de Médicos recomienda el hallazgo de casos en mujeres mayores de 50 años. En todo caso no se han hallado indicaciones sólidas acerca de en quien hacer screening. (Garber & Cobin, 2012)

Aunque no hay consenso sobre el cribado de la población de hipotiroidismo hay evidencia convincente para apoyar la búsqueda de casos de hipotiroidismo en: (Garber & Cobin, 2012)

- Aquellos con enfermedad autoinmune, como la diabetes tipo 1.
- Aquellos con anemia perniciosa.
- Aquellos con pariente de primer grado con enfermedad autoinmune de la tiroides.
- Aquellos con antecedentes de radiación cervical a la glándula tiroides incluyendo la terapia con yodo radiactivo para el hipertiroidismo y radioterapia externa para neoplasias de cabeza y cuello.
- Aquellos con antecedentes de cirugía o disfunción tiroidea
- Los pacientes con trastornos psiquiátricos.
- Pacientes que toman amiodarona o litio.

The American Academy of Family Physicians y la American Thyroid Association no recomiendan hacerlo en pacientes asintomáticos, excepto en aquellos con antecedentes como enfermedad autoinmune, historia de irradiación de la cabeza o el cuello, terapia con yodo radiactivo anterior, bocio, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, o tratamiento con fármacos conocidos que influyen en la función tiroidea (Gaitonde et al., 2012; Garber & Cobin, 2012).

En los neonatos se realiza el screening de hipotiroidismo. Una gota de sangre obtenida mediante punción del talón 24 a 48 h después del nacimiento se coloca sobre papel filtro, la T4 sérica de menos de 6 µg/dl o una TSH sérica de más de 25 mU/L es sugestiva de hipotiroidismo neonatal. (Gardner, 2011)

Diagnóstico definitivo

El diagnóstico se divide en dos fases: presencia o no de hipotiroidismo y estudio de la causa.

Para la primera fase, si el paciente llega tomando Levotiroxina y si la indicación para terapia es incierta, el medicamento se debe suspender por seis semanas tras lo cual se cuantificará la FT4 y la TSH (Gardner, 2011). Si no toma tratamiento, el protocolo común a seguir es iniciar el nivel de TSH. Si este es elevado, se procede a una medición en suero de tiroxina libre (FT4). El hipotiroidismo primario manifiesto se diagnostica con TSH sérica elevada y un nivel bajo de T4 libre en suero. Un nivel bajo de T4 libre en suero con un nivel bajo o "normal" de TSH sérica es consistente con hipotiroidismo secundario (investigación de alteración hipotálamo-hipófisis).

Para la segunda fase se requiere la realización de una historia clínica completa, incluidos factores socioeconómicos y geográficos. En el análisis bioquímico se pueden estudiar anticuerpos anti tiroperoxidasa (TPO) y si es necesario, un eco de tiroides.

ANTICUERPOS



Para diagnóstico de Hashimoto se estudian anticuerpos anti TPO o menos sensibles anti Tg, que se miden mediante inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o radioinmunoensayo (RIA).

ESTUDIO DE IMAGEN

ECO: “El tamaño de la glándula tiroidea y las características de lesiones nodulares dentro de ella se averiguan mejor mediante ecografía de alta resolución” (Gardner, 2011) Gracias a la ecografía es posible diferenciar nódulos sólidos de lesiones quísticas, así como caracterizar quistes complejos con elementos sólidos y quísticos, lo benigno de lo maligno (irregular, con cápsula, con microcalcificaciones, heterogéneo, vascularizado) aunque ninguna característica es definitiva.

TOMOGRAFIA: útiles en la valoración de la extensión cervical del cáncer, sobre todo la tomografía por emisión de positrones (PET).

TRATAMIENTO

Es importante dar tratamiento ya que de no hacerlo, con progresión lenta lleva a coma mixedematoso y muerte, Se trata con T4, que se encuentra disponible en forma pura y es estable y económica, como Levotiroxina. Esta T4 se convierte en T3 en los tejidos periféricos, por lo tanto, ambas hormonas quedan disponibles. Se debe dar una vez al día ya que su vida media es 7 días. Es importante en estados de malabsorción o toma de otros medicamentos como calcio, indicar que debe administrarse levotiroxina en ayunas y los otros medicamentos 4 horas después, y en malabsorción se incrementan las dosis. Los efectos adversos pueden ser insomnio, calor excesivo, arritmias, inquietud.

Hipotiroidismo subclínico

Se ha discutido ampliamente acerca de cuándo tratar al paciente con hipotiroidismo subclínico. Un panel de expertos (Biondi & Cooper, 2008) realizó esta valoración y encontró que no hubo evidencia suficiente para recomendar tratamiento de rutina para pacientes con TSH entre 4,5 y 10 mUI / litro y sugirió que los pacientes fueran monitoreados a intervalos de 6 a 12 meses, aunque la ATA, la sociedad de Endocrinología y la asociación endocrinológica americana niegan esta resolución.

Al contrario, aparte de tratar a los pacientes con TSH >10 mUI/L, lo que se considera es que es razonable tratar a los pacientes sintomáticos, los que tienen factores de riesgo cardiovascular, las mujeres embarazadas, los pacientes con bocio y una prueba positiva de anticuerpos tiroideos, y los sujetos con disfunción ovulatoria e infertilidad debido a evidencia de la reversibilidad potencial de estas disfunciones asociadas con insuficiencia tiroidea leve. Además en el embarazo se ha hallado que el tratamiento puede evitar la pérdida del embarazo y prematuridad. Las pacientes embarazadas o con planes de concepción por tanto deben ser tratadas (Gaitonde et al., 2012). Mientras más joven es el paciente más se beneficia del tratamiento. (Biondi & Cooper, 2008)

Al comparar pacientes menores de 65 años eutiroideos e hipotiroideos subclínicos, se halló que estos últimos reportan la piel más seca, una memoria más pobre, pensamiento más lento, músculos más débiles, un mayor cansancio, más calambres musculares, más sensación de voz fría, más profunda y más ronca, ojos más hinchados y más estreñimiento. Sin embargo el tratamiento con levotiroxina demostró que el cambio más visible en los síntomas fue tener menor cansancio y astenia. (Pearce et al., 2013)

Acerca del funcionamiento neurocognitivo, (Pearce et al., 2013) reporta que:

“Un estudio prospectivo, controlado con placebo, experimental de retirada de L-tiroxina en 19 mujeres mostró un deterioro de la memoria declarativa y de trabajo, así como el aprendizaje motor”.

Cosa que ha sido demostrada en otros estudios, por lo cual se considera importante el tratamiento, y más beneficio en población más joven.

Se ha hallado en pacientes con bocio, que el tratamiento con levotiroxina redujo la progresión a malignidad, por lo cual se ve la TSH como implicada en este proceso. En cuanto a la relación con el peso, los estudios son controversiales y algunos reportan que con menos TSH hay tendencia a bajar de

peso aunque hay discusión amplia del tema. En cambio, sí hay una asociación del hipotiroidismo con resistencia a la insulina, por lo cual se asocia a síndromes metabólicos, por lo que el paciente diabético tipo 1 debe controlar su TSH al menos una vez al año.

El hipotiroidismo subclínico se asocia a la dislipidemia, sobre todo en mujeres y con valores de TSH mayor a 10, donde se ha hallado incremento de los valores del perfil lipídico y una mejora visible con tratamiento de levotiroxina. Asimismo la evidencia con enfermedad cardíaca ha sido probada positivamente, considerando el hipotiroidismo subclínico como un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca, favorecer la repetición de eventos y la progresión debido a la modificación y cambios en la pared del ventrículo izquierdo. Sin embargo hacen falta estudios que demuestren la mejora de lo mencionado al proporcionar tratamiento. (Pearce et al., 2013)

En cuanto al adulto mayor, autores como (Wémeau, 2002) sugieren no tratar pacientes de más de 70 años, sin embargo hay una diferencia marcada entre los de 60 a 65 y más de 70 años, por lo que los criterios de tratamiento de pacientes entre 60 a 70 años debe incluir una valoración de los factores de riesgo cardiovasculares, el nivel de TSH, comorbilidades y fragilidad. Sobre todo en lo que respecta a la parte cardiovascular, hay riesgo de insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria con el aumento de edad y sobre todo con una TSH mayor de 10 mUI/L. (Pearce et al., 2013).

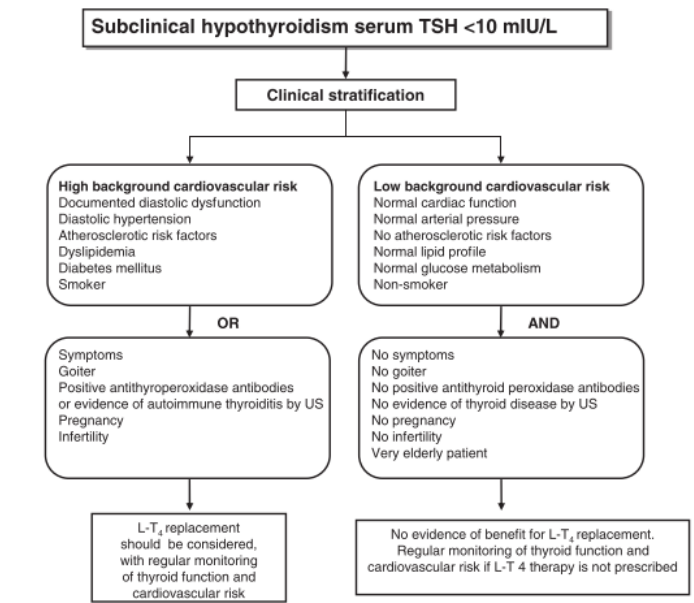


FIGURA 4: Criterios de manejo de Hipotiroidismo Subclínico. FUENTE: (Biondi & Cooper, 2008)

Se utiliza la levotiroxina (LT4) en dosis entre 25 a 75 microgramos, con evidencias que indican un mejor nivel sérico de 50 a 100 microgramos (1.5 µg/kg/día), ajustándolo a la evolución del paciente y con cuidado de no producir hipertiroidismo iatrogénico, con una meta de TSH entre 1 a 2-3 mUI/L en pacientes jóvenes y mediana edad y 3-4 entre 60 a 75 años y 4 a 6 mayores de 75. Se evalúa cada 6 a 12 meses (cada 2 a 3 meses según la ETA). En pacientes con enfermedad cardíaca es importante valorar el inicio a dosis bajas (25 MICROGRAMOS) y monitorizar cada 4 a 8 semanas (cada 2 a 3 semanas según la ETA). En el embarazo se sugiere el tratamiento si la TSH es mayor de 2.5 a 3 mUI/L. La LT4 debe ser tomada entre 30 a 60 minutos antes del desayuno, a la hora de dormir o 2 horas luego de comer, sin café, soya o lácteos, evitando medicaciones que inhiben la absorción de esta hormona, misma que mejora con jugos cítricos. Al hacer el ajuste de la dosis se debe valorar el perfil lipídico en caso de paciente dislipidémico, por si éste requiere además tratamiento extra, y si hay muchos efectos secundarios y no mejora, se suprime la terapia luego de haberla mantenida entre 3 a 6 meses.

SEGUIMIENTO:

Pacientes no tratados: revisar la prueba de la función tiroidea en un plazo de 8-12 semanas junto con autoanticuerpos tiroideos. Si es normal, no se requiere ninguna prueba adicional en aquellos que son asintomáticos, tienen autoanticuerpos tiroideos negativos o no tienen bocio. Si persiste, la función

tiroidea debe ser probada cada 6 meses al menos durante los primeros 2 años y luego anualmente después. El riesgo de progresión es de 5 a 8% anual, y normaliza entre 6 a 35%. (Pearce et al., 2013)

Pacientes tratados: se debe monitorear 2-3 meses luego de iniciado el tratamiento para asegurar que se controle la TSH y luego por lo menos una vez al año. En los pacientes más jóvenes con síntomas, el objetivo del tratamiento debe ser aliviar sus síntomas, con el objetivo de obtener una TSH sérica en la mitad inferior del rango de referencia (0,3-2,5 mU / l) y para las personas mayores se aceptan objetivos entre 1,0 y 5,0 mU/l en pacientes mayores de 70 años. (Biondi & Cooper, 2008; Pearce et al., 2013)

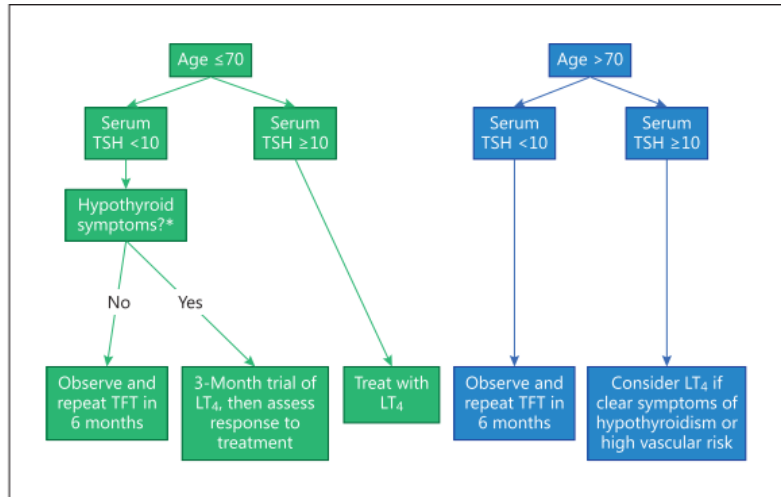


FIGURA 5: Manejo del paciente con hipotiroidismo subclínico. FUENTE: (Pearce et al., 2013)

Hipotiroidismo clínico:

Las evidencias indican que un paciente con TSH superiores a 10 mIU / L debe ser tratado, y los pacientes con niveles de TSH de 4,5-10 mIU / L se benefician si son sintomáticos. Toda mujer embarazada debe ser tratada ya que se incrementa el aborto espontáneo o el óbito con valores de TSH entre 2,5 y 5.

La dosis diaria de L-tiroxina depende de la edad, sexo y tamaño, siendo lo más ideal usar el peso para los cálculos de dosis clínicos, ya que esto explica mejor los requerimientos diarios. “Con poca función residual de la tiroides, la terapia de reemplazo requiere aproximadamente 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de L-tiroxina al día. Los pacientes que son atiroideos (después de la tiroidectomía total y / o la terapia con radioyodo) y aquellos con hipotiroidismo central pueden requerir dosis más altas”. (Garber & Cobin, 2012)

Edad	Dosis de levotiroxina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)
0 a 6 meses	10 a 15
7 a 11 meses	6 a 8
1 a 5 años	5 a 6
6 a 10 años	4 a 5
11 a 20 años	1 a 3
Adulto	1 a 2

TABLA 6: Dosis de reemplazo de levotiroxina acorde edad. FUENTE: (Gardner, 2011)

Los jóvenes adultos sanos pueden comenzar con la dosis de reemplazo completo, ya que comenzando con el reemplazo completo versus dosis bajas conduce a una normalización más rápida de la TSH sérica, pero un tiempo similar a la resolución de los síntomas. “Un ensayo controlado aleatorio asignó dosis de L-tiroxina sobre la base de los valores iniciales de TSH en suero: 25 μg para TSH 4,0-8,0 mIU/L, 50 μg para TSH 8-12 mIU/L y 75 μg para TSH > 12 mIU/L”. (Garber & Cobin, 2012; Wémeau, 2002)

Independientemente del grado de hipotiroidismo, los pacientes mayores de 50-60 años, sin evidencia de enfermedad coronaria (CHD) pueden iniciarse con dosis de 50 µg al día. Entre los pacientes con enfermedad coronaria conocida, la dosis inicial habitual se reduce a 12,5-25 µg/día. (Garber & Cobin, 2012)

Se ha visto según estudios recientes que la toma de 30 minutos antes del desayuno no es tan efectiva como cuando se toma 4 horas después de la última comida, así como 60 minutos antes del desayuno con el estómago vacío era mejor que tomarlo 2 horas luego de la última comida. Sin embargo el apego al tratamiento es mejor si se indica 30 a 60 min antes del desayuno. Aproximadamente el 70% de levotiroxina es absorbida, no debe tomarse con sustancias o medicamentos que interfieran con su absorción o metabolismo. Los individuos incapaces de ingerir L-tiroxina deben recibir inicialmente 70% o menos de su dosis habitual por vía intravenosa. (Garber & Cobin, 2012)

Se debe ajustar al determinar TSH en suero 4-8 semanas después del inicio de la terapia, los niveles pueden disminuir dentro de un mes de iniciarse el tratamiento a dosis altas, y 8 semanas o más con bajas. En el caso de hipotiroidismo central el objetivo de la terapia es alcanzar valores por encima de la media. Algunas manifestaciones clínicas del hipotiroidismo como los cambios crónicos de la piel, puede tomar hasta 3-6 meses para resolver después de que la TSH sérica ha vuelto a la normalidad

Es importante tratar durante el embarazo, ya que el hipotiroidismo clínico provoca algunos efectos secundarios como “aumento de la incidencia de aborto involuntario espontáneo, parto prematuro, preeclampsia, hipertensión materna, hemorragia postparto, bajo peso al nacer y muerte fetal, y deterioro del desarrollo intelectual y psicomotor del feto” (Garber & Cobin, 2012) Cuando una mujer con hipotiroidismo queda embarazada, la dosis de L-tiroxina debe aumentarse lo más pronto posible para asegurar que la TSH sérica sea <2,5 mUI/L que es el límite normal durante el primer trimestre (3 en el segundo y 3.5 en el tercero), siendo monitorizada cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo y una entre las semanas 26 y 32, además de que debe hacerse una medición de anticuerpos antiTSHr en el primer trimestre o entre las 20 y 26 semanas.

Como ya se mencionó hay algunos casos donde se encuentra relación de una patología con el hipotiroidismo como es en la diabetes, sobre todo tipo 1, infertilidad,

SEGUIMIENTO

Pueden hacerse evaluaciones periódicas de seguimiento con la repetición de los exámenes de TSH a intervalos de 6 meses y luego de 12 meses.

Para referir a un endocrinólogo, (Garber & Cobin, 2012) consideran apropiado hacer en los siguientes casos: Niños y bebés, pacientes en quienes es difícil hacer y mantener un estado eutiroideo, embarazo, mujeres que planean la concepción, enfermedad cardíaca, presencia de bocio, nódulo u otros cambios estructurales en la glándula tiroides, presencia de otras enfermedades endocrinas tales como los trastornos suprarrenales y pituitarios, constelación inusual de los resultados de las pruebas de función tiroidea, causas inusuales de hipotiroidismo.

REGULARIDAD DEL TRATAMIENTO

Acerca de la regularidad del mismo, hay varios métodos que miden adherencia al tratamiento. La adherencia, regularidad o cumplimiento de tratamiento es la medida en que los pacientes toman medicamentos según lo prescrito por sus proveedores de atención médica o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida (Stirratt et al., 2015). “La falta de adherencia terapéutica es un problema de salud pública de primera magnitud, con una prevalencia media del 50% en patologías crónicas y causalidad multifactorial” (Alonso, MA, 2006). Existen factores que influyen en la adherencia al tratamiento, por ejemplo las características del paciente, sobre todo la edad, ya que se ha visto que hay menos adherencia en pacientes jóvenes que abandonan las terapias, pero también la condición laboral y el conocimiento mismo de la enfermedad, que mejora la adherencia y regularidad del tratamiento. Sin embargo, en patologías crónicas, con baja expectativa de curación es donde se generan mayores problemas para el cumplimiento del tratamiento. En el caso del hipotiroidismo se presenta una ventaja y es que el tratamiento es de baja complejidad y requiere una sola toma diaria, además, los pacientes suelen notar la diferencia cuando llevan tomando la medicación cierto tiempo y cuando dejan de hacerlo. Y como en todo, lo más importante es la relación del paciente con el personal médico. (Alonso, MA, 2006)

Se puede usar métodos directos o indirectos para estimar la adherencia, directos como la medida del medicamento en sangre, e indirectos como son los test, que son sencillos de realizar pero pueden ser alterados por el paciente. Uno de los test que se usan para medir esta variable es el Cuestionario de Haynes Sackett, con alta especificidad para detectar pacientes con buena adherencia, y el test de Morisky de 4 ítems, ampliamente utilizado en el campo de enfermedades crónicas, que tiene por el contrario mayor sensibilidad (sensibilidad = .81; especificidad = .44) (Stirratt et al., 2015)^{Error! Marcador no definido.}, ambos son validados al español para enfermedades crónicas. El test de Haynes- Sackett evalúa la regularidad según la concepción del paciente, y toma en cuenta el número de comprimidos olvidados. Consta de 2 partes. En la primera, se evita interrogar de forma directa al paciente sobre la toma de medicación, se intenta crear un ambiente adecuado de conversación, la segunda trata sobre los comprimidos que olvida. El resultado se mide con la fórmula (número comprimidos olvidados en los últimos 7 días/número comprimidos indicados) × 100. Es un paciente incumplidor si el resultado es de <80%, se considera buena adherencia si tiene más de 80 y menos de 110%. (Alonso, MA, 2006; McHorney, 2009) Por el contrario el test de Morisky de 4 ítems, útil para screening valora a través de 4 preguntas el cumplimiento del tratamiento acorde a factores relacionados. Es positivo para paciente no cumplidor si hay una respuesta afirmativa a uno de los ítems (Stirratt et al., 2015).

COMPLICACIONES DE HIPOTIROIDISMO

COMA MIXEDEMATOSO: más frecuente en sexo femenino, edad avanzada, enfermedad pulmonar y vascular subyacente. Su mortalidad alcanza más de 50%. Esta enfermedad es una etapa terminal del hipotiroidismo no tratado, “se caracteriza por debilidad, estupor, hipotermia, hipoventilación, hipoglucemia e hiponatremia progresivos, y finalmente puede dar por resultado choque y muerte” (Gardner, 2011). Hay bradicardia, hipotermia, piel amarillenta, voz ronca, lengua grande, pelo delgado, ojos abotagados, íleo y reflejos lentos. Puede haber neumonía, infarto de miocardio, trombosis cerebral o sangrado gastrointestinal, crisis convulsivas, hipo e hipercalcemia. En el laboratorio puede hallarse suero lactescente, caroteno sérico alto, colesterol sérico alto, y aumento de la proteína en el líquido cefalorraquídeo; puede haber derrame pleural, pericárdico o abdominal con contenido alto de proteína. En resumen, habrá hipoxia e hipercapnia, alteración electrolítica e hipotermia.

Otras complicaciones son enfermedad cardíaca y neuropsiquiátrica, se tratará exclusivamente del deterioro cognitivo.

2.3. DETERIORO COGNITIVO

DEFINICIONES

Cognición es un término que se refiere a los procesos mentales involucrados en la adquisición de conocimiento y comprensión. La función cognitiva es la habilidad que posee el ser humano para el procesamiento de pensamientos de modo adecuado. Por ello, las funciones cognitivas, implican varias esferas como son la memoria, el lenguaje que incluye el habla y la comprensión de lectura, y la capacidad de aprender algo nuevo a través de atención, retención y ejecución, que se llevan a cabo mediante procesos que incluyen pensar, saber, recordar, juzgar y resolver problemas. (Moncayo & Ortner, 2015)

El deterioro cognitivo es la antesala de la demencia, ya que en esta la diferencia es que los cambios son tan intensos que afectan la vida cotidiana. Por tanto hay varios grados de este deterioro, y para definirlo antes del paso a demencia, se tomará en cuenta la definición de “Deterioro cognitivo leve”, que es de lo que más se discute en los estudios actuales. Se considera que el deterioro cognitivo leve es un síntoma clínico temprano de los trastornos cognitivos, que se define como una atenuación cognitiva no acorde a la edad, conservando la capacidad de realizar actividades y que sería el momento preciso para realizar prevención.

EPIDEMIOLOGIA

En cuanto a la epidemiología, Rieben et. al. indica que:

“En la población general, la prevalencia de deterioro cognitivo leve es del 3% al 22%, con una prevalencia entre los adultos de 70 años”

Otros autores indican una prevalencia de 13- 20% o tan extensa como 0.1 a 42%. (Y. Hu et al., 2016; Kim et al., 2017). El deterioro cognitivo leve, definido como un estado de transición entre la cognición normal y la demencia, es una fase prodrómica de demencia clínica definida por el declive cognitivo mayor de lo esperado para el envejecimiento normal, pero preservación de las actividades de la vida diaria y ocurre en ~ 15% de pacientes. (Y. Hu et al., 2016) Mientras tanto, la demencia como tal alcanza un valor del 30% sobre todo en aquellos pacientes de 85 años.

Estas funciones cognitivas son evaluadas a través de pruebas y test que deben ser previamente validados para ser aplicables a la población general o a la comunidad.

CLASIFICACIONES Y ESCALAS DIAGNOSTICAS

La mayoría de las pruebas disponibles son psicométricas e incluyen diferentes escalas o puntuaciones que involucran un cuestionario o cuadros particulares a los cuales se responden, por lo que se requiere un nivel educativo para los mismos.

Aparte de ello se pueden aplicar potenciales de respuesta evocados (ERP), que son “un potencial eléctrico registrado desde el cerebro tras la presentación de un estímulo, distinto de los potenciales espontáneos y detectado por electroencefalograma o electromiografía (EMG)” (Paladugu et al., 2015). Por tanto observan la obtención de información en el cerebro y los mecanismos neuronales de la cognición sin afectarse por factores psicosociales. Dentro de estos, los potenciales evocados auditivos cumplen el mismo papel con estímulos auditivos.

Acerca de la interpretación (Paladugu et al., 2015) refiere:

“La onda P300 es un AEP que se utiliza para evaluar la función cognitiva, se registra como deflexión positiva en voltaje a la latencia de aproximadamente 300 ms en 2 puntos en el cuero cabelludo en Cz (Cz: En la línea media de la cabeza en el vértice) y Pz (Pz: En la línea media de la cabeza entre el vértice y la protuberancia occipital). P300 latencia sugiere que los tiempos de latencia más cortos están relacionados con un mayor rendimiento cognitivo.”

En cuanto a los tests, el diagnóstico es controversial, sin embargo se pueden utilizar tras validarlos. Uno de ellos, el más usado actualmente es el MINI MENTAL TEST (MMSE), validado y utilizado en grupos comunitarios en la práctica e investigación clínica (Petersen et al., 2001), mismo que evalúa las funciones mentales superiores en cinco áreas: orientación tiempo espacio, registro, atención y calculo, evocación y lenguaje. El punto de corte para deterioro cognitivo es de menos de 24, pero hay una escala: entre 30 y 27: sin deterioro, entre 26 y 25: dudoso o posible, entre 24 y 10: deterioro positivo - demencia leve, entre 9 y 6: Demencia leve a moderada, menos de 6: demencia severa. Muchos estudios lo utilizan, sin embargo, la evidencia actual acerca de la sensibilidad y la capacidad para detectar deterioro cognitivo desde edades más tempranas, y cambios leves en la cognición demuestra que este test no es el indicado en la población a estudiar, posee limitaciones también en cuanto a la relación con los factores de riesgo (ya mencionados) así como la evaluación superficial de los dominios de la cognición (Issn, Cies, Sok, & Mazu, 2016), por lo que algunos autores en los últimos años sugieren realizar otro test con mejor sensibilidad y especificidad (Issn, et. al, 2016, Arévalo et. al, 2013, Roalf, et. al, 2017). Por lo tanto, los autores recomiendan la utilización del test Montreal Cognitive Assessment (MoCA), que ha sido validado al español, y estudios realizados lo comparan con el MMSE, llegando a la conclusión de que es comparable y de utilidad para la detección de deterioro cognitivo con mayor sensibilidad y especificidad (sensibilidad 80.48% y especificidad de 81.19%) (Issn et al., 2016)^{Error! Marcador no definido.}, sea tanto en poblaciones de más de 60 años como en adultos jóvenes, por lo cual es útil en el caso de la presente investigación. Evalúa las funciones mentales superiores en las áreas: visuo- espacial/ ejecución, denominación, memoria, atención, lenguaje abstracción, recuerdo diferido y orientación, para personas con más de 2 años de instrucción que sepan leer y escribir. Este test evita las limitaciones del MMSE, posee un corte de 26 de 30 puntos para detectar el deterioro cognitivo con una mejor sensibilidad en el corte entre 24/25. Acorde a la evidencia, Roalf, et. al, 2017 cita:

“El MoCA incluye medidas más robustas de la función visuoespacial y ejecutiva, lo que probablemente reduce los efectos de techo y de práctica, pero aumenta el potencial de efectos de piso. De hecho, comparaciones de estas dos medidas encuentran que el MoCA tiene una mejor sensibilidad y especificidad en la enfermedad de Alzheimer, MCI (deterioro cognitivo leve) y Parkinson. Por lo tanto, el MoCA puede ser más informativo cuando se trata de diferenciar las formas leves de demencia de la disminución típica relacionada con la edad”.

Así también (Bergeron et al., 2017) indica que:

“La acumulación de pruebas sugiere que el MoCA es superior al MMSE para el cribado de la demencia vascular u otras demencias en la etapa de deterioro cognitivo leve. Entre las ventajas del MoCA sobre el MMSE: un techo más alto que ayuda a detectar mejor las primeras etapas de la enfermedad, especialmente entre pacientes jóvenes y/o educados; disponibilidad de tres versiones alternativas equivalentes para minimizar los efectos de re-prueba”.

La limitación de este cuestionario es el tiempo de 10 a 15 minutos.

Existen escalas para conversión de los valores del test MoCA al MMSE, con el fin de comparar y correlacionar los resultados. Considerando los puntos de corte (MMSE: entre 30 y 27: sin deterioro, entre 26 y 25: dudoso o posible, entre 24 y 10: deterioro positivo - demencia leve, entre 9 y 6: Demencia leve a moderada, menos de 6: demencia severa/ MoCA: entre 30 y 27: sin deterioro, 25-26: probable, y < o = a 24: positivo para deterioro), la tabla validada por el estudio de (Bergeron et al., 2017) es:

Table 2. MMSE-MoCA Conversion Table			
MoCA	Predicted MMSE	95% CI For a New Prediction	
		Inferior Limit	Superior Limit
MoCA → MMSE			
30	30	28.1	30
29	30	26.8	30
28	29	27.0	30
27	29	26.5	30
26	28	26.4	30
25	28	25.4	30
24	28	25.0	30
23	27	24.0	30
22	27	23.6	30
21	26	22.8	30
20	25	22.2	29.7
19	25	21.7	29.2
18	24	20.5	29.2
17	24	19.6	28.9
16	23	19.4	27.9
15	22	17.9	28.1

FIGURA 6: Tabla de conversión de MoCA a MMSE. FUENTE: (Bergeron et al., 2017)

Sin embargo, a pesar de estar validada, el estudio sugiere tener cuidado en el momento del análisis e interpretación, sobre todo considerando los subtipos de demencias, y que el MoCA valora más dominios ejecutivos que el MMSE, lo cual cambia la interpretación, y la tabla de conversión es más fiable a niveles más altos de función, pues el MMSE suele ser preferido en los niveles más bajos de función cognitiva. Por todas estas razones se prefiere el MoCA y se hace posible un análisis breve de correlación con el MMSE.

PROGRESIÓN: Con el tiempo, las personas con deterioro cognitivo leve pueden experimentar un declive cognitivo progresivo y cambios en la personalidad y el comportamiento. Cuando el deterioro cognitivo en la memoria, el razonamiento, el lenguaje y las habilidades visuoespaciales interfieren con la función diaria, los individuos son diagnosticados con demencia. La tasa de progresión desde el deterioro cognitivo a la demencia en la población general de 65 años es de alrededor del 6% -10% por año, o hasta 10 a 15%. (Arevalo-Rodriguez et al., 2013). Un estudio de la clínica Mayo revisó el progreso de deterioro cognitivo leve, y encontró que el porcentaje que progresó a la demencia, a la enfermedad de Alzheimer y a la demencia vascular fue de 39,2%, 33,6% y 6,2% respectivamente en entornos especializados y 21,9%, 28,9% y 5,2%, respectivamente, en estudios poblacionales. El índice de conversión anual ajustado definido de deterioro cognitivo leve a demencia, Alzheimer y demencia vascular fue 9,6%, 8,1% y 1,9%, respectivamente en clínicas especializadas y 4,9%, 6,8% y 1,6% en estudios comunitarios. (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009)

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Dentro de los factores asociados se han encontrado en la literatura varios determinantes de la cognición, como son el peso al nacer, duración del embarazo, interacción con drogas como antihistamínicos, y una nutrición no adecuada. Son factores que modifican el estado inmunitario y por tanto presentan el riesgo de anomalías neuropsicológicas (Moncayo & Ortner, 2015). Este autor también considera en su estudio los niveles de magnesio y los relaciona con la función tiroidea. Otros serán la edad, ya que a mayor edad hay más presencia de deterioro cognitivo, el género, siendo mayor en mujeres a una edad más temprana que en los hombres, y el estado nutricional (Kim et al., 2017).

En cuanto al estado nutricional varios autores han acotado al tema, considerando que el nivel cognitivo es deficiente cuanto más temprano en la vida hubo una privación alimenticia, así como durante el embarazo, y se ha asociado aún con trastornos emocionales y de ansiedad, considerando que el estado nutricional se relaciona con la inmunidad, y esta a su vez con el estado neurológico. (Moncayo & Ortner, 2015)

Así mismo se relaciona el estado cognitivo con infecciones, estrés o trauma en etapas tempranas de la vida, por ejemplo infecciones natales o eventos traumáticos durante la infancia y adolescencia, que a largo plazo generarían efectos patológicos sinérgicos regidos por la neuroquímica del paciente. Esto se explica a través de mecanismos relacionados con el selenio y magnesio. En casos de maltrato es la metilación del ADN del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), a través del que las experiencias en la vida temprana podrían modificar el desarrollo hipocámpal. Se ha encontrado que la deficiencia experimental de magnesio durante el embarazo está relacionada con la hipermetilación (Constant et al., 2005; Moncayo & Ortner, 2015)

Es importante considerar la condición socioeconómica, ya que se ha tomado en cuenta en algunos estudios su relación al desarrollo cognitivo, por cuanto a políticas de salud y estado nutricional de los pacientes acorde a su capacidad económica y por tanto, a la educación.

2.4. HIPOTIROIDISMO Y DETERIORO COGNITIVO

La hormona tiroidea es esencial en el desarrollo del sistema nervioso central y particularmente del desarrollo cognitivo. Al respecto Paladugu, et. al, 2015 cita:

“Todas las funciones intelectuales, incluyendo el habla, se ralentizan en la deficiencia de hormona tiroidea. Hay una pérdida de iniciativa, lentitud mental, defectos de memoria, letargo y somnolencia”.

Otros autores explican esta disfunción intelectual a través de un déficit en determinados dominios cognitivos, incluyendo atención, concentración, función perceptiva, lenguaje, función ejecutiva y velocidad psicomotora. (Akintola et al., 2015)

Además cabe recalcar la alteración en el estado de ánimo. Se conoce que tanto el hiper como hipotiroidismo llevan a alteraciones del deterioro cognitivo, aunque no hay estudios concluyentes sobre esta asociación con el hipotiroidismo subclínico (Rieben et al., 2016). Esto es aceptado desde varios años atrás, según Haggerty Jr et al., (1990) que indicaba ya que el hipotiroidismo puede afectar a la cognición, el estado de ánimo, y la ciclicidad del estado de ánimo. (Haggerty Jr et al., 1990) Pero para comprender esto, es necesario explicar las funciones de la hormona tiroidea en el sistema nervioso y los efectos de su deficiencia.

Las hormonas tiroideas regulan los procesos de diferenciación cerebral como son el crecimiento dendrítico y axonal, la sinaptogénesis, la migración neuronal y la mielinización (Bernal, 2000; Eayrs & Taylor, 1950) la mielinización se controla gracias a proteínas que se generan al unirse la hormona al receptor tiroideo, y son la proteína básica de mielina (MBP), la glicoproteína asociada a mielina (MAG) y la proteína proteolípida (PLP). (Chan & Kilby, 2000). Además regula la función mitocondrial, cascadas de señalización y factores de transcripción implicados en el correcto funcionamiento del encéfalo. Se considera que están posiblemente implicadas en el funcionamiento del citoesqueleto, regulando la porosidad de la membrana así como interacciones con otras proteínas, lo cual probablemente refleje la responsabilidad de estas hormonas en la migración celular, elongación axonal y dendrítica y

diferenciación neuronal sobre todo en la etapa embrionaria. Los efectos de la hormona tiroidea sobre el hipocampo son de suma importancia, ya que “el giro dentado (GD) del hipocampo también representa una región del cerebro donde la neurogénesis, un proceso típicamente relegado al cerebro inmaduro, continúa a lo largo de la vida. Una fracción significativa de estas células de gránulos recién nacidas se integran en los circuitos GD existentes para apoyar el aprendizaje y la memoria, modular el efecto y responder a las lesiones” (Gilbert, Goodman, Gomez, Johnstone, & Ramos, 2017).

Estudios reportan que estos pacientes se presentan con ataxia, temblor de intención, nistagmo y disdiadococinesia (Wémeau, 2002) también entumecimiento, hormigueo y parestesias dolorosas. Hay alteraciones de los pares craneales que pueden provocar tinnitus, hipoacusia, ceguera nocturna. Las pruebas cognitivas de pacientes con hipotiroidismo moderado a severo indican dificultades en la realización de cálculos, pérdida de memoria reciente, reducción de la capacidad de atención y tiempo de reacción lenta (Burmeister et al., 2001). El deterioro cognitivo en el hipotiroidismo parece ser un defecto específico en la memoria del hipocampo. Estas funciones se espera que se recuperen con tratamiento de reposición de hormona tiroidea, aunque se desconoce si realmente hay una mejora completa o un patrón constante de recuperación. Otra forma de evidenciar la importancia de las hormonas tiroideas en el eje neurológico, es en la deficiencia de yodo, en el cretinismo. “Los tres rasgos característicos del cretinismo endémico neurológico en su forma completamente desarrollada son la deficiencia mental extremadamente severa junto con el estrabismo, el mutismo sordos y la espasticidad motora con trastornos de los brazos y piernas de una naturaleza característica”(Eastman & Zimmermann, 2009).

En el aspecto orgánico, en un paciente hipotiroideo, “el cerebro puede mostrar atrofia de las células, gliosis y focos de degeneración. Se ha encontrado deposición de material mucinoso y cuerpos redondos que contienen glicógeno (cuerpos mixedematosos neurales) en el cerebelo de pacientes con mixedema y ataxia de larga duración. En hipotiroidismo congénito no corregido, el cerebro conserva características infantiles. Hay hipoplasia neuronal, mielinización retardada y disminución de la vascularidad” (Gaitonde et al., 2012). Además se ha demostrado que la hormona tiroidea regula la expresión génica del precursor de la proteína amiloide-B (APP) y que los niveles bajos de hormona tiroidea aumentan la expresión de APP y, consecuentemente, los niveles de péptido y proteína amiloide-B. Paralelamente, el agotamiento de TRH se asocia con una mayor fosforilación de la proteína tau. (Y. Hu et al., 2016). Hay que recordar que la proteína tau tiene alta expresión en el sistema nervioso central para la estabilización de los microtúbulos axonales a través de la interacción con la tubulina, es decir regula el tráfico celular neuronal y está implicada en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Es importante mencionar también que las implicaciones de la memoria y el papel del hipocampo están relacionados con los receptores de glutamato, magnesio y selenio, regulados en el metabolismo de las hormonas tiroideas y en la plasticidad sináptica que “implica no sólo receptores de NMDA y BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) sino también reelina. Esta acción parece ser modificada vía el receptor ApoE2, que funciona también como receptor de la selenoproteína P. Alteraciones en este sistema conducirán a cambios neurodegenerativos”. (Moncayo & Ortner, 2015)

La hormona tiroidea tiene efectos en el sistema cardiovascular y la disfunción tiroidea se ha asociado con varios factores de riesgo cardiovascular, incluyendo hipertensión, dislipidemia y fibrilación auricular, factores asociados con un mayor riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer, por ejemplo. Otras explicaciones de la asociación incluyen los efectos directos de la hormona tiroidea, como la alteración de la expresión génica en vías relevantes para el deterioro cognitivo y demencia. La falta de hormona tiroidea precipita trastornos de la mielinización, que pueden alterar y presentar manifestaciones en el córtex visual y auditivo, hipocampo y cerebelo (Chan & Kilby, 2000), así como también alteración en la vascularización cerebral y daño directo de los tejidos neuronales por depósito de glucosaminoglicanos, especialmente, ácido hialurónico (ya detallado, con los cuerpos mixedematosos). Durante el embarazo, es muy conocida la importancia de las hormonas tiroideas para el desarrollo neurológico fetal, y se ha comprobado en varios estudios que la deficiencia de hormona tiroidea, genera puntajes de desarrollo psicomotor menores en los neonatos que la presentan, y más tarde, menor IQ. Las hormonas tiroideas son detectables en el cerebro del feto aún antes del desarrollo de su glándula tiroidea. Pero “la T3 no es detectable en otros tejidos fetales aparte del cerebro en esta etapa, lo que da apoyo a la teoría de que existe un papel específico para las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral muy temprano” (Chan & Kilby, 2000). Por ejemplo, se ha implicado a la hormona tiroidea en los procesos de mielinización a través de las proteínas ya detalladas anteriormente, y la expresión de

genes como calbindina, receptor de mioinositol-trifosfato (IP3) y proteína de células de Purkinje-2 (PCP-2) para el desarrollo de las células de Purkinje cerebelosas. Sin embargo, a pesar de que “desde la década de 1960 se ha descrito una relación entre hipotiroidismo, deficiencia de yodo y alteraciones en la cognición” (Moncayo & Ortner, 2015), es probable que estos conceptos cambien con las investigaciones actuales, por lo cual se requiere evidencia, sobre todo por cuanto respecta a la suplementación con yodo y al desarrollo de levotiroxina.

EVIDENCIAS DE DETERIORO COGNITIVO EN EL HIPOTIROIDISMO

Evidencias en el Hipotiroidismo clínico

Se han realizado varios estudios sobre el tema, con resultados diversos. Debido a la importancia del hipocampo en el adulto, en un estudio se verificó si las hormonas tiroideas influían sobre el mismo, encontrándose que el descenso de actividad de hormona tiroidea se refleja en “una reducción significativa en la proliferación celular/fase de supervivencia temprana del proceso de neurogénesis. Este deterioro fue acompañado por una reducción en el volumen de la capa de células granulosas del giro dentado (GCL), un efecto que no se detectó hasta la edad adulta” (Gilbert et al., 2017)

Muchos estudios concuerdan en que la función más afectada es la de la memoria, sobre todo la capacidad de recuperar la información aprendida recientemente. Sin embargo esto contrasta con la autopercepción de las dificultades cognitivas generalizadas por parte de los paciente (Burmeister et al., 2001). En un estudio realizado en la India a través de potenciales evocados P300 como prueba para medir una atenuación en la esfera cognitiva de pacientes hipotiroideos clínicos versus subclínicos se encontró que de hecho los pacientes clínicos tienen una tendencia mayor a presentar estas alteraciones con una significancia de $P < 0.001$ (Paladugu et al., 2015). En el estudio de Constant, E., et. al, 2015 se confirma tanto perturbaciones atencionales como ejecutivas en el hipotiroidismo. Entre las razones se sostuvo, que las hormonas tiroideas aumentan el número y la actividad de los receptores b-adrenérgicos y que el sistema catecolaminérgico estimula la atención y la vigilancia. Se ha visto que “los pacientes hipotiroideos tuvieron una disminución en la capacidad de recuperar información después de un breve o largo retraso en la tarea de memoria verbal, sin disminuciones en otras tareas. Esto documentó un déficit específico en la memoria verbal.” (Samuels, 2008)

En el estudio de Elisabeth Man, realizado en mujeres embarazadas de 8 meses, se hallaron niveles más bajos de IQ en aquellas con trastornos hipotiroideos y se relaciona con el estado socioeconómico y nutricional. Así también “el factor combinado de desnutrición proteico-calórica junto con la deficiencia crónica de yodo ha sido descrito por Fierro-Benítez et al. en Ecuador en relación con defectos cognitivos en niños” (Moncayo & Ortner, 2015). Esto coincide con estudios realizaos en lugares de deficiencia endémica de Yodo en Sicilia, donde se halló que los niños tenían puntajes bajos en las pruebas de desarrollo motor, memoria y ejecutivo. (Vermiglio et al., 1990)

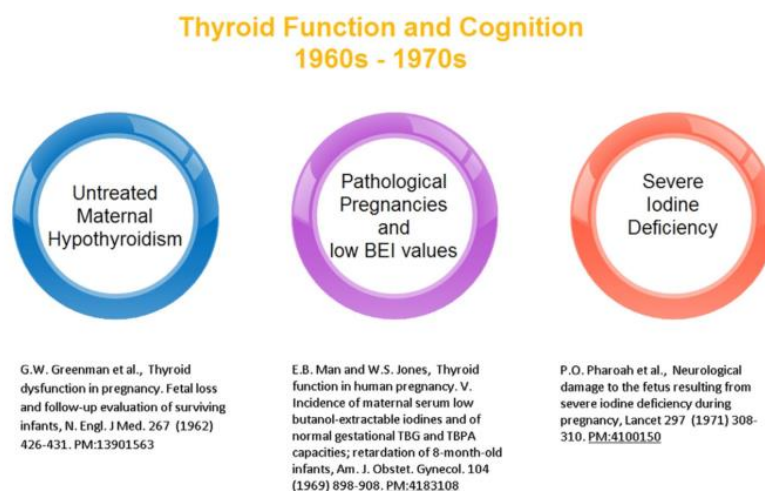


FIGURA 7: Estudios clave que relacionan hipotiroidismo clínico en el embarazo con deterioro cognitivo.

FUENTE: (Moncayo & Ortner, 2015)

De igual forma varios estudios confirman alteraciones cognitivas, utilizando varios test, donde se concuerda con la alteración en la memoria ($P=0.006$) y la habilidad visoespacial y constructiva ($P=0.004$) con altos niveles de TSH (Beydoun, M. A., 2015). Otros estudios no encuentran asociación definitiva, como es el de (Y. Hu et al., 2016) donde la relación estadística es pobre. Así también el análisis ha llegado a considerar que debido a una correcta suplementación de yodo en los alimentos en las zonas endémicas (por ejemplo en Ecuador, la sal, con reporte de suplementación exitosa en el 2013), estos estudios podrían no resultar con la relación esperada entre hipotiroidismo y deterioro cognitivo. (Moncayo & Ortner, 2015)

En el estudio de Ojala, Schalini, Pitk, Tilvis, & Strandberg, (2016) para individuos de 75 años o más, no hay asociación significativa entre las concentraciones de TSH, ni siquiera en el rango de hipotiroidismo subclínico y cognición evaluado con prueba de CERAD-nb de múltiples dominios (para Alzheimer).

Evidencias en el Hipotiroidismo subclínico

Dos metanálisis presentan resultados discrepantes para hipotiroidismo subclínico y deterioro cognitivo, uno mostrando un riesgo significativo de alteración cognitiva en pacientes menores de 75 años con un OR de 1,56 (IC del 95%: 1,07-2,27), y otro sin mostrar esta asociación (Rieben et al., 2016). Para estos estudios se utilizaron varios tests de detección de deterioro cognitivo, uno de los más utilizados y validados para este propósito es el MINI MENTAL TEST (MMSE), y actualmente el Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Entre seis estudios que analizaron la relación entre hipotiroidismo subclínico y demencia (n 7401, 416 casos de demencia, seguimiento medio 64,6 meses), el Riesgo relativo conjunto de demencia fue de 1,14 (IC del 95%: 0,84-1,55, I^2 0,0%, p para heterogeneidad 0,49) (Rieben et al., 2016). Sin embargo al comparar la declinación en el resultado de MMSE entre estos pacientes y eutiroides no se encontró asociación significativa o más bien declinación mínima en dicho test (ES 0,01 puntos de diferencia respecto a la línea de base, IC del 95%: 0,10 - 0,12, I^2 27,6%, p para la heterogeneidad 0,2). El estudio prospectivo de Rotterdam halló esta asociación positiva, ya que según este, las personas con niveles de TSH aumentados tienen casi 3 veces más riesgo de demencia (RR: 3,5, 95% IC: 1.2-10) y de Alzheimer (RR: 3.5. 95% CI: 1.1-11.5) ajustado por edad y sexo. (Kalmijn et al., 2000)

Una revisión sistemática comparó 15 estudios cross-sectional y prospectivos, tomando en cuenta límite superior de referencia de la TSH (corte de TSH) para definir el hipotiroidismo subclínico osciló entre 3,6 y 10 mIU/ L, debido a que desde 3 se considera mayor riesgo de paso a hipotiroidismo clínico, y analizaron la cognición global, la función ejecutiva, la memoria, la inteligencia general, la atención y la concentración, la organización visoespacial, el lenguaje y la velocidad cognitiva o psicomotora. De los 15, “12 estudios indicaron una falta de asociación significativa entre el hipotiroidismo subclínico y el deterioro cognitivo en los ancianos. Estos estudios comprendieron 1.109 participantes con hipotiroidismo subclínico y por lo tanto contribuyeron al 92.5% de la población muestreada al resultado de la revisión sistemática. De los tres estudios restantes, dos encontraron una asociación, y uno no fue concluyente. El estudio no concluyente demostró una asociación entre los niveles logarítmicos transformados de TSH y la disminución del rendimiento del MMSE en los participantes hipotiroideos”. (Akintola et al., 2015) En la misma revisión, 2 estudios tuvieron asociación entre cognición e hipotiroidismo, en los cuales los dominios afectados fueron el global, la memoria y la ejecución. En el estudio con potenciales evocados de (Paladugu et al., 2015) se demuestra que hay diferencias en la asociación del hipotiroidismo subclínico y el clínico con el deterioro cognitivo. Sin embargo en un estudio realizado en Nuevo México (edad media, 74,1 años) no hubo diferencia entre síntomas autoinformados, pruebas cognitivas o depresión entre sujetos con TSH sérica elevada (de 4,7 a 10 mUI / litro) y aquellos con concentración normal de TSH. (Biondi & Cooper, 2008)

Varios estudios han informado de que tanto los niveles de TSH más altos y más bajos dentro del intervalo de referencia están asociados con un mal desempeño cognitivo en ausencia de enfermedad tiroidea clínica. (Y. Hu et al., 2016). Debido a que el hipotiroidismo clínico si tiene evidencias de relacionarse con el deterioro cognitivo, y considerando que el paso de subclínico a clínico es un continuo, se considera que el subclínico también representa el principio del deterioro cognitivo.



RELACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO CON EL TRATAMIENTO

Varios estudios que comparan pacientes con y sin tratamiento arrojan resultados, tomando en cuenta que el tiempo de tratamiento sugerido por los estudios para normalización de test de cognición se da tras 6 meses de reposición de tiroxina (Paladugu et al., 2015). Este sería un promedio entre varios estudios donde se reporta una mejora de la función cognitiva en paciente clínico tras 3 meses con levotiroxina (Samuels, 2008) y otros en los que se manifiesta que se requieren 12 meses (Rieben et al., 2016).

En el estudio realizado por Paladugu, et. Al, 2015 se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de P300 de potenciales evocados (en Cz y Pz) antes y después del tratamiento en casos clínicos ($P < 0,001$) y subclínicos ($P < 0,009$) en comparación con los controles, por lo cual se comprueba esta asociación. Otros estudios demostraron que después del tratamiento, los pacientes hipotiroideos mostraron una mejora significativa sólo en el rendimiento de la memoria (Wémeau, 2002). En el estudio de Zhu, et, al, 2006 “los participantes con hipotiroidismo subclínico habían alterado la memoria de trabajo y la función anormal de la resonancia magnética funcional en las áreas cerebrales frontales responsables de la función ejecutiva. Seis de los participantes hipotiroideos subclínicos fueron tratados con L-T4 durante 6 meses (TSH media $-1,35$ mU / l), momento en el que la memoria de trabajo y los resultados fMRI normalizado” (Samuels, 2008). Sin embargo, en el metanálisis de (Rieben et al., 2016) se encuentra que en dos ensayos pequeños controlados con placebo ($n = 89$; $n = 94$), no se encontró evidencia de que el tratamiento con levotiroxina estuviera asociado con funciones cognitivas mejoradas en el paciente subclínico.



CAPÍTULO III: OBJETIVO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes de 20 a 70 años diagnosticados de hipotiroidismo clínico y subclínico y la asociación de este con el tratamiento con Levotiroxina en pacientes que son atendidos en la consulta externa de medicina interna y endocrinología del Hospital San Francisco de Quito-IESS (HSFQ) en el periodo abril a agosto de 2017.

CAPÍTULO IV: OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico.

Determinar la asociación de hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes con y sin tratamiento con Levotiroxina, con el deterioro cognitivo.

Determinar la asociación de hipotiroidismo controlado y no controlado en pacientes con y sin tratamiento con Levotiroxina, con el deterioro cognitivo.

Determinar la asociación entre el hipotiroidismo clínico versus subclínico con deterioro cognitivo.

Determinar la asociación de deterioro cognitivo con el nivel de TSH.

Determinar la asociación entre deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo con el tiempo de tratamiento.

Determinar la asociación entre deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo con la regularidad o cumplimiento del tratamiento.

Determinar la asociación del grupo etario con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo.

Determinar la asociación del género con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo.

Determinar la asociación entre el índice de masa corporal y deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo.

Determinar la asociación entre escolaridad con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo.

CAPÍTULO V: MÉTODOS

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes diagnosticados de hipotiroidismo clínico y subclínico y su asociación con factores de riesgo en pacientes entre 20 y 70 años de edad con y sin tratamiento con Levotiroxina atendidos en la consulta externa de medicina interna y endocrinología del Hospital San Francisco de Quito-IESS (HSFQ) con en el periodo abril a agosto de 2017?

HIPÓTESIS

PRIMARIA

Los pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico presentan deterioro cognitivo, existiendo asociación con el no uso del tratamiento con Levotiroxina en la población estudiada.

SECUNDARIAS

Hay asociación entre hipotiroidismo y deterioro cognitivo con el grado de afectación (hipotiroidismo clínico VS subclínico) en la población indicada.

Hay asociación entre hipotiroidismo controlado y no controlado con deterioro cognitivo en la población indicada.

Hay asociación entre deterioro cognitivo con el nivel de TSH en la población indicada.

Hay asociación entre grupo etario con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo con y sin tratamiento en la población indicada.

Hay asociación entre género con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo con y sin tratamiento en la población indicada.

Hay asociación entre el índice de masa corporal y deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.

Hay asociación entre escolaridad con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.

Hay asociación entre deterioro cognitivo con el tiempo de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.

Hay asociación entre deterioro cognitivo con la regularidad o adherencia al tratamiento en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.

Hay asociación entre el grado de hipotiroidismo (clínico, subclínico) con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO

Para el estudio se utilizan algunas variables valoradas de la siguiente manera:

HIPOTESIS PRINCIPAL	VARIABLES Y TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGÍA/TÉCNICA
Los pacientes con hipotiroidismo clínico y	Hipotiroidismo (CUALITATIVA ORDINAL)	El hipotiroidismo es un síndrome clínico que se produce por una deficiencia	Hipotiroidismo clínico	Valores en el sistema Hipotiroidismo clínico (TSH >10 mUI/L y FT4 <0.9ng/dl)	Verificación en el sistema

subclínico presentan deterioro cognitivo y se asocia al uso o no de tratamiento con Levotiroxina		de hormonas tiroideas que a su vez lentifica los procesos metabólicos (Gardner, 2011). Falla de la glándula tiroidea o de la adenohipófisis para producir cantidad adecuada o suficiente de hormona tiroidea (triyodotironina T3 y tiroxina T4, TSH tiotropina, adrenocorticotropa). Subclínico: definido por un nivel normal de T4 libre y un nivel elevado de TSH, con o sin síntomas. Los niveles de TSH entre 10 -15 mUI/L se asocian a progresión a hipotiroidismo clínico (Javed & Sathyapalan, 2016).	Hipotiroidismo subclínico	Hipotiroidismo subclínico (TSH: 4.2 - 9.9 mUI/L y FT4 normal)	
	Deterioro cognitivo (CUALITATIVA ORDINAL)	Se considera que el deterioro cognitivo leve es un síntoma clínico temprano de los trastornos cognitivos, que se define como una atenuación cognitiva no acorde a la edad, conservando la capacidad de realizar actividades	Deterioro cognitivo leve Deterioro cognitivo moderado Demencia	Montreal Cognitive Assessment (MoCA), con resultado positivo para deterioro cognitivo: - Sin deterioro: 30-27 puntos - Entre 26 a 24: posible deterioro - Deterioro cognitivo con alta sensibilidad: <24 puntos	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
	Uso de tratamiento con Levotiroxina (CUALITATIVA NOMINAL)	Levotiroxina es una preparación farmacológica que reemplaza la hormona tiroxina o T4, usada como mono tratamiento en el hipotiroidismo.	Uso de Levotiroxina	Seleccione: SI NO	Encuesta

ELABORACIÓN: autora.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS	VARIABLES Y TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGÍA/TÉCNICA
Hay asociación entre el grado de hipotiroidismo (clínico, subclínico, controlado y no controlado) con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo con y sin tratamiento en la población indicada.	Hipotiroidismo clínico versus subclínico (CUALITATIVA ORDINAL)	Pacientes con hipotiroidismo controlado son aquellos que estando en tratamiento tienen un nivel de TSH en rangos de normalidad.	Hipotiroidismo clínico Hipotiroidismo subclínico Hipotiroidismo controlado Hipotiroidismo no controlado	Hipotiroidismo clínico (TSH >10 mUI/L y FT4 <0.9ng/dl) Hipotiroidismo subclínico (TSH: 4.2 - 9.9 mUI/L y FT4 normal) Hipotiroidismo controlado (TSH <4,1, FT4 normal)	Verificación en el sistema y anotar en la encuesta
Hay asociación entre deterioro cognitivo y el nivel de TSH en la población indicada.	Nivel de TSH (CUALITATIVA ORDINAL)	Niveles de TSH entre 10 -15 mUI/L con FT4 normal se asocian a progresión a hipotiroidismo clínico (Javed & Sathyapalan, 2016)	TSH 4,2- 5 TSH 5,1 -9.9 TSH 10- 20	SELECCIONAR TSH 4,2- 5 TSH 5,1 -9.9 TSH >10	Verificación en el sistema y anotar en la encuesta
Hay asociación entre deterioro	Tiempo de tratamiento	Estudios comparando con y sin tratamiento arrojan	TIEMPO	Seleccione	Encuesta

cognitivo con el tiempo de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.	(CUALITATIVA ORDINAL)	resultados similares. El tiempo de tratamiento sugerido por los estudios para normalización de test de cognición se da tras 6 meses de reposición de tiroxina. (Paladugu et al., 2015)	Sin tratamiento Menos de seis meses de tratamiento Más de seis meses de tratamiento	Sin tratamiento Menos de seis meses de tratamiento Más de seis meses de tratamiento	
Hay asociación entre deterioro cognitivo con la regularidad o adherencia al tratamiento en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.	Regularidad o adherencia al tratamiento (CUALITATIVA NOMINAL)	La adherencia, regularidad o cumplimiento de tratamiento es la medida en que los pacientes toman medicamentos según lo prescrito por sus proveedores de atención médica o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida (Stirratt et al., 2015). El test que se usa es: El test de Morisky de 4 ítems, útil para screening valora a través de 4 preguntas el cumplimiento del tratamiento acorde a factores relacionados. Es positivo para paciente no cumplidor si hay una respuesta afirmativa a uno de los ítems (Stirratt et al., 2015).	REGULARIDAD Cuestionario de Morisky 4 ítems - Cumplidor - No cumplidor	TEST MORISKY 4 ITEMS ¿Olvida alguna vez tomar sus medicamentos? SI () NO () ¿Toma siempre su medicación a la hora indicada? SI () NO () Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación? SI () NO () Si alguna vez se encuentra mal, ¿deja usted de tomar la medicación? SI () NO ()	Encuesta
Hay asociación entre grupo etario con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo con y sin tratamiento en la población indicada.	Edad (CUALITATIVA ORDINAL)	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Edad del encuestado	Seleccione 20 a 30 años 31 a 40 años 41 a 50 años 51 a 60 años 61 a 70 años	Encuesta
Hay asociación entre género con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo con y sin tratamiento en la población indicada.	Género (CUALITATIVA NOMINAL)	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.	Masculino Femenino	Seleccione: Masculino Femenino	Encuesta
Hay asociación entre el índice de masa corporal y deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.	Índice de masa corporal (CUALITATIVA ORDINAL)	Relación entre el peso y la altura, usado para clasificar el peso y estado nutricional en adultos. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (kg/m ²).	Índice de masa corporal $IMC = (\text{Peso} / (\text{Talla})^2)$	IMC <18= desnutrición 18 a 24,9= normal 25 a 29,9= sobrepeso 30 a 34,9= obesidad G I	Encuesta

				35 a 39,9= obesidad GII >40= obesidad GIII (mórbida)	
Hay asociación entre escolaridad con deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo en la población indicada.	Escolaridad (CUALITATIVA ORDINAL)	Período de tiempo que un niño, joven asisten a instituciones para estudiar y aprender.	Primaria completa Primaria incompleta Secundaria completa Secundaria incompleta Superior completa Superior incompleta	Selecione Primaria completa Primaria incompleta Secundaria completa Secundaria incompleta Superior completa Superior incompleta	Encuesta

ELABORACIÓN: autora.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO

Por sus características este es un estudio transversal en la población son los pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico 20 a 70 años que acuden a la consulta externa de medicina interna y endocrinología del HSFQ, dividida en dos grupos: pacientes con y sin tratamiento, en los cuales se determinó la prevalencia de deterioro cognitivo y la asociación con el tratamiento, así como la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico. La metodología es por tanto de un estudio descriptivo, transversal de una sola muestra.

POBLACIÓN Y MUESTRA

MUESTRA

Con un universo finito de los pacientes atendidos en el Hospital San Francisco de Quito, 1941 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico y subclínico de la consulta externa de las respectivas especialidades, se calculó una muestra que incluya pacientes de 20 a 70 años diagnosticados de hipotiroidismo (atendidos en la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología) en el periodo abril a agosto de 2017, con un error del 5% y nivel de confianza del 95%. Los pacientes se seleccionaron en los sitios indicados al verificar que tengan el diagnóstico de hipotiroidismo clínico (TSH >10 mUI/L y FT4 <0.9ng/dl) o hipotiroidismo subclínico (TSH: 4.2 - 9.9 mUI/L y FT4 normal).

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El método de muestreo empleado fue no probabilístico intencional. Se determinó una sola muestra de que será utilizada tanto para los casos y los controles, se realizó en base al cálculo para estimar una proporción, con los siguientes criterios:

N: Población conocida en la consulta externa: 1941 (FUENTE: Estadística HSFQ 2016)

Z: con una distribución en la Campana de Gauss, $Z=0.05$ para un nivel de confianza del 95%=1.96 y Precisión: 5% = 1,96

p: Prevalencia esperada del parámetro a evaluar, la prevalencia general de deterioro cognitivo en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico es del 15% (3-22%)



i: error del 5% (0.05)

$$n = \frac{Z^2 \cdot N \cdot p \cdot q}{i^2(N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q} \quad n = \frac{(1.96)^2 \times 1941 \times 0.15 \times (1-0.15)}{0.05^2(1941-1) + (1.96)^2 \cdot 0.15 \times (1-0.15)} = 178,042$$

Tamaño de la muestra: n= 178 pacientes

De estos pacientes 89 se tomaron con tratamiento y 89 sin tratamiento.

Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes entre 20 a 70 años que acuden a la consulta externa de medicina interna y endocrinología del HSFQ
- ✓ Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo clínico y subclínico
- ✓ Pacientes que reciban o no tratamiento para el cuadro clínico (Levotiroxina)
- ✓ Pacientes que hayan aceptado la inclusión y el consentimiento informado para el estudio.

Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes con demencia u otro trastorno cognitivo ya diagnosticado o conocido.
- ✓ Pacientes fuera del límite de edad establecido.
- ✓ Pacientes analfabetos, o con discapacidad visuo-auditiva.
- ✓ Pacientes que no hayan aceptado la inclusión y el consentimiento informado para el estudio.

SELECCIÓN DE INFORMANTES

Las muestras fueron obtenidas por la investigadora directamente de las fuentes (pacientes) en la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital San Francisco de Quito en los meses de abril a agosto del 2017. Para la revisión de datos en el sistema se contó con la autorización del Hospital San Francisco de Quito-IESS, y se revisó esta información en conjunto con los médicos que atienden la consulta.

PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Fuentes de Información:

PRIMARIA: Datos recolectados directamente de los pacientes mediante la encuesta y el test Montreal Cognitive Assesment (MoCA) versión 7.3 adaptada y validada al español.

SECUNDARIA: Libros, artículos científicos y diarios relacionados al tema de investigación. Guías adecuadas al tema.

Procedimientos:

Presentación y aprobación del protocolo de investigación en el comité de Ética de la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR.

Aprobación definitiva de dicho protocolo en el Hospital San Francisco de Quito-IESS, después de la revisión en la Universidad.



Prueba de instrumentos de recolección de información (encuesta y test MoCA 7.3). (ANEXO 2 Y 3).

Recolección de datos por parte de la investigadora en la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital San Francisco de Quito en los meses de abril del 2017 a agosto del 2017. Evaluando secuencialmente los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo a quienes luego de la explicación del estudio se solicitara la firma de un consentimiento informado (ANEXO 1).

Aplicación de la encuesta y el Test MoCA 7.3. (ANEXO 2 Y 3).

Se generó una base de datos en una hoja de Excel que ha sido desarrollada para este propósito, estrictamente confidencial tanto de los datos personales del paciente como de los datos recolectados.

La información fue procesada en el Programa SPSS y servirán para el resultado del proyecto de investigación, serán presentados en tablas y gráfico realizados en Microsoft Excel.

PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN

Se verificó el diagnóstico de hipotiroidismo clínico (TSH >10 mUI/L y FT4 <0.9ng/dl) o hipotiroidismo subclínico (TSH: 4.2 - 9.9 mUI/L y FT4 normal) en el sistema informático AS400 que maneja el Hospital San Francisco de Quito-IESS,

La determinación de TSH y FT4 se realizó en el laboratorio de la institución con técnicas de: TSH: inmunoensayo tipo sándwich por quimioluminiscencia directa, y FT4: inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia directa.

Técnicas

- ✓ Encuesta: (ANEXO 2) se realizó una encuesta con el fin de obtener datos indicados en los objetivos, como son: edad del paciente, nivel de TSH y T4, peso y talla (para cálculo de índice de masa corporal), uso o no de tratamiento, tiempo de tratamiento, adherencia al tratamiento (test de Morisky), escolaridad.
- ✓ Instrumento: se utilizó el test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) versión 7.3 (ANEXO 3) que ha sido validado al español, de utilidad para la detección de deterioro cognitivo con sensibilidad y especificidad 80.48% y especificidad de 81.19%. Este test se puede hacer tanto en poblaciones de más de 60 años como en adultos jóvenes, por lo cual es útil en el caso de la presente investigación. (Issn et al., 2016).

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Las variables del estudio son cualitativas de dos tipos, nominales y ordinales:

NOMINALES: uso de tratamiento, género, adherencia al tratamiento

ORDINALES: edad, escolaridad, índice de masa corporal, hipotiroidismo, valor de TSH, tiempo de tratamiento, deterioro cognitivo.

En el análisis univariado para las variables cualitativas se utilizó prevalencias y/o medidas de frecuencia (absoluta y relativa).

En el análisis bivariado y multivariado, se usó el Odds Ratio (OR) en tablas de 2x2 para establecimiento de asociación y riesgo, el Chi cuadrado sin corregir para determinar la significancia estadística, y en variables ordinales con ordinales el Tau c de Kendall para medir el nivel de asociación. Se utilizó el programa estadístico de computación SPSS.

VARIABLES A ANALIZAR:

UNIVARIADO

Hipotiroidismo clínico. SI/NO



Hipotiroidismo subclínico.	SI/NO
Hipotiroidismo controlado	SI/NO
Deterioro cognitivo.	NO/ PROBABLE/ SI

BIVARIADO

Hipotiroidismo con tratamiento.

- Hipotiroidismo en tratamiento con deterioro cognitivo.
- Hipotiroidismo sin tratamiento con deterioro cognitivo.

Hipotiroidismo clínico y subclínico con deterioro cognitivo.

- Hipotiroidismo clínico con deterioro cognitivo.
- Hipotiroidismo subclínico con deterioro cognitivo.

Hipotiroidismo controlado y no controlado con deterioro cognitivo.

Nivel de TSH por categorías con deterioro cognitivo.

ACORDE A LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y deterioro cognitivo con edad.

Hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y deterioro cognitivo con género.

Hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y deterioro cognitivo con índice de masa corporal.

Hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y deterioro cognitivo con escolaridad.

Hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y deterioro cognitivo con tiempo de tratamiento.

Hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y deterioro cognitivo con regularidad o adherencia al tratamiento.

Hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y deterioro cognitivo con grado de hipotiroidismo.

Hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y deterioro cognitivo con control del hipotiroidismo.

CAPÍTULO VI: RESULTADOS

DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN

Un total de 178 pacientes fueron evaluados en el estudio, 89 con tratamiento (Levotiroxina) para hipotiroidismo y 89 sin tratamiento. Hubo más mujeres (n= 149, 83,71%) que hombres (n=29, 16,29%) participantes, con una distribución similar entre pacientes con tratamiento y sin tratamiento. (Tabla 7). La asociación entre hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y género no es significativa (P=0,543).

Tabla 7

Género de los pacientes

CATEGORÍAS	GÉNERO					
	GENERAL		CON TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO	
	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)
MASCULINO	29	16,29	13	7,30	16	8,99
FEMENINO	149	83,71	76	42,70	73	41,01
TOTAL	178	100,00	89	50,00	89	50,00

Elaboración: autora.

En cuanto a la edad, el grupo etario más numeroso corresponde a los pacientes de entre 61 a 70 años (n= 89, 50%), seguido por el grupo de 51 a 60 años (n=38, 21,35%). El menor grupo de pacientes corresponde al grupo etario de 20 a 30 años (n=6, 3,37%). En los grupos con y sin tratamiento encontramos que hay más pacientes de 41 a 50 años en el grupo sin tratamiento que en el que tiene tratamiento. La asociación entre hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y edad es significativa (P <0,005).

Tabla 8

Edad de los pacientes

CATEGORÍAS	EDAD					
	GENERAL		CON TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO	
	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)
20 A 30 AÑOS	6	3,37	1	0,56	5	2,81
31 A 40 AÑOS	14	7,87	6	3,37	8	4,49
41 A 50 AÑOS	31	17,42	9	5,06	22	12,36
51 A 60 AÑOS	38	21,35	14	7,87	24	13,48
61 A 70 AÑOS	89	50,00	59	33,15	30	16,85
TOTAL	178	100,00	89	50,00	89	50,00

Elaboración: autora.

Respecto al nivel de escolaridad, el grupo más numeroso es el correspondiente a secundaria completa de 56 pacientes (31,46%), seguido del grupo correspondiente a superior completa (n=48, 26,97%). En el grupo de primaria completa hay 22 pacientes (12,36%), y el grupo de menos pacientes corresponde a

superior incompleta (n=9, 5,06%). Tanto en grupo con y sin tratamiento se observan valores similares por categorías. La asociación entre hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y escolaridad no es significativa (P =0,992).

Tabla 9

Escolaridad de los pacientes

CATEGORÍAS	ESCOLARIDAD					
	GENERAL		CON TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO	
	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)
PRIMARIA COMPLETA	22	12,36	10	5,62	12	6,74
PRIMARIA INCOMPLETA	19	10,67	10	5,62	9	5,06
SECUNDARIA COMPLETA	56	31,46	29	16,29	27	15,17
SECUNDARIA INCOMPLETA	24	13,48	12	6,74	12	6,74
SUPERIOR COMPLETA	48	26,97	23	12,92	25	14,04
SUPERIOR INCOMPLETA	9	5,06	5	2,81	4	2,25
TOTAL	178	100,00	89	50,00	89	50,00

Elaboración: autora.

En lo correspondiente al índice de masa corporal, el grupo más numeroso corresponde a los pacientes con sobrepeso (IMC 25-29,9) (n=88, 49,44%), seguido de pacientes con obesidad (n=52, 29,21%) y peso normal (IMC 18- 24,9) (n=38, 21,35%). Entre los pacientes con obesidad es prevalente la obesidad grado I (IMC 30-34,9) (n=32, 17,98%) y en la muestra no se hallan pacientes con desnutrición. En el grupo de pacientes con tratamiento se observan más pacientes con obesidad mientras que en el grupo sin tratamiento, hay más pacientes con peso normal. La asociación entre hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento e índice de masa corporal es significativa (P =0,003).

Tabla 10

Estado nutricional (valorado por índice de masa corporal) de los pacientes

CATEGORÍAS	ESTADO NUTRICIONAL (ÍNDICE DE MASA COPORAL)					
	GENERAL		CON TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO	
	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)
DESNUTRICION	0	0,00	0	0,00	0	0,00
NORMAL	38	21,35	15	8,43	23	12,92
SOBREPESO	88	49,44	36	20,22	52	29,21
OBESIDAD	52	29,21	38	21,35	14	7,87
➤ OBESIDAD 1	32	17,98	24	13,48	8	4,49
➤ OBESIDAD 2	16	8,99	11	6,18	5	2,81
➤ OBESIDAD 3	4	2,25	3	1,69	1	0,56
TOTAL	178	100,00	89	50,00	89	50,00

Elaboración: autora.

HIPOTIROIDISMO

Con el fin de analizar las prevalencias en el hipotiroidismo, se dividieron los pacientes por categorías, ya descritas como son el hipotiroidismo subclínico, el hipotiroidismo clínico y el hipotiroidismo controlado al momento del estudio, es decir, pacientes con un adecuado nivel de hormona TSH. Acorde a ello, se hallaron 133 pacientes con hipotiroidismo subclínico (Prevalencia de 74,72%), de los cuales 81 pacientes no recibían tratamiento al momento del estudio (45,51%) y 52 sí lo recibían (29,21%). En el hipotiroidismo clínico se encontraron 15 casos (8,43%). De los pacientes con hipotiroidismo, 30 se encuentran controlados con una prevalencia de 16,85%. (TABLA 11). La asociación entre uso de tratamiento y grado de hipotiroidismo es significativa ($P < 0,05$).

Así mismo se categorizó el valor de TSH correspondiéndose los resultados con el grado de hipotiroidismo, con la aclaración de que en el subclínico la mayoría de pacientes tenían un valor entre 5,1 a 9,9 mUI/L de hormona TSH ($N=99$, corresponde a 55,62%) que son pacientes con riesgo de paso a hipotiroidismo clínico. (TABLA 12). Además se observó la distribución por edad siendo el porcentaje de TSH elevada de 5,1 a 9,9 mUI/L en el grupo de 61 a 70 años de 37,5% y de 10 a 20 mUI/L en esta misma edad 68,4% ($p=0,105$). La asociación entre uso de tratamiento y valor de TSH es significativa ($P < 0,05$).

Tabla 11

Prevalencia de hipotiroidismo en los pacientes

PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO						
CATEGORÍAS	GENERAL		CON TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO	
	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)
H. SUBCLÍNICO	133	74,72	52	29,21	81	45,51
H. CLÍNICO	15	8,43	7	3,93	8	4,49
H. CONTROLADO	30	16,85	30	16,85	0	0,00
TOTAL	178	100,00	89	50,00	89	50,00

Elaboración: autora.

Tabla 12

Valor de TSH en los pacientes

VALOR DE TSH						
CATEGORÍAS	GENERAL		CON TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO	
	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)
$\leq 4,1$ mUI/L	29	16,29	29	16,29	0	0,00
4,2-9,9 mUI/L	133	74,72	52	29,21	81	45,51
> 4,2- 5 mUI/L	34	19,10	26	14,61	8	4,49
> 5,1 -9.9 mUI/L	99	55,62	26	14,61	73	41,01
≥ 10	16	8,99	8	4,49	8	4,49
TOTAL	178	100,00	89	50,00	89	50,00

Elaboración: autora.

En el grupo de pacientes con tratamiento, se midió el tiempo de tratamiento, con un corte de menos o más de 6 meses. Se encontró que el 94,38% ($n=84$) de los 89 pacientes ha tomado tratamiento por más

de 6 meses. La asociación entre hipotiroidismo (por grado o según el control de tratamiento) con tiempo de tratamiento no es significativa ($P = 0,878$).

Tabla 13

Tiempo de tratamiento

TIEMPO DE TRATAMIENTO		
CATEGORÍAS	F.ABSOLUTA	% (n=89)
<6 MESES	5	5,61
>6 MESES	84	94,38
TOTAL	89	100,00

Elaboración: autora.

En este mismo grupo (pacientes con tratamiento) se valoró la adherencia o regularidad del tratamiento, para lo cual se usó el test de Morisky, según el cual 66 de los 89 pacientes (74,15%) no tienen una buena adherencia o regularidad de tratamiento. La asociación entre hipotiroidismo (por grado o según el control de tratamiento) con adherencia al tratamiento es significativa ($P = 0,003$).

Tabla 14

Adherencia al tratamiento

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO		
CATEGORÍAS	F.ABSOLUTA	% (n=89)
SI	23	25,84
NO	66	74,15
TOTAL	178	100,00

Elaboración: autora.

DETERIORO COGNITIVO

En lo que se refiere al deterioro cognitivo, detectado con el test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (TABLA 15), dividido en 3 categorías: negativo para deterioro cognitivo (>27 puntos), probable (24-26 puntos) y positivo para deterioro cognitivo (<24 puntos), En la población estudiada se encontró una prevalencia de 76,97% (n=137) de deterioro cognitivo, y 15,17% (n=27) de casos probables. Se encontró una proporción similar entre pacientes con y sin tratamiento.

Tabla 15

Prevalencia de deterioro cognitivo en los pacientes acorde a MoCA test.

PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO ACORDE A MOCA						
CATEGORÍAS	GENERAL		CON TRATAMIENTO		SIN TRATAMIENTO	
	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)	F.ABSOLUTA	% (n=178)
NEGATIVO	14	7,87	9	5,06	5	2,81
PROBABLE	27	15,17	12	6,74	15	8,43
PRESENTE	137	76,97	68	38,20	69	38,76
TOTAL	178	100,00	89	50,00	89	50,00

Elaboración: autora.

RESULTADOS BIVARIADOS: MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y SIGNIFICANCIA

USO DE TRATAMIENTO Y DETERIORO COGNITIVO

Con el fin de estimar el riesgo y asociación entre estas variables con el Odds Ratio, se agruparon los pacientes de deterioro cognitivo en dos categorías “Negativo + probable” y “Positivo” para deterioro cognitivo. Se observa que los pacientes positivos para deterioro cognitivo que no usan tratamiento son 69 (50,4%) y lo que si usan tratamiento son 68 (49,6%) (TABLA 16). Al realizar el Odds ratio de dichos datos se evidencia para uso de tratamiento un valor de 0,939 (IC 0,467-1,886) y para deterioro cognitivo OR: 1,015 (IC 0,864-1,192), por lo cual se deduce que acorde al uso de tratamiento no hay riesgo de presentar deterioro cognitivo.

Al realizar el test de Chi cuadrado de Pearson se obtiene un valor de 0,32 para un grado de libertad de 1 (valor de referencia: 3,84 IC 95%) (valor $p=0,859$) y test de Fisher $p=1$. Por lo cual se acepta la hipótesis nula y no hay una asociación significativa entre dichas variables. Al realizar el test de Chi cuadrado de Pearson con la variable “deterioro cognitivo” dividida en 3 categorías (negativo, probable y positivo) (TABLA 17), se obtiene un valor de 1,483 con un grado de libertad 2 (valor de referencia 5,99 IC 95%) (valor $p=0,476$), llegando por tanto a la misma conclusión.

Tabla 16

Uso de tratamiento y deterioro cognitivo (2 categorías)

Tabla cruzada USO.TRATAMIENTO*DETERIORO.COGNITIVO.2CATEGORIAS

			DETERIORO.COGNITIVO.2CAT		
			NEGATIVO+PROBABLE	POSITIVO	Total
USO.TRATAMIENTO	No	Recuento	20	69	89
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO.2CAT	48,8%	50,4%	50,0%
	Sí	Recuento	21	68	89
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO.2CAT	51,2%	49,6%	50,0%
Total		Recuento	41	137	178
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO.2CAT	100,0%	100,0%	100,0%

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

Tabla 17: Uso de tratamiento y deterioro cognitivo (3 categorías)

Tabla cruzada USO.TRATAMIENTO*DETERIORO.COGNITIVO

			DETERIORO.COGNITIVO			
			NEGATIVO	PROBABLE	SI	Total
USO.TRATAMIENTO	No	Recuento	5	15	69	89
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	35,7%	55,6%	50,4%	50,0%
	Sí	Recuento	9	12	68	89
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	64,3%	44,4%	49,6%	50,0%
Total		Recuento	14	27	137	178
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

HIPOTIROIDISMO CONTROLADO Y NO CONTROLADO/ CLÍNICO Y SUBCLÍNICO Y DETERIORO COGNITIVO

Como en el caso anterior se agruparon los pacientes con hipotiroidismo en 2 categorías “Subclínico” y “Clínico” con el fin de calcular el Odds ratio. Se observa en la tabla 18 que 122 pacientes con deterioro cognitivo 89,1% de 137 pertenecen al grupo de hipotiroidismo subclínico y mientras 15 pacientes el grupo de hipotiroidismo clínico. El valor de Odds ratio obtenido para grado de hipotiroidismo y deterioro cognitivo fue OR 0,782 (IC 0,715-0,855) y para control de tratamiento y deterioro cognitivo fue de 0,746 (IC 0,551-1,010), por lo cual no indica una asociación de riesgo, sino de protección entre grado y control de hipotiroidismo con deterioro cognitivo (OR <1).

Al comparar hipotiroidismo CONTROLADO Y NO CONTROLADO con deterioro cognitivo, el test de Chi cuadrado de Pearson sugiere un valor de 5,859 para 1 grado de libertad (valor referencia 3,84 IC 95%) (Valor $p=0,016$) y el test de Fisher da un valor p de 0,018, por lo cual se rechaza la hipótesis nula, habiendo asociación significativa. De igual forma el valor Tau-c es de 0,114 ($p=0,03$) indicando que hay una asociación positiva (el control de hipotiroidismo se relaciona de manera directa al deterioro cognitivo), de baja intensidad, estadísticamente significativa entre estas variables.

Tabla 18

Hipotiroidismo controlado y no controlado y deterioro cognitivo (2 categorías)

Tabla cruzada HIPOTIROIDISMO*DETERIORO.COGNITIVO.2CAT

			DETERIORO.COGNITIVO		
			NEGATIVO		
			+PROBABLE	POSITIVO	Total
HIPOTIROIDISMO	CONTROLADO	Recuento	12	18	30
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO.2CAT	29,3%	13,1%	16,9%
NO	CONTROLADO	Recuento	29	119	148
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO.2CAT	70,7%	86,9%	83,1%
Total	Recuento		41	137	178
	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO.2CAT		100,0%	100,0%	100,0%

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

En la asociación entre hipotiroidismo CLÍNICO Y SUBCLÍNICO con deterioro cognitivo (TABLA 19), el test de Chi cuadrado de Pearson sugiere un valor de 4,068 para 1 grado de libertad (valor referencia 3,84 IC 95%) (Valor $p=0,04$) y el test de Fisher da un valor p de 0,043, por lo cual se rechaza la hipótesis nula, habiendo asociación significativa. Cuando utilizamos el test Tau c de Kendall el valor es de 0,79 ($p=0,000$) indicando que hay una asociación positiva (el grado de hipotiroidismo se relaciona de manera directa al deterioro cognitivo), asociación de alta intensidad y estadísticamente significativa entre estas variables.

Al usar 3 categorías de cada variable (TABLA 20), el valor de Chi cuadrado es 10,116 para 4 grados de libertad (valor referencia 9,488 IC 95%) ($p=0,03$) y valor Tau-c de 0,130 ($p=0,002$) correspondiéndose a dicha asociación significativa entre el grado (clínico/subclínico) y deterioro cognitivo.

Tabla 19

Hipotiroidismo clínico y subclínico (2 categorías) y deterioro cognitivo (2 categorías)

Tabla cruzada HIPOTIROIDISMO*DETERIORO COGNITIVO 2 CATEGORIAS

		DETERIORO COGNITIVO			
		NEGATIVO		Total	
		+PROBABLE	POSITIVO		
HIPOTIROIDISMO	SUBCLINICO	Recuento	29	104	133
		% dentro de DET. COGNITIVO	100,0%	87,4%	89,9%
	CLINICO	Recuento	0	15	15
		% dentro de DET. COGNITIVO	0,0%	12,6%	10,1%
Total		Recuento	29	119	148
		% dentro de DET. COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

Tabla 20

Hipotiroidismo y deterioro cognitivo (3 categorías)

Tabla cruzada HIPOTIROIDISMO*DETERIORO.COGNITIVO

		DETERIORO.COGNITIVO			Total	
		NEGATIVO	PROBABLE	SI		
HIPOTIROIDISMO	CONTROLADO	Recuento	5	7	18	30
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	35,7%	25,9%	13,1%	16,9%
	SUBCLINICO	Recuento	9	20	104	133
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	64,3%	74,1%	75,9%	74,7%
	CLINICO	Recuento	0	0	15	15
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	0,0%	10,9%	8,4%
Total		Recuento	14	27	137	178
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

NIVEL DE TSH Y DETERIORO COGNITIVO

Al analizar el nivel de TSH y deterioro cognitivo (TABLA 21), se observa que la mayoría de los pacientes con deterioro cognitivo positivo (N=104, 75,9%) se corresponden con los de TSH entre 4,2 y 9,9 mUI/L y en este grupo, los pacientes con TSH entre 5,1 y 9,9 mUI/L son 76 (55,5%). El test Chi cuadrado de Pearson, da un valor de 11,068 para 4 grados de libertad (valor referencia 9,488 IC 95%) (p=0,026) por lo cual se rechaza la hipótesis nula (existe asociación) estadísticamente significativa. El valor Tau-c es de 0,137 (p=0,001), mostrando una asociación positiva de baja intensidad estadísticamente significativa entre ambas variables.

Tabla 21

Valor de TSH y deterioro cognitivo

Tabla cruzada VALOR.DE.TSH*DETERIORO.COGNITIVO

			DETERIORO.COGNITIVO			
			NEGATIVO	PROBABLE	SI	Total
VALOR. DE.TSH	<4,2	Recuento	5	7	17	29
		% dentro de	35,7%	25,9%	12,4%	16,3%
DETERIORO.COGNITIVO						
	4,2-9,99	Recuento	9	20	104	133
		% dentro de	64,3%	74,1%	75,9%	74,7%
DETERIORO.COGNITIVO						
	> 4,2-5 mUI/L	Recuento	4	2	28	34
		%	28,6%	7,4%	20,4%	19,1%
	> 5,1-9,99 mUI/L	Recuento	5	18	76	96
		%	35,7%	66,7%	55,5%	53,9%
>10		Recuento	0	0	16	16
		% dentro de	0,0%	0,0%	11,7%	9,0%
	DETERIORO.COGNITIVO					
Total		Recuento	14	27	137	178
		% dentro de	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	DETERIORO.COGNITIVO					

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

RESULTADOS ACORDE A LOS GRUPOS DE ESTUDIO (CON Y SIN TRATAMIENTO): MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y SIGNIFICANCIA

HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y EDAD

Al analizar la presencia de deterioro cognitivo por edades en los dos grupos de pacientes con hipotiroidismo (con y sin tratamiento) (TABLA 22), se evidencia descriptivamente que el deterioro cognitivo es más prevalente en pacientes de mayor edad (61-70 años) en ambos grupos, sin tratamiento $n=25$ (36,2%) y con tratamiento $n=46$ (67,6%). La prueba de Chi cuadrado sugiere que en los pacientes sin tratamiento (valor $X^2=39,905$ con 8 grados de libertad, valor de referencia= 15,507 IC 95%) existe asociación entre edad y deterioro cognitivo, estadísticamente significativa ($p=0,000$), por lo cual se rechaza la hipótesis nula, ya que aparentemente a mayor edad, hay más prevalencia de deterioro cognitivo. Sin embargo en los pacientes con tratamiento, el valor de Chi es 5,698 (con 8 grados de libertad, valor de referencia= 15,507 IC 95%) lo que revela que no hay asociación de las variables en este grupo, aunque el valor no es estadísticamente significativo ($p=0,681$). El grupo total revela que hay asociación significativa entre dichas variables ($X^2=21,096$, $p=0,007$).

Tabla 22

Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y edad

Tabla cruzada EDAD*DETERIORO.COGNITIVO*USO.TRATAMIENTO

USO.TRATAMIENTO		DETERIORO.COGNITIVO			Total		
		NEGATIVO	PROBABLE	SI			
No	EDAD 20-30 AÑOS	Recuento	3	1	1	5	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	60,0%	6,7%	1,4%	5,6%	
	31-40 AÑOS	Recuento	0	1	7	8	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	6,7%	10,1%	9,0%	
	41-50 AÑOS	Recuento	0	8	14	22	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	53,3%	20,3%	24,7%	
	51-60 AÑOS	Recuento	0	2	22	24	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	13,3%	31,9%	27,0%	
	61-70 AÑOS	Recuento	2	3	25	30	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	40,0%	20,0%	36,2%	33,7%	
	Total		Recuento	5	15	69	89
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Sí	EDAD 20-30 AÑOS	Recuento	0	0	1	1	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	0,0%	1,5%	1,1%	
	31-40 AÑOS	Recuento	1	2	3	6	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	11,1%	16,7%	4,4%	6,7%	
	41-50 AÑOS	Recuento	2	0	7	9	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	22,2%	0,0%	10,3%	10,1%	
	51-60 AÑOS	Recuento	1	2	11	14	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	11,1%	16,7%	16,2%	15,7%	
	61-70 AÑOS	Recuento	5	8	46	59	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	55,6%	66,7%	67,6%	66,3%	
	Total		Recuento	9	12	68	89
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	14	27	137	178	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y GÉNERO

Al analizar la presencia de deterioro cognitivo por género en los dos grupos de pacientes con hipotiroidismo (con y sin tratamiento) (TABLA 23), se evidencia que el deterioro cognitivo es más prevalente en el género femenino en ambos grupos, sin tratamiento n=55 (79,7%) y con tratamiento n=58 (85,3%). La prueba de Chi cuadrado sugiere que en los pacientes sin tratamiento (valor $X^2=1,565$

con 2 grados de libertad, valor de referencia= 5,99 IC 95%) ($p=0,457$) no existe entre género y deterioro cognitivo. En los pacientes con tratamiento, el valor de Chi es 0,130 (con 2 grados de libertad, valor de referencia= 5,99 IC 95%) ($p=0,937$), obteniendo la misma conclusión. El análisis en grupo revela un valor de Chi cuadrado de 1,054, $p=0,591$, por lo cual se acepta la hipótesis nula de independencia entre estas variables, que no tienen asociación significativa entre ellas.

Tabla 23

Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y género

Tabla cruzada GENERO*DETERIORO.COGNITIVO*USO.TRATAMIENTO

USO.TRATAMIENTO			DETERIORO.COGNITIVO			Total	
			NEGATIVO	PROBABLE	SI		
No	GENERO MASCULINO	Recuento	0	2	14	16	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	13,3%	20,3%	18,0%	
	FEMENINO	Recuento	5	13	55	73	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	86,7%	79,7%	82,0%	
	Total	Recuento	5	15	69	89	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Sí	GENERO MASCULINO	Recuento	1	2	10	13
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	11,1%	16,7%	14,7%	14,6%
FEMENINO		Recuento	8	10	58	76	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	88,9%	83,3%	85,3%	85,4%	
Total		Recuento	9	12	68	89	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Total		Recuento	14	27	137	178	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y ESCOLARIDAD

Al analizar la presencia de deterioro cognitivo acorde a la escolaridad en los dos grupos de pacientes con hipotiroidismo (con y sin tratamiento), (TABLA 24) se evidencia que el deterioro cognitivo es más prevalente en el grupo de secundaria completa ($n=46$, 33,6%), sin tratamiento $n=21$ (30,4%) y con tratamiento $n=25$ (36,8%). Sin embargo de los pacientes de primaria, casi todos ellos tienen deterioro cognitivo positivo.

La prueba de Chi cuadrado sugiere que en los pacientes sin tratamiento (valor $X^2=16,554$ con 10 grados de libertad, valor de referencia= 18,307 IC 95%) ($p=0,085$) no existe asociación entre escolaridad y deterioro cognitivo. En los pacientes con tratamiento, el valor de Chi es 21,870 (con 10 grados de libertad, valor de referencia= 18,307 IC 95%) ($p=0,016$), demostrando en cambio que sí hay asociación estadísticamente significativa entre las variables en este grupo. El análisis del grupo total revela un valor de Chi cuadrado de 22,878, $p=0,011$, por lo cual se rechaza la hipótesis nula de independencia entre estas variables, ya que tienen asociación significativa entre ellas. El valor Tau-c (-0,136, $p=0,015$) sugiere que esta asociación es negativa (hay una relación inversa entre el nivel de escolaridad y la

presencia de deterioro cognitivo en ambos grupos de estudio), de baja intensidad pero estadísticamente significativa.

Tabla 24

Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y escolaridad

				DETERIORO.COGNITIVO				
USO.TRATAMIENTO				NEGATIVO	PROBABLE	SI	Total	
No	ESCOLARIDAD PRIMARIA	Recuento		0	3	9	12	
		COMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	20,0%	13,0%	13,5%	
	ESCOLARIDAD PRIMARIA INCOMPLETA	Recuento		0	0	9	9	
		INCOMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	0,0%	13,0%	10,1%	
	ESCOLARIDAD SECUNDARIA COMPLETA	Recuento		1	5	21	27	
		COMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	20,0%	33,3%	30,4%	30,3%	
	ESCOLARIDAD SECUNDARIA INCOMPLETA	Recuento		1	1	10	12	
		INCOMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	20,0%	6,7%	14,5%	13,5%	
	ESCOLARIDAD SUPERIOR COMPLETA	Recuento		3	3	19	25	
		COMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	60,0%	20,0%	27,5%	28,1%	
	ESCOLARIDAD SUPERIOR INCOMPLETA	Recuento		0	3	1	4	
		INCOMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	20,0%	1,4%	4,5%	
	Total		Recuento		5	15	69	89
				% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Sí	ESCOLARIDAD PRIMARIA COMPLETA	Recuento		0	3	7	10	
		COMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	25,0%	10,3%	11,2%	
	ESCOLARIDAD PRIMARIA INCOMPLETA	Recuento		0	1	9	10	
		INCOMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	8,3%	13,2%	11,2%	
	ESCOLARIDAD SECUNDARIA COMPLETA	Recuento		2	2	25	29	
		COMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	22,2%	16,7%	36,8%	32,6%	
	ESCOLARIDAD SECUNDARIA INCOMPLETA	Recuento		0	0	12	12	
		INCOMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	0,0%	17,6%	13,5%	
	ESCOLARIDAD SUPERIOR COMPLETA	Recuento		6	6	11	23	
		COMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	66,7%	50,0%	16,2%	25,8%	
	ESCOLARIDAD SUPERIOR INCOMPLETA	Recuento		1	0	4	5	
		INCOMPLETA	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	11,1%	0,0%	5,9%	5,6%	
	Total		Recuento		9	12	68	89
				% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento		14	27	137	178	
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Al analizar esta relación, en el grupo sin tratamiento hay mayor presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con sobrepeso (n=52, 58,4%) mientras que en el grupo con tratamiento en los pacientes con obesidad (n=38, 42,7%) (TABLA 25). La prueba de Chi cuadrado sugiere que en los pacientes sin tratamiento (valor $\chi^2=7,773$, con 2 grados de libertad, valor referencia 5,99 IC 95%) ($p=0,021$) hay asociación significativa entre las variables, mientras que en el grupo con tratamiento (valor $\chi^2=1,133$, con 2 grados de libertad, valor referencia 5,99 IC 95%) ($p=0,56$) no existe asociación ni es significativa entre las variables. El análisis del grupo total revela un valor de Chi cuadrado de 5,379 $p=0,068$, por lo cual no hay asociación significativa entre las variables y se acepta la hipótesis nula. El valor Tau-c (0,136, $p=0,050$) sugiere que esta asociación es positiva (hay una relación directa entre el valor de índice de masa corporal y la presencia de deterioro cognitivo en ambos grupos), de baja intensidad y sin embargo no significativa.

Tabla 25

Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo e índice de masa corporal

Tabla cruzada I.MASA.CORPORAL*DETERIORO.COGNITIVO*USO.TRATAMIENTO

USO.TRATAMIENTO			DETERIORO.COGNITIVO					
			NEGATIVO	PROBABLE	SI	Total		
No	I.MASA.CORPORAL	NORMAL	Recuento	3	6	14	23	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	60,0%	40,0%	20,3%	25,8%		
	SOBREPESO	Recuento	2	9	41	52		
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	40,0%	60,0%	59,4%	58,4%		
	OBESIDAD	Recuento	0	0	14	14		
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	0,0%	20,3%	15,7%		
	Total		Recuento	5	15	69	89	
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Sí	I.MASA.CORPORAL	NORMAL	Recuento	3	2	10	15
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	33,3%	16,7%	14,7%	16,9%	
SOBREPESO		Recuento	2	5	29	36		
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	22,2%	41,7%	42,6%	40,4%		
OBESIDAD		Recuento	4	5	29	38		
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	44,4%	41,7%	42,6%	42,7%		
Total		Recuento	9	12	68	89		
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
Total		Recuento	14	27	137	178		
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS.

HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y TIEMPO DE TRATAMIENTO

Al analizar la presencia de deterioro cognitivo acorde al uso de tratamiento en los dos grupos de pacientes con hipotiroidismo (con y sin tratamiento), (TABLA 26) se evidencia que del total de pacientes con tratamiento 84 tienen tratamiento por más de 6 meses (94,38%) y solo 5 por menos de 6 meses (5,62%). Hay muy pocos pacientes con tratamiento de menos de 6 meses de los cuales todos presentan deterioro cognitivo probable o positivo (2 presentan probable y 3 positivo).

La prueba de Chi cuadrado sugiere que en los pacientes con tratamiento, el valor de Chi es 3,485 (con 2 grados de libertad, valor de referencia= 5,99 IC 95%) ($p=0,175$) ($\tau < 0,028$ $p=0,53$), llegando a la conclusión de que las variables no tienen asociación significativa.

Tabla 26

Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y tiempo de tratamiento

Tabla cruzada TIEMPO.DE.TRATAMIENTO*DETERIORO.COGNITIVO*USO.TRATAMIENTO

USO.TRATAMIENTO				DETERIORO.COGNITIVO			
				NEGATIVO	PROBABLE	SI	Total
Sí	TIEMPO.DE. TRATAMIENTO	MENOS 6 MESES	Recuento	0	2	3	5
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	16,7%	4,4%	5,6%
	MAS 6 MESES	Recuento	9	10	65	84	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	83,3%	95,6%	94,4%	
Total		Recuento	9	12	68	89	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS

HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO Y REGULARIDAD O ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Al analizar la presencia de deterioro cognitivo acorde a la adherencia al tratamiento en los dos grupos de pacientes con hipotiroidismo (con y sin tratamiento), (TABLA 27) se evidencia que del total de pacientes con tratamiento 66 tienen mala adherencia al tratamiento (74,16%) y 23 tienen buen adherencia (25,84%). Dentro de los pacientes con tratamiento, la mayor prevalencia de deterioro cognitivo se encuentra en los pacientes con mala adherencia al tratamiento ($n=50$, 73,5%).

La prueba de Chi cuadrado sugiere que en los pacientes con tratamiento, el valor de Chi es 3,559 (con 2 grados de libertad, valor de referencia= 5,99 IC 95%) ($p=0,169$), llegando a la conclusión de que no hay asociación significativa entre el uso de tratamiento, adherencia al mismo y deterioro cognitivo y se acepta la hipótesis nula.

Tabla 27

Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y adherencia al tratamiento

Tabla cruzada ADHERENCIA.TRATAMIENTO*DETERIORO.COGNITIVO*USO.TRATAMIENTO

USO.TRATAMIENTO			DETERIORO.COGNITIVO				
			NEGATIVO	PROBABLE	SI	Total	
Sí	ADHERENCIA. TRATAMIENTO	SI	Recuento	4	1	18	23
			% dentro de	44,4%	8,3%	26,5%	25,8%
	DETERIORO.COGNITIVO						
		NO	Recuento	5	11	50	66
			% dentro de	55,6%	91,7%	73,5%	74,2%
	DETERIORO.COGNITIVO						
Total			Recuento	9	12	68	89
			% dentro de	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
DETERIORO.COGNITIVO							

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS

HIPOTIROIDISMO ACORDE A USO DE TRATAMIENTO, DETERIORO COGNITIVO, GRADO DE HIPOTIROIDISMO (SUBCLÍNICO/CLÍNICO) Y CONTROL DEL MISMO

Al analizar la presencia de deterioro cognitivo según el grado de hipotiroidismo en los dos grupos de pacientes con hipotiroidismo (con y sin tratamiento), (TABLA 28) se evidencia que la mayoría de pacientes con deterioro cognitivo se agrupan en el grado de hipotiroidismo subclínico (sin tratamiento $n=61$, 88,4% y con tratamiento= 43 , 63,2%) evidenciando más casos en el grupo subclínico no tratado. En ambos grupos, todos aquellos pacientes con hipotiroidismo clínico son casos de deterioro cognitivo positivo.

La prueba de Chi cuadrado sugiere que en los pacientes sin tratamiento, el valor de Chi es 2,548 (con 2 grados de libertad, valor de referencia= 5,99 IC 95%) ($p=0,280$) y en el grupo con tratamiento el valor de Chi es 1,430 (con 2 grados de libertad, valor de referencia= 5,99 IC 95%) ($p=0,489$) llegando a la conclusión de que en ambos casos las variables no tienen asociación significativa. El total revela un valor de Chi cuadrado de 4,068 $p=0,131$, por lo cual las variables no presentan asociación estadísticamente significativa entre tomar o no tratamiento, el grado de hipotiroidismo y deterioro cognitivo, y se acepta la hipótesis nula. El valor Tau-c (0,079, $p=0,000$) muestra una asociación positiva (el grado de hipotiroidismo se relaciona de forma directa con la presencia de deterioro cognitivo), de baja intensidad y estadísticamente significativa.

Al analizar el uso de tratamiento y deterioro cognitivo con hipotiroidismo controlado versus no controlado se obtiene un valor Chi de 6,489 (con 2 grados de libertad, valor de referencia= 5,99 IC 95%) $p=0,039$ por lo que se concluye que si hay asociación entre el control del hipotiroidismo (usando tratamiento) con el deterioro cognitivo. (TABLA 29)

Tabla 28: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y grado de hipotiroidismo

Tabla cruzada HIPOTIROIDISMO*DETERIORO.COGNITIVO*USO.TRATAMIENTO

USO.TRATAMIENTO			DETERIORO.COGNITIVO				
			NEGATIVO	PROBABLE	SI	Total	
No	HIPOTIROIDISMO	SUBCLINICO	Recuento	5	15	61	81
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	88,4%	91,0%
	CLINICO	Recuento	0	0	8	8	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	0,0%	11,6%	9,0%	
	Total	Recuento	5	15	69	89	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Sí	HIPOTIROIDISMO	SUBCLINICO	Recuento	4	5	43	52
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	86,0%	88,1%
	CLINICO	Recuento	0	0	7	7	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	0,0%	0,0%	14,0%	11,9%	
	Total	Recuento	4	5	50	59	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Total			Recuento	9	20	119	148
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS

Tabla 29: Hipotiroidismo acorde a uso de tratamiento, deterioro cognitivo y control de hipotiroidismo

Tabla cruzada CONTROL HIPOTIROIDISMO*DETERIORO.COGNITIVO*USO.TRATAMIENTO

USO.TRATAMIENTO			DETERIORO.COGNITIVO				
			NEGATIVO	PROBABLE	SI	Total	
No	HIPOTIROIDISMO	NO	Recuento	5	15	69	89
		CONTROLADO	% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Total	Recuento	5	15	69	89	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Sí	HIPOTIROIDISMO	CONTROLADO	Recuento	5	7	18	30
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	55,6%	58,3%	26,5%	33,7%
	NO	CONTROLADO	Recuento	4	5	50	59
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	44,4%	41,7%	73,5%	66,3%
	Total	Recuento	9	12	68	89	
		% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
Total			Recuento	14	27	137	178
			% dentro de DETERIORO.COGNITIVO	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Elaboración: autora. Programa estadístico: SPSS

CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN

En el presente estudio un total de 178 pacientes fueron evaluados, 89 con tratamiento (Levotiroxina) y 89 sin tratamiento. Hubo más mujeres (83,71%) que hombres (16,29%) en ambos grupos, dato que se ajusta a lo reportado en la literatura, donde el hipotiroidismo alcanza valores del 16% en hombres mayores de 70 años y 20% en mujeres mayores de 60 años acorde a la OMS, y en el estudio de Framingham reporta una elevación de TSH de 5.9% de mujeres y 2.3% de hombres sobre los 60 años (Garber & Cobin, 2012). En el presente estudio la asociación entre hipotiroidismo y género no es significativa ($P=0,543$).

En cuanto al grupo etario de los pacientes, en el estudio actual, el grupo de edad más numeroso fue de 61 a 70 años (50%) predominantemente en pacientes con tratamiento (con tratamiento 66%, sin tratamiento 33% de 89 pacientes por grupo). La asociación entre hipotiroidismo y edad es significativa ($P < 0,005$). Esto coincide con la literatura, donde se indica que las edades más afectadas en las encuestas suelen ser en este grupo, quienes manejan un nivel de TSH más elevado y la edad media de diagnóstico es los 60 años, lo que en el caso de los pacientes sin tratamiento podría ser una explicación para la prevalencia en esta edad. (Biondi & Cooper, 2008; Garber & Cobin, 2012; Parle, Franklyn, Cross, Jones, & Sheppard, 1991; Rieben et al., 2016; Wémeau, 2002).

En cuanto a escolaridad la mayoría de pacientes del estudio tienen un nivel de instrucción correspondiente a secundaria completa (total 31,46%, con tratamiento 16,29%, sin tratamiento 15,17%), seguido de superior completa (26,97%, con tratamiento 12,92%, sin tratamiento 14,04%). La asociación entre hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento y escolaridad no es significativa ($P = 0,992$). Este nivel de escolaridad comparado con los datos de INEC, que reportan que en Ecuador “el grado de escolaridad de la población de 24 años y más disminuye a medida que la edad aumenta. La mayor escolaridad presenta el grupo de 24 a 34 años con 11.1 grados” (INEC, 2012), es decir el mayor grado de escolaridad es la secundaria completa, lo que coincide con lo hallado. Además INEC indica que en el caso del adulto mayor (>65 años) la educación máxima es básica de 5 años, es decir primaria incompleta. En el caso de la investigación, el rango máximo de edad fue hasta los 70 años, por lo cual es probable que por esa razón no se registre más población con dicho nivel de educación (primaria).

En el estado nutricional, la mayoría de pacientes de la investigación actual tienen sobrepeso, predominantemente en el grupo sin tratamiento (total 49,44%, con tratamiento 20,22%, sin tratamiento 29,21%), seguido de pacientes con obesidad ($n=52$, 29,21%) y peso normal (21,35%). La asociación entre hipotiroidismo acorde al uso de tratamiento e índice de masa corporal es significativa ($P = 0,003$). Al compararlo con los resultados de la encuesta ENSANUT en 2012 en el grupo de 50-59 años: sobrepeso 42,4% y obesidad 32,7% a nivel nacional y en Quito: sobrepeso 42,1% y obesidad 21% lo que es congruente con nuestros resultados. La relación entre hipotiroidismo y obesidad sería resultado de la disfunción de las hormonas tiroideas, que incrementan de la producción de energía a través del consumo de los nutrientes y degradación de los mismos (que en el hipotiroidismo se manifestaría como un aumento de las reservas y aumento de peso), pero también se ha visto que no tiene asociación importante con el aumento de peso (Brandan, Nora; Llanos, Isabel, 2015; Dumont et al., 2011; Gardner, 2011), y su acción sobre la leptina, grelina y adiponectina y nesfatina 1 siguen en discusión, aunque en algunos estudios se ha hallado que la nesfatina y adiponectina si están afectadas y asociadas al cambio de peso en el paciente con hipotiroidismo (Atici, Mogulkoc, Baltaci, & Menevse, 2017). En algunos estudios se halla asociación entre el hipotiroidismo e IMC (Juárez-Cedillo et al., 2017) ($P < 0,007$). Según el estudio entre hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular de (Lim, Ahn, Hong, & Suh, 2017) el hipotiroidismo subclínico está asociado significativamente con el índice de masa corporal ($p < 0,001$) y otros factores de riesgo como diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial o síndrome de ovario poliquístico (síndrome metabólico) que no han sido investigados en esta muestra. En la investigación realizada, hay más pacientes con peso normal en el grupo sin tratamiento que en el con tratamiento (26% vs. 17% de 89 pacientes por cada grupo), lo cual confirma la hipótesis de que la reposición de hormona tiroidea no recupera el peso normal del paciente.

HIPOTIROIDISMO. La prevalencia de hipotiroidismo en la investigación por grupos es la siguiente: hipotiroidismo subclínico 74,72% (sin tratamiento 45,51% y con tratamiento 29,21%), hipotiroidismo controlado 16,85% e hipotiroidismo clínico 8,43%. Estos valores se corresponden con los respectivos

niveles de TSH, con la única aclaración de que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen valores predominantemente sobre 5,1 mUI/L (55,62%) por lo cual se hallan en riesgo de paso a hipotiroidismo clínico. La asociación entre uso de tratamiento y grado de hipotiroidismo, así como con nivel de TSH es significativa ($P < 0,05$). Además se observó la distribución por edad siendo el porcentaje de TSH elevada en el grupo de 61 a 70 años de 5,1 a 9,9 mUI/L de 37,5% y de 10 a 20 mUI/L de 68,4% ($p=0,105$).

La prevalencia encontrada tiene relación con lo señalado en la literatura, donde se reporta que el hipotiroidismo subclínico es más prevalente que el clínico, por ejemplo, acorde a algunos estudios, el hipotiroidismo clínico tiene una prevalencia de 5% en países desarrollados y el subclínico de 4 a 10% (Y. Hu et al., 2016; Parle et al., 1991) y la encuesta NHANES III reporta una prevalencia de subclínico de 4.3% y clínico de 0.3% (Garber & Cobin, 2012). También se relaciona con el estudio de Framingham que reporta una elevación de TSH de 5.9% de mujeres y 2.3% de hombres luego de los 60 años. (Garber & Cobin, 2012).

Es llamativo el porcentaje bajo de pacientes con hipotiroidismo controlado (16,85%) contrario a la literatura, lo cual sugiere que se requieren ajustes en el manejo terapéutico de estos pacientes. En el estudio de (Marí et al., 2012) el control de tratamiento manifiesta que “un 9,7% de los pacientes se consideraron hipertratados, un 76,2% bien controlados y el 14,1% se consideraron como posiblemente infradosificados”. Esto se asemeja el estudio de Yavuz, et. al (2017) que indica que “de los sujetos hipotiroideos, el 44,8% tenían valores de TSH séricos fuera del rango de referencia (55,2% bien controlados). La TSH estaba por encima del rango en el 26,2% de la muestra y bajo el rango de referencia en 18,6% de los pacientes. La duración total del tratamiento con LT4 fue de $5,9 \pm 4,7$ años y los pacientes no conformes con el tratamiento (31,1%) presentaron mayores niveles de TSH ($6,9 \pm 16$ vs $3,8 \pm 0,9$ mIU / L, $P = 0,01$)” (Yavuz et al., 2017). Es importante considerar que en estos pacientes el riesgo de desarrollar un hipotiroidismo clínico es del 2,6% por año si la TSH sérica está elevada (Garber & Cobin, 2012; Pearce et al., 2013), razón por la cual es importante tomar en cuenta que la TSH se halla más elevada predominantemente en pacientes sin tratamiento, lo que requeriría intervención.

La asociación entre hipotiroidismo (por grado o según el control de tratamiento) con tiempo de tratamiento no es significativa ($P = 0,878$), pero en cambio al relacionar hipotiroidismo con adherencia al tratamiento se halla asociación significativa ($P = 0,003$), lo cual reporta que la adherencia al tratamiento es importante en el control del hipotiroidismo y por tanto su grado. Con lo que se concluye que estos factores del hipotiroidismo (sin tomar en cuenta el deterioro cognitivo) merecen atención en el paciente hipotiroideo en cuanto al manejo de tratamiento, y eso se corresponde con la literatura. (Garber & Cobin, 2012; Paladugu et al., 2015; Rieben et al., 2016)

DETERIORO COGNITIVO. En la población general, la prevalencia de deterioro cognitivo leve es del 3% al 22%, con una prevalencia entre los adultos de 70 años. (Rieben et al., 2016). Otros autores indican una prevalencia de 13- 20% o tan extensa como 0.1 a 42%. (Y. Hu et al., 2016; Kim et al., 2017). Acorde a la investigación realizada, la prevalencia de deterioro cognitivo positivo (o con resultados sensibles - MoCA sensibilidad 80.48% y especificidad de 81.19%- para deterioro cognitivo) (Issn et al., 2016; Sweet et al., 2011) en general fue de 76,97%, y de 15,17% de casos probables. Se encontró una proporción similar entre pacientes con tratamiento (38,20%) y sin tratamiento (38,76%). Estos resultados indican que se ha detectado una mayor proporción de casos en esta muestra frente a la prevalencia establecida en la población general, lo cual nos plantea la posibilidad de que el deterioro cognitivo tenga un mayor impacto en pacientes con hipotiroidismo. Habría que considerar varios factores asociados que se explican más adelante, pero solo considerando el hipotiroidismo, la literatura establece que el deterioro cognitivo en esta población, se expresa a través de un déficit en determinados dominios cognitivos, incluyendo atención, concentración, función perceptiva, lenguaje, función ejecutiva y velocidad psicomotora (Akintola et al., 2015), lo cual se evaluó a través del MoCA. Se realizó un cálculo de prevalencia de deterioro cognitivo con la conversión de los valores del MoCA al MMSE, obteniendo que se halla una prevalencia de deterioro cognitivo positivo de 15,73%, probable de 28,09% y negativo 56,18%. Sin embargo debido a que la literatura indica que el MoCA tiene mayor sensibilidad para deterioro cognitivo temprano y no es confiable la conversión debido a las diferencias entre subtipos de demencia, se usó para el análisis los resultados del MoCA test. (Bergeron et al., 2017)

El estudio ha demostrado que no existe una relación de riesgo entre el uso de tratamiento y tener deterioro cognitivo (OR: 1,015, IC 0,864-1,192), así como la ausencia de asociación estadísticamente significativa (2 categorías para deterioro cognitivo <SI/ PROBABLE +NO> $p=0,859$, 3 categorías $p=0,476$)

entre dichos factores. Estos resultados no concuerdan con algunos estudios que sugiere la literatura, en los que se indica que las pruebas de deterioro cognitivo después del tratamiento muestran una mejoría como es el estudio de (Paladugu et al., 2015) en el que se encontró mejora en las pruebas con potenciales evocados después del tratamiento en casos clínicos ($P < 0,001$) y subclínicos ($P < 0,009$). También en el estudio realizado en la India con pacientes de nuevo diagnóstico (sin tratamiento) comparados con casos y controles se encontró un aumento en las pruebas de deterioro cognitivo de los pacientes hipotiroideos clínicos comparados con los controles ($p < 0.05$) y con los subclínicos ($p < 0.01$). (Sharma, 2014). Algunos autores sugieren que después de tratamiento sólo mejora la memoria (Wémeau, 2002). Sin embargo es probable que la razón por la cual el resultado no muestra asociación significativa sea debido a que la mayoría de pacientes presentan hipotiroidismo subclínico, y acorde al metanálisis de (Rieben et al., 2016) se encuentra que en dos ensayos pequeños controlados con placebo ($n = 89$; $n = 94$), no se encontró evidencia de que el tratamiento con levotiroxina estuviera asociado con funciones cognitivas mejoradas en el paciente subclínico. Igualmente en el mismo estudio indicado anteriormente, que se realizó en India, los resultados de las pruebas de deterioro cognitivo no tuvieron mayor diferencia al comparar a los nuevos casos sin tratamiento de hipotiroidismo subclínico con los controles (Sharma, 2014). Estas investigaciones no se hacen mediante test cognitivos sino a través de otro tipo de pruebas, y las muestras son similares a la del estudio actual (89 para cada grupo).

Al relacionar el deterioro cognitivo con el tiempo de tratamiento del total de pacientes con tratamiento 84 tienen tratamiento por más de 6 meses (94,38%) y solo 5 por menos de 6 meses (5,62%). No se ha encontrado asociación significativa ($p=0,175$) (Tau-c = 0,28, $p=0,53$) entre las variables. Aparentemente sucede lo mismo con la relación deterioro cognitivo y adherencia al tratamiento en ambos grupos, donde no hay asociación ni es significativa ($p=0,169$), aunque en la tabla respectiva (Tabla 27) se observa que la mayoría de pacientes con deterioro cognitivo se agrupan en aquellos que tienen mala adherencia al tratamiento (73,5%). Sin embargo, estos pacientes representan la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento (74,16% de los 89 del total de pacientes versus buena adherencia 25,84%). Comparando esto con la bibliografía, estos datos discrepan, ya que se indica que el tiempo de tratamiento sugerido por los estudios para normalización de test de cognición se da tras 6 meses de reposición de tiroxina (Paladugu et al., 2015), como un tiempo promedio entre varios estudios donde se reporta una mejora de la función cognitiva en paciente clínico tras 3 meses con levotiroxina (Samuels, 2008) y otros en los que se manifiesta que se requieren 12 meses (Rieben et al., 2016). Analizando el conjunto esta falta de significancia en el estudio quizá sea dada por el corte de tiempo de tratamiento utilizado en esta muestra específica, ya que la mayoría pertenecen a > 6 meses de tratamiento. Así mismo se evidencia que la adherencia medida con el test de Morisky (sensibilidad=.81; especificidad=.44) no es significativa en relación con el deterioro cognitivo, sin embargo se considera que siendo “la falta de adherencia terapéutica un problema de salud pública de primera magnitud, con una prevalencia media del 50% en patologías crónicas y causalidad multifactorial” (Alonso, MA, 2006), se valore si para hipotiroidismo pueda estudiarse y validarse la adherencia en futuras investigaciones con otros test, debido a que este valora enfermedades crónicas en general, y quizá de ese modo pueda mejorar la sensibilidad de esta detección. Con este análisis y debido a toda la evidencia, se sugiere que se sigan las mismas pautas de tratamiento que se indican por ejemplo en las asociaciones americana y europea de la tiroides (Garber & Cobin, 2012; Pearce et al., 2013). Se ha demostrado con estudios como PREDIMED, FINGER Y PREDIVA que las intervenciones no farmacológicas mejoran el estado cognitivo del paciente (Crous-Bou, Minguillon, Gramunt, & Molinuevo, 2017).

HIPOTIROIDISMO Y DETERIORO COGNITIVO. Se encuentra que existe una relación entre grado de hipotiroidismo y deterioro cognitivo (OR 0,782 IC 0,715-0,855) y control de tratamiento y deterioro cognitivo (OR 0,746 IC 0,551-1,010) que parece ser más bien un factor de protección. La asociación entre deterioro cognitivo e hipotiroidismo controlado vs no controlado es directa y estadísticamente significativa aunque de baja intensidad ($p=0,016$) (Tau-c 0,11 $p=0,03$) mientras que la relación por grados (subclínico y clínico) con deterioro cognitivo tiene asociación significativa directa de alta intensidad ($p=0,04$, Tau-c 0,79 $p<0,05$). Esto además está acorde con la relación de TSH y deterioro cognitivo, donde se halla asociación significativa ($p=0,026$), que además es directa y de baja intensidad (Tau-c 0,137 $p=0,001$).

Por otro lado, al ver la relación de grado de hipotiroidismo (subclínico vs. clínico) y deterioro cognitivo con el uso de tratamiento, no hay asociación ni es significativa para los dos grupos ($p=0,131$, grupo sin tratamiento $p=0,280$, con tratamiento $p=0,489$), sin embargo la relación entre ellos parece ser directa

pero de baja intensidad, es decir a mayor grado de hipotiroidismo, mayor deterioro cognitivo para los dos grupos (con y sin tratamiento), y esto si resulta significativo en la muestra (Tau-c = 0,079, p=0,000). Al relacionar el uso de tratamiento y deterioro cognitivo con hipotiroidismo controlado versus no controlado se obtiene un valor p=0,039 por lo que se concluye que si hay asociación entre el control del hipotiroidismo (usando tratamiento) con el deterioro cognitivo. Los resultados en resumen indican que *si el hipotiroidismo controlado y de menor grado es un factor protector de deterioro cognitivo, y que existe asociación entre el control de hipotiroidismo (con el uso de tratamiento) y el tener o no deterioro cognitivo.*

La literatura demuestra que en el hipotiroidismo clínico el hipocampo es afectado por las hormonas tiroideas, lo que explica la asociación significativa entre hipotiroidismo clínico y deterioro cognitivo con pruebas como los potenciales evocados (P<0.001) (Paladugu et al., 2015). En varios estudios se halla esta relación, como en el de (Constant et al., 2005) se confirma tanto perturbaciones atencionales como ejecutivas en el hipotiroidismo, (Samuels, 2008) indica “disminución en la capacidad de recuperar información después de un breve o largo retraso en la tarea de memoria verbal, sin disminuciones en otras tareas”, (Beydoun, M. A., 2015) indica a través de tests de cognición una reducción en la memoria (P=0.006) y la habilidad viso-espacial y constructiva (p=0,004), y (Juárez-Cedillo et al., 2017) refiere que la asociación de disfunción tiroidea con deterioro cognitivo fue más evidente en hipotiroidismo clínico OR= 1.261 (1.185-1.343) que el subclínico. Hay otros estudios en los que en cambio no concuerdan con los resultados que se obtuvieron en la presente investigación. Por ejemplo en el de (Parsaik et al., 2014) “no hubo asociación significativa entre hipotiroidismo clínico o subclínico y deterioro cognitivo leve (odds ratio [OR], 0,99 [IC del 95%, 0,66-1,48] y 0,88 [0,38-2,03], respectivamente)”, y los de (Y. Hu et al., 2016; Ojala et al., 2016) donde tampoco se encontró asociación (p >0,05; p=0,92).

En cuanto al hipotiroidismo subclínico, la evidencia indica casi siempre que no hay asociación: se presentan resultados discrepantes para hipotiroidismo subclínico y deterioro cognitivo, uno mostrando un riesgo significativo de alteración cognitiva en pacientes menores de 75 años con un OR de 1,56 (IC del 95%: 1,07-2,27), y entre seis estudios que analizaron la relación entre hipotiroidismo subclínico y demencia (n 7401, 416 casos de demencia, seguimiento medio 64,6 meses), el riesgo relativo conjunto de demencia fue de 1,14 (IC del 95%: 0,84-1,55 , I² 0,0%, p para heterogeneidad 0,49) (Rieben et al., 2016). Sin embargo al comparar la declinación en el resultado de MMSE entre estos pacientes y eutiroideos no se encontró asociación significativa (p para la heterogeneidad 0,2). Una revisión sistemática comparó 15 estudios cross- sectional y prospectivos con el 92,5% de pacientes subclínicos, y “12 estudios indicaron una falta de asociación significativa entre el hipotiroidismo subclínico y el deterioro cognitivo en los ancianos” (Akintola et al., 2015). También en el estudio de (Aubert et al., 2017) usando el test 3MS, no se encontró asociación significativa de deterioro cognitivo en aquellos con TSH ligeramente disminuida (HR 0,79, IC del 95% = 0,45; 1,38) o con hipotiroidismo subclínico (HR 0,91, IC del 95% = 0,70; 1,19) y en el estudio de Stott, et. al (2017) se encuentra que el tratamiento con levotiroxina del hipotiroidismo subclínico no produce cambios significativos (Peeters, 2017; Stott et al., 2017). Esto concuerda con lo hallado (el tratamiento en relación al grado de hipotiroidismo no se asocian como factores para deterioro cognitivo).

Comparando con los niveles de TSH, lo investigado indica que a más altos niveles de TSH hay alteraciones cognitivas (p<0,05) (Beydoun, M. A., 2015), o el estudio prospectivo de Rotterdam indica que niveles de TSH aumentados tienen casi 3 veces más riesgo de demencia (RR: 3,5, 95% IC: 1.2-10) y de Alzheimer (RR: 3.5. 95% CI: 1.1-11.5) ajustado por edad y sexo. (Kalmijn et al., 2000). Por el contrario estudios como el de (Ojala et al., 2016) para individuos de 75 años o más, no encuentran asociación significativa entre las concentraciones de TSH (para Alzheimer); tampoco en el estudio de Nuevo México (edad media, 74,1 años) en que no hubo diferencia entre síntomas autoinformados, pruebas cognitivas o depresión entre sujetos con TSH sérica elevada (de 4,7 a 10 mUI / litro) y aquellos con concentración normal de TSH (Biondi & Cooper, 2008), y además en el de (Formiga, Ferrer, Padros, & Contra, 2014) donde no se reporta asociación entre TSH y deterioro cognitivo, diferencias que se contrastan con el estudio presente donde la edad de la muestra no pasaba de los 70 años. Varios estudios han informado de que tanto los niveles de TSH más altos y más bajos dentro del intervalo de referencia están asociados con un mal desempeño cognitivo en ausencia de enfermedad tiroidea clínica. (Y. Hu et al., 2016). Nuevamente habría que considerar más factores para valorar esta asociación, porque “los niveles de TSH pueden verse afectados por múltiples factores, como la edad, el sexo, el

tabaquismo, el índice de masa corporal (IMC)” (Lim et al., 2017). Además es importante pensar en el tiempo de diagnóstico, ya que un corto tiempo de cambio de TSH podría no significar un daño en el tejido cerebral. (Wijsman et al., 2013)

Las razones por las que los estudios de la bibliografía podrían no haber hallado asociación en el grupo subclínico vs clínico pueden ser varias. El análisis ha llegado a considerar que debido a una correcta suplementación de yodo en los alimentos en las zonas endémicas (por ejemplo en Ecuador, la sal, con reporte de suplementación exitosa en el 2013), estos estudios podrían no resultar con la relación esperada entre hipotiroidismo y deterioro cognitivo. (Moncayo & Ortner, 2015). En general, es posible que la falta de asociación de estas variables CON EL TRATAMIENTO en el presente estudio se pueda deber a la gran cantidad de población subclínica, misma que cuenta con evidencia controversial. Además está bien establecido que los participantes con hipotiroidismo subclínico pueden volver al eutiroidismo en poco tiempo. (Wijsman et al., 2013). Pero hay que tomar en cuenta que las relaciones halladas con el test Tau-c de Kendall, aun de baja intensidad deben ser tomadas en cuenta ya que aplicar medidas en ellos como es el tratamiento evita la progresión del grado y a su vez, el deterioro cognitivo.

FACTORES DE RIESGO. Acorde al estudio, se ha encontrado asociación significativa final ($p=0,007$) entre el uso de tratamiento, edad y tener deterioro cognitivo. Al analizar por grupos se halla asociación significativa de estos factores en el grupo sin tratamiento ($p=0,000$), pero no en el grupo con tratamiento ($p=0,681$). Esta relación además es evidenciable en la distribución de los pacientes, que se agrupan de modo que a mayor edad, mayor prevalencia de deterioro cognitivo. En la asociación uso de tratamiento, género y deterioro cognitivo, no se halló una asociación y no es significativa final ($p=0,591$, grupo sin tratamiento $p=0,457$, con tratamiento $p=0,937$), probablemente por la diferencia en la distribución de hombres y mujeres (siendo el último grupo el predominante).

Al comparar los hallazgos sobre la edad con la literatura, los resultados coinciden con lo encontrado. Se considera que la edad, ya que a mayor edad hay más presencia de deterioro cognitivo, el género, siendo mayor en mujeres a una edad más temprana que en los hombres, y el estado nutricional (Beydoun, M. A., 2015; Kim et al., 2017). “Los datos disponibles sugieren una compleja relación entre la insuficiencia tiroidea leve y el proceso de envejecimiento, así como el desarrollo y la progresión de varias enfermedades cardiovasculares y neurológicas”. (G Pasqualetti, Caraccio, Dell’Agnello, & Monzani, 2016). Un metanálisis mostró una relación entre hipotiroidismo subclínico y el deterioro cognitivo sólo en individuos menores de 75 años de edad y aquellos con mayores concentraciones de TSH (OR 1,81, IC del 95%: 1,43-2,28, $P < 0,01$, $I^2 = 35\%$) (Giuseppe Pasqualetti, Pagano, Rengo, Ferrara, & Monzani, 2015), datos opuestos a lo encontrado en el estudio de (Wijsman et al., 2013) donde no se halló asociación entre hipotiroidismo con rendimiento cognitivo alterado en comparación con los participantes eutiroides en las pruebas cognitivas individuales con la edad. Acorde al género, se conoce que las demencias son diagnosticadas de forma más temprana en mujeres (mujeres 11,6% frente a 6,9% en hombres) (C. Hu et al., 2017; Y. Hu et al., 2016; McHorney, 2009; Ojala et al., 2016; Parle et al., 1991), aunque esto no demuestra asociación en el estudio actual, probablemente por la distribución de la muestra.

En la relación entre uso de tratamiento, escolaridad y deterioro cognitivo, se ha encontrado que hay asociación entre dichas variables y es significativa ($p=0,011$), siendo una relación inversa y significativa (Tau-c=-0,136, $p=0,015$), es decir, a mayor grado de escolaridad, menor deterioro cognitivo en ambos grupos de estudio. Esto se corresponde con los datos encontrados en los que la asociación de escolaridad, hipotiroidismo y deterioro cognitivo es significativa ($p<0,001$) (Li et al., 2017), por lo tanto se confirman los resultados en el estudio.

Los resultados en la relación uso de tratamiento, índice de masa corporal y deterioro cognitivo, demuestran que en los pacientes sin tratamiento ($p=0,021$) hay asociación significativa entre las variables, mientras que en el grupo con tratamiento ($p=0,56$) no existe asociación. El análisis del grupo total revela un valor $p=0,068$ indicando la falta de asociación, con la tendencia a una relación directa entre ellos pero no significativa (Tau-c = 0,105, $p=0,051$). Llama la atención que en el grupo sin tratamiento hay mayor presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con sobrepeso ($n=52$, 58,4%) mientras que en el grupo con tratamiento en los pacientes con obesidad ($n=38$, 42,7%). Esto se corresponde con la literatura donde no se encuentra asociación con el IMC ($P=0,39$). (Aubert et al.,

2017). Otros estudios encuentran asociación con niveles de IMC más bajos. (Masley et al., 2017), contrario a lo que sugiere (Kim et al., 2017) que considera que son factores asociados directamente.

El estudio tiene algunas limitaciones, como por ejemplo la muestra, que se calcula a partir de un universo finito y pese a ser significativa es pequeña. Además no se han valorado algunos otros factores intervinientes como son los que corresponden al síndrome metabólico, o a los trastornos del estado de ánimo. También es importante considerar que no hay muchos estudios regionales con los que pueda compararse los resultados obtenidos, y en general los resultados de los estudios que se han realizado siempre son controversiales. Hay algunas razones para explicar el por qué no se halló asociación entre algunas variables que sí tenían asociación según la literatura. Por ejemplo el hecho de una gran población con hipotiroidismo subclínico (retorno a niveles eutiroideos con el tiempo), o el tiempo de presencia de la enfermedad que puede no ser suficiente para significar un daño cerebral. Así mismo la capacidad de los test de deterioro cognitivo para detectar los casos.

Por tanto, se sugiere que este estudio sea realizado en una muestra más grande y en más tiempo, tomando en cuenta algunos otros factores como los mencionados, así como para el estudio de adherencia, un test validado para el hipotiroidismo, o en cuanto al tiempo de tratamiento usar cortes de tiempo más largo, con lo cual mejoraría mucho la sensibilidad. Además se recomienda seguir para el manejo de hipotiroidismo las pautas dadas por las asociaciones americana y europea de la tiroides, sin tratar indiscriminadamente a los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Acorde a los resultados, es importante hacer un test de screening de deterioro cognitivo (que se relaciona con grado y control de hipotiroidismo) en los pacientes con hipotiroidismo, aparentemente desde la edad de mayor prevalencia de deterioro e hipotiroidismo (según el estudio desde los 51 años) y habría que corroborarlo con futuros estudios. También es menester tomar en cuenta las medidas preventivas de deterioro cognitivo tomando en cuenta la alta prevalencia encontrada. Así mismo, las intervenciones sobre los factores de riesgo modificables. Es mejor realizar intervenciones tempranas de bajo presupuesto, las que se sugieren son programas de entrenamiento de la memoria con mnemotecnias, técnicas de relajación, actividad física, una correcta alimentación rica en antioxidantes y omega 3 (dieta mediterránea), mantener relaciones sociales (Olivera Pueyo & Palegrín-Valero, 2015), así como el control de factores de riesgo cardiovasculares, que no solo se ven envueltos en el deterioro cognitivo, sino en el hipotiroidismo como tal (Lim et al., 2017). “La intervención temprana puede hacer más lento el proceso de deterioro cognitivo” (Carretero, 2003).

En conclusión, según el presente estudio, el uso de tratamiento por sí solo no se relaciona con el deterioro cognitivo, pero el uso de tratamiento sí se asocia con el nivel de TSH, grado y control de hipotiroidismo, edad e índice de masa corporal. La adherencia al tratamiento mejora el control y grado del hipotiroidismo. Además el hipotiroidismo controlado (por tanto un menor grado de hipotiroidismo) es un factor protector de deterioro cognitivo (asociado significativamente). La relación del uso de tratamiento para el control de hipotiroidismo y deterioro cognitivo es significativa, no así con el grado de hipotiroidismo. También la edad y escolaridad, se asocian con el deterioro cognitivo. Algunos factores como adherencia y tiempo de tratamiento e índice de masa corporal, tienen una relación con el deterioro cognitivo pero con muy baja fuerza de asociación o no significativa. Con los resultados, se recomienda el manejo adecuado de tratamiento en estos pacientes y contrastar lo encontrado con estudios ulteriores sobre el tema.

CAPÍTULO VIII: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- ✓ El presente estudio permitió concluir que hay más mujeres (83,71%) que hombres (16,29%) con hipotiroidismo y de predominio del grupo etario de 61 a 70 años (50%) lo que se ajusta a la literatura. Se encontró asociación significativa ($p < 0,005$) entre hipotiroidismo y edad, y entre el uso de tratamiento, edad y tener deterioro cognitivo ($p = 0,007$, sin tratamiento $p = 0,00$ con tratamiento $p = 0,681$) pero no se halló una asociación significativa entre hipotiroidismo y género ($p = 0,54$) ni entre deterioro cognitivo y género ($p = 0,591$, grupo sin tratamiento $p = 0,457$, con tratamiento $p = 0,937$), probablemente por la diferencia en la distribución de hombres y mujeres (siendo el último grupo el predominante).
- ✓ La mayoría de participantes cumplían una escolaridad de secundaria completa (total 31,46%, con tratamiento 16,29%, sin tratamiento 15,17%) que se corresponde con los datos generales de la población ecuatoriana. En la relación entre uso de tratamiento, escolaridad y deterioro cognitivo, se ha encontrado asociación significativa ($p = 0,01$) con una relación que indica que a mayor grado de escolaridad, menor deterioro cognitivo (Tau-c = -0,136, $p = 0,015$).
- ✓ En cuanto al estado nutricional evidenciado por índice de masa corporal, la mayoría de pacientes presentó sobrepeso, predominantemente en el grupo sin tratamiento (total 49,44%, con tratamiento 20,22%, sin tratamiento 29,21%), seguido de pacientes con obesidad ($n = 52$, 29,21%) lo cual es mayor corresponde con la prevalencia a nivel nacional. La relación uso de tratamiento e índice de masa corporal es significativa ($p = 0,003$) pero con deterioro cognitivo es no significativa ($p = 0,068$), con la tendencia a una asociación directa (Tau-c = 0,105, $p = 0,051$) Esto podría corresponderse con la literatura en cuanto a la relación de hipotiroidismo con el peso del paciente, sin embargo hay factores intervinientes que se deben considerar (como síndrome metabólico) los cuales pueden explicar la falta de asociación.
- ✓ La prevalencia de hipotiroidismo en la investigación por grupos es la siguiente: hipotiroidismo subclínico de 74,72% (sin tratamiento 45,51% y con tratamiento 29,21%), hipotiroidismo controlado 16,85% e hipotiroidismo clínico 8,43% que se corresponde con la literatura, y llama la atención el bajo porcentaje de hipotiroidismo controlado. Estos valores se corresponden con los respectivos niveles de TSH, con la única aclaración de que los pacientes con subclínico tienen valores predominantemente sobre 5,1 mUI/L (55,62%) por lo cual se hallan en riesgo de paso a hipotiroidismo clínico. La asociación entre uso de tratamiento y grado de hipotiroidismo, así como nivel de TSH es significativa ($P < 0,05$).
- ✓ La asociación entre hipotiroidismo con tiempo de tratamiento (los pacientes que usan Levotiroxina por más de 6 meses son 94,38% y por menos de 6 meses 5,62%) no es significativa ($P = 0,878$), pero de hipotiroidismo con adherencia al tratamiento es significativa ($P = 0,003$), lo cual reporta que la adherencia al tratamiento es importante en el control del hipotiroidismo y por tanto su grado.
- ✓ Acorde a la investigación realizada, la prevalencia de deterioro cognitivo en general fue de 76,97%, y de 15,17% de casos probables. Se encontró una proporción similar entre pacientes con tratamiento (38,20%) y sin tratamiento (38,76%), es decir hay mayor proporción de casos en esta muestra frente a la prevalencia establecida en la población general.
- ✓ El estudio ha demostrado que no existe una relación de riesgo entre el uso de tratamiento y tener deterioro cognitivo (OR: 1,015, IC 0,864-1,192), así como la ausencia de asociación estadísticamente significativa ($p = 0,47$), lo cual puede deberse al tamaño de la muestra o al tipo de test usado.
- ✓ La relación entre el deterioro cognitivo con el tiempo de tratamiento, el resultado indica que no hay asociación significativa ($p = 0,175$) entre las variables. La falta de significancia se puede deber a

la muestra, aunque en general puede deberse al corte que se usó de 6 meses para normalización de test de cognición, debido a que otros estudios sugieren que se requiere 1 año.

- ✓ La mayoría de pacientes con deterioro cognitivo se agrupan en aquellos que tienen mala adherencia al tratamiento (73,5%), y no se halla relación ni es significativa entre estas deterioro cognitivo, uso de tratamiento e hipotiroidismo ($p=0,259$), resultados que pueden deberse al tipo de test usado para medir la variable.
- ✓ Parece haber un factor de protección entre el grado y control de hipotiroidismo y deterioro cognitivo (grado OR 0,786 y control OR 0,746). La relación entre deterioro cognitivo e hipotiroidismo controlado vs no controlado es estadísticamente significativa ($p=0,016$) así como esta misma relación con uso de tratamiento ($p=0,039$). Por otro lado relación de grado de hipotiroidismo (clínico y subclínico) y deterioro cognitivo tiene asociación significativa directa de alta intensidad ($p=0,04$, Tau-c 0,79 $p<0,05$) y al relacionarla con el uso de tratamiento, es no significativa ($p=0,131$, grupo sin tratamiento $p=0,28$, con tratamiento $p=0,49$), sin embargo con una relación que indica que a mayor grado de hipotiroidismo, mayor deterioro cognitivo para los dos grupos (con y sin tratamiento), que resulta significativo (Tau-c = 0,079, $p=0,000$). Por lo que se concluye que *el hipotiroidismo controlado y de menor grado es un factor protector de deterioro cognitivo, y que existe asociación entre el control de hipotiroidismo (con el uso de tratamiento) y el tener o no deterioro cognitivo*. Esto se corresponde con la literatura donde se halla asociación con el control del hipotiroidismo, y con el grado de hipotiroidismo (pero no en el subclínico).
- ✓ La relación entre el uso de tratamiento, nivel de TSH de los pacientes y deterioro cognitivo demuestra que si hay una asociación significativa ($p=0,026$) y parece ser que a más TSH más probable el deterioro cognitivo (Tau-c 0,137 $p=0,001$).
- ✓ En conclusión, el uso adecuado de tratamiento es de importancia para el control del hipotiroidismo y su grado, por tanto para el valor de TSH, y este control es de importancia como factor protector de deterioro cognitivo, teniendo en cuenta que en los pacientes subclínicos el uso de tratamiento debe ser justificado. También la edad y escolaridad, se asocian con el uso de tratamiento y deterioro cognitivo. Algunos factores como adherencia, tiempo de tratamiento e índice de masa corporal, tienen una relación con el deterioro cognitivo pero con muy baja fuerza de asociación o no significativa.



RECOMENDACIONES

- ✓ Se recomienda investigar los factores intervinientes mencionados como el síndrome metabólico evidenciado en datos bioquímicos de sangre o los trastornos de ánimo mediante test validados.
- ✓ Debido al bajo porcentaje de pacientes con hipotiroidismo controlado (16,85%) en la investigación en comparación con la bibliografía, se recomienda la intervención adecuada y la realización de estudios sobre adherencia al tratamiento con test validados para pacientes hipotiroideos de mayor sensibilidad que el usado para contrastar lo encontrado.
- ✓ Se sugiere la realización futura de más estudios como el presente en una muestra más numerosa con el fin de obtener resultados más significativos.
- ✓ También se sugiere utilizar variables cuantitativas y las medidas respectivas para las mismas para tener otra visión de la información, así como un mayor tiempo de análisis de esta muestra, como siempre con un tipo de estudio más confiable (estudios prospectivos).
- ✓ Según los resultados, es necesario el control del hipotiroidismo con el tratamiento, como factor protector de deterioro cognitivo. En cuanto a la necesidad de screening de deterioro cognitivo en los pacientes con hipotiroidismo, habría que realizarlo según lo obtenido, desde los 51 años y esto requiere ser corroborado con futuros estudios.
- ✓ Acorde al estudio, se considera que es importante seguir las pautas de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo clínico y subclínico que se indican en las asociaciones americana y europea de la tiroides, tomando en cuenta que el tratamiento debe ser justificado y no discriminado en pacientes con hipotiroidismo subclínico.
- ✓ Se recomienda realizar intervenciones tempranas sobre los factores de riesgo modificables (que si pueden relacionarse con el hipotiroidismo) así como de prevención de deterioro cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Akintola, A. A., Jansen, S. W., van Bodegom, D., van der Grond, J., Westendorp, R. G., de Craen, A. J. M., & van Heemst, D. (2015). Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(August), 150. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00150>
- Alonso, MA, et al. (2006). Adherencia terapeutica: Estrategias practicas de mejora. *Notas Farmacoterapéuticas: Servicio Madrileño de Salud*, 13, 31-38.
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Roqué i Figuls, M., ... Cullum, S. (2013). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010783>
- Atici, E., Mogulkoc, R., Baltaci, A. K., & Menevse, E. (2017). The effect of thyroid dysfunction on nesfatin-1 and adiponectin levels in rats. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 0(0), 1-6. <http://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0033>
- Aubert, C., Bauer, D., da Costa, B., Feller, M., Rieben, C., Simonsick, E., ... Rodondi, N. (2017). The association between subclinical thyroid dysfunction and dementia: The Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Aug 29. Doi: 10.1111/cen.13458, 38(1), 42-49. <http://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Bergeron, D., Flynn, K., Verret, L., Poulin, S., Bouchard, R. W., Bocti, C., ... Laforce, R. J. (2017). Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(5), 1067-1072. <http://doi.org/10.1111/jgs.14779>
- Bernal, J. (2000). Thyroid Hormones in Brain Development and Function. *Endotext*, (12), 1-48. <http://doi.org/10.1038/ncpendmet0424>
- Beydoun, M. A., et al. (2015). HHS Public Access, 33(4), 395-401. <http://doi.org/10.1038/nbt.3121>.ChIP-nexus
- Biondi, B., & Cooper, D. S. (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29(1), 76-131. <http://doi.org/10.1210/er.2006-0043>
- Brandan, Nora; Llanos, Isabel, et. a. (2015). HORMONAS TIROIDEAS. *Universidad Nacional Del Nordeste*, 27(1), 1696-1702. <http://doi.org/10.1089/thy.2007.0257>
- Burmeister, L. a, Ganguli, M., Dodge, H. H., Toczek, T., DeKosky, S. T., & Nebes, R. D. (2001). Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 11(12), 1177-85. <http://doi.org/10.1089/10507250152741037>
- Carretero, M. (2003). Tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Offarm*, 22(2), 145-149.
- Chan, S., & Kilby, M. D. (2000). Thyroid hormone and central nervous system development. *Journal of Endocrinology*, 165(1), 1-8. <http://doi.org/10.1677/joe.0.1650001>
- Constant, E. L., Adam, S., Seron, X., Bruyer, R., Seghers, a, & Daumerie, C. (2005). Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 11(5), 535-44. <http://doi.org/10.1017/S1355617705050642>
- Crous-Bou, M., Minguillon, C., Gramunt, N., & Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. <http://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
- Dumont, J., Opitz, R., Christophe, D., Gilbert Vassart, M. D., Roger, P. P., & Maenhaut, C. (2011). Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. *Thyroid Disease Manager*, (7), 1-102. Retrieved from <http://www.thyroidmanager.org/>
- Eastman, C. J. C., & Zimmermann, M. M. (2009). *The iodine deficiency disorders*. *Thyroid disease manager*. Retrieved from <http://www.thyroidmanager.org/chapter/the-iodine-deficiency-disorders/>

- Eayrs, B. Y. J. T., & Taylor, S. H. (1950). Methyl Thiouracil on the Maturation, 350-358.
- Formiga, F., Ferrer, A., Padros, G., & Contra, A. (2014). Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow-up: the OCTABAIX study, 69-75. <http://doi.org/10.1530/EJE-13-0722>
- Gaitonde, D. Y., Rowley, K. D., & Sweeney, L. B. (2012). Hypothyroidism: An update. *American Family Physician*, 86(3), 244-251. <http://doi.org/10.1080/20786204.2012.10874256>
- Garber, J. R., & Cobin, R. H. (2012). ATA / AACE Guidelines CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL. *American Association of Clinical Endocrinologists*, 18(6), 988-1029. Retrieved from ehis.ebscohost.com
- Gardner, D. G. et. a. (2011). *Greenspan: Endocrinología básica y clínica Novena edición (9°)*. México: Mc Graw Hill.
- Gilbert, M. E., Goodman, J. H., Gomez, J., Johnstone, A. F. M., & Ramos, R. L. (2017). Adult hippocampal neurogenesis is impaired by transient and moderate developmental thyroid hormone disruption. *NeuroToxicology*, 59, 9-21. <http://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.12.009>
- Haggerty Jr, J. J., Garbutt, J. C., Evans, D. L., Golden, R. N., Pedersen, C., Simon, J. S., & Nemeroff, C. B. (1990). Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 20(2), 193-208. <http://doi.org/10.2190/ADLY-1UU0-1A8L-HPXY>
- Hu, C., Yu, D., Sun, X., Zhang, M., Wang, L., & Qin, H. (2017). The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: A systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics*. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1017/S1041610217000473>
- Hu, Y., Wang, Z., Guo, Q., Cheng, W., & Chen, Y. (2016). Is thyroid status associated with cognitive impairment in elderly patients in China? *BMC Endocrine Disorders*, 16, 11. <http://doi.org/10.1186/s12902-016-0092-z>
- INEC. (2012). REVISTA E-Análisis, ESCOLARIDAD EN ECUATORIANOS, 8-15.
- Issn, P. L., Cies, N., Sok, R., & Mazu, E. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis, 50(5), 1039-1052. <http://doi.org/10.12740/PP/45368>
- Javed, Z., & Sathyapalan, T. (2016). Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 7(1), 12-23. <http://doi.org/10.1177/2042018815616543>
- Juárez-Cedillo, T., Basurto-Acevedo, L., Vega-García, S., Sánchez-Rodríguez Martha, A., Retana-Ugalde, R., Juárez-Cedillo, E., ... Escobedo-de-la-peña, J. (2017). Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older mexican adults: (SADEM study). *Journal of Endocrinological Investigation*, 0(0), 1-8. <http://doi.org/10.1007/s40618-017-0654-6>
- Kalmijn, S., Mehta, K. M., Pols, H. A. P., Hofman, A., Drexhage, H. A., & Breteler, M. M. B. (2000). Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia . The Rotterdam study, 733-737.
- Kim, E.-K., Lee, S. K., Choi, Y.-H., Tanaka, M., Hirotsu, K., Kim, H. C., ... Amano, A. (2017). Relationship between chewing ability and cognitive impairment in the rural elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 70, 209-213. <http://doi.org/10.1016/j.archger.2017.02.006>
- Li, N., Chen, G., Zeng, P., Pang, J., Gong, H., Han, Y., ... Zhang, E. (2017). Prevalence and factors associated with mild cognitive impairment among Chinese older adults with depression, 1-6. <http://doi.org/10.1111/ggi.13171>
- Lim, H. J., Ahn, S. H., Hong, S., & Suh, Y. J. (2017). The Relationship between Subclinical Thyroid Disease and Cardiovascular Disease Risk Score in Koreans. *Journal of Korean Medical Science*, 32(10), 1626. <http://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.10.1626>
- Marí, M. C., Toderescu, P., Alonso, J. M., Pérez, M. I., Sánchez, M. C., & Dumbraveanu, A. (2012).

Hipotiroidismo en tratamiento en el Área de Salud de Guadalajara (España): características y prevalencia estimadas a partir del consumo de hormona tiroidea. *Rev Clin Med Fam*, 5(2), 89-96. <http://doi.org/10.4321/S1699-695X2012000200003>

- Masley, S. C., Roetzheim, R., Clayton, G., Presby, A., Sundberg, K., Masley, L. V., ... Cognitive, P. (2017). Lifestyle Markers Predict Cognitive Function, 5724(September). <http://doi.org/10.1080/07315724.2017.1336128>
- McHorney, C. A. et al. (2009). Validity of the adherence estimator in the prediction of 9-month persistence with medications prescribed for chronic diseases: A prospective analysis of data from pharmacy claims. *Clinical Therapeutics*, 31(11), 2584-2607. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.11.030>
- Miot, F., Dupuy, C., Dumont, J., & Rousset, B. (2015). Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. *Thyroid Disease Manager*, 1-60.
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
- Moncayo, R., & Ortner, K. (2015). Multifactorial determinants of cognition - Thyroid function is not the only one. *BBA Clinical*, 3, 289-298. <http://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.04.002>
- Muller, M., Aleman, A., Grobbee, D. E., & Haan, E. H. F. De. (2005). Endogenous sex hormone levels and cognitive function in aging men Is there an optimal level ?
- Ojala, A. K., Schalini, C., Pitk, K. H., Tilvis, R. S., & Strandberg, T. E. (2016). Serum thyroid-stimulating hormone and cognition in older people. *Age and Ageing*, 45(1), 155-157. <http://doi.org/10.1093/ageing/afv160>
- Olivera Pueyo, J., & Palegrín-Valero, C. (2015). Prevención y tratamiento del Deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría*, 5(2), 45-55. Retrieved from http://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0502/502_0045_0055.pdf
- Paladugu, S., Hanmayyagari, B. R., Kudugunti, N., Reddy, R., Sahay, R., & Ramesh, J. (2015). Improvement in subclinical cognitive dysfunction with thyroxine therapy in hypothyroidism: A study from tertiary care center. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(6), 829-833. <http://doi.org/10.4103/2230-8210.167547>
- Parle, J. V., Franklyn, J. A., Cross, K. W., Jones, S. C., & Sheppard, M. C. (1991). Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clinical Endocrinology*, 34(1), 77-84. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x>
- Parsaik, A. K., Singh, B., Roberts, R. O., Pankratz, S., Edwards, K. K., Geda, Y. E., ... Petersen, R. C. (2014). Hypothyroidism and Risk of Mild Cognitive Impairment in Elderly Persons -A Population Based Study. *JAMA Neurol*, 71(2), 201-207. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5402>
- Pasqualetti, G., Caraccio, N., Dell'Agnello, U., & Monzani, F. (2016). Cognitive function and the ageing process: The peculiar role of mild thyroid failure. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery*, 10(1), 4-10. <http://doi.org/10.2174/1872214810666160513150244>
- Pasqualetti, G., Pagano, G., Rengo, G., Ferrara, N., & Monzani, F. (2015). Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-analysis, (September), 1-8. <http://doi.org/10.1210/jc.2015-2046>
- Pearce, S. H. S., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J.-L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*, 2(4), 215-28. <http://doi.org/10.1159/000356507>
- Peeters, R. P. (2017). Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 376(26), 2556-2565. <http://doi.org/10.1056/NEJMcp1611144>
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., & Examination, M. S. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild Cognitive Impairment (an evidence-based review). *Neurology*, 56, 1133-1142. <http://doi.org/10.1212/WNL.56.9.1133>

- Rieben, C., Segna, D., da Costa, B. R., Collet, T. H., Chaker, L., Aubert, C. E., ... Rodondi, N. (2016). Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(12), 4945-4954. <http://doi.org/10.1210/jc.2016-2129>
- Samuels, M. H. (2008). Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 15(5), 429-433. <http://doi.org/10.1097/MED.0b013e32830eb84c>
- Sharma, et al. (2014). Study of cognitive functions in newly diagnosed cases of subclinical and clinical hypothyroidism. *Agricultural and Forest Entomology*. <http://doi.org/10.1111/j.1461-9563.2008.00379.x>
- Stirratt, M. J., Dunbar-Jacob, J., Crane, H. M., Simoni, J. M., Czajkowski, S., Hilliard, M. E., ... Nilsen, W. J. (2015). Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Translational Behavioral Medicine*, 5(4), 470-482. <http://doi.org/10.1007/s13142-015-0315-2>
- Stott, D. J., Rodondi, N., Kearney, P. M., Ford, I., Westendorp, R. G. J., Mooijaart, S. P., ... Gussekloo, J. (2017). Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 376(26), 2534-2544. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825>
- Sweet, L., Van Adel, M., Metcalf, V., Wright, L., Harley, A., Leiva, R., & Taler, V. (2011). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in geriatric rehabilitation: Psychometric properties and association with rehabilitation outcomes. *International Psychogeriatrics*, 23(10), 1582-1591. <http://doi.org/10.1017/S1041610211001451>
- Vermiglio, F., Sidoti, M., Finocchiaro, M. D., Battiato, S., Presti, V. P. Lo, Benvenga, S., & Trimarchi, F. (1990). Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient schoolchildren of an endemic goiter region in sicily. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 70(2), 379-384. <http://doi.org/10.1210/jcem-70-2-379>
- Wémeau, J.-L. (2002). Adult hypothyroidism. *La Revue Du Praticien*, 52(4), 423-426.
- Wijsman, L. W., Craen, A. J. M. De, Trompet, S., Gussekloo, J., Stott, D. J., Rodondi, N., ... Mooijaart, S. P. (2013). Subclinical Thyroid Dysfunction and Cognitive Decline in Old Age, 8(3). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0059199>
- Yavuz, D. G., Yazıcı, D., Keskin, L., Atmaca, A., Sancak, S., Saraç, F., ... Asmaz, Ö. (2017). Out-of-Reference Range Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Levothyroxine-Treated Primary Hypothyroid Patients: A Multicenter Observational Study. *Frontiers in Endocrinology*, 8(September), 1-6. <http://doi.org/10.3389/fendo.2017.00215>



ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ALEXANDRA MARGARITA NAVARRETE LOZA

Documento de Consentimiento Informado para pacientes entre 20 a 70 años que acudan a la consulta externa de medicina interna y endocrinología del Hospital San Francisco de Quito - IESS, invitados a participar en la investigación:

PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES DE 20 A 70 AÑOS DIAGNOSTICADOS DE HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO CON Y SIN TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA QUE SON ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO-IESS (HSFQ) EN EL PERIODO ABRIL A AGOSTO DE 2017.

INVESTIGADORA: ALEXANDRA MARGARITA NAVARRETE LOZA

ESTUDIANTE DE MEDICINA DE LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, INTERNA ROTATIVA DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO-IESS.

DIRECTOR DE TESIS: DR. MARIO ANÍBAL ACOSTA RODRÍGUEZ

DOCENTE DE LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, ENDOCRINÓLOGO.

PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES DE 20 A 70 AÑOS DIAGNOSTICADOS DE HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO CON Y SIN TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA QUE SON ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO-IESS (HSFQ) EN EL PERIODO ABRIL A AGOSTO DE 2017.

Este Documento de Consentimiento Informado tiene dos partes:

- Información (proporciona información sobre el estudio)
- Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar)

Se le dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado

PARTE I: Información

Yo, ALEXANDRA MARGARITA NAVARRETE LOZA, estudiante de medicina de la Pontificia Universidad Católica Del Ecuador, interna rotativa del Hospital San Francisco De Quito-IESS, invito cordialmente a participar en una investigación que relaciona el hipotiroidismo, una enfermedad común en nuestro medio en relación al deterioro cognitivo, que se ha encontrado en estos pacientes.

Antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación, pueden tomarse el tiempo que deseen para reflexionar si quieren participar o no. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me para según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme a mí.



Propósito

El hipotiroidismo es una enfermedad común, sobre todo la población de la sierra del Ecuador. Las hormonas que produce la tiroides, así como la falta de las mismas, están relacionadas con el funcionamiento de otras partes del cuerpo. El objetivo del estudio es determinar la relación entre esta enfermedad de la tiroides y el funcionamiento de la memoria, recuerdo, denominación y lenguaje, función visual y espacial, ejecutiva, orientación y atención en los pacientes que toman y no toman tratamiento, así como otras características como son la edad, género, tiempo de tratamiento, peso y talla.

Tipo de Intervención de Investigación:

Esta investigación incluirá una única encuesta sobre datos que serán utilizados para el objetivo indicado, y un test que valora el funcionamiento de la memoria, recuerdo, denominación y lenguaje, función visual y espacial, ejecutiva, orientación y atención.

Selección de participantes

Estamos invitando a todas las personas de entre 20 y 70 años con hipotiroidismo que tienen y no tienen tratamiento, y que asisten a la consulta externa de Medicina Interna y Endocrinología del Hospital San Francisco de Quito-IESS. La participación será confidencial, únicamente una recolección de datos con el fin de desarrollar la investigación.

Participación Voluntaria

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en este Hospital y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Procedimientos y Protocolo

A. Descripción del Proceso

Durante la investigación solo se requiere esta ocasión en la que acude a la consulta externa. Le entregaremos dos documentos:

Una encuesta donde constan datos como son: edad, género, instrucción, tiempo de tratamiento, peso y talla (que serán medidos en la consulta o en la habitación de signos vitales), en donde como se explicó, no se requieren otros datos personales.

Un test llamado "MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT" que valora su memoria, recuerdo, denominación y lenguaje, función visual y espacial, ejecutiva, orientación y atención y que consta de 8 secciones de preguntas que se irán haciendo y explicando a medida que se avanza. Se le dará instrucciones de actividades pequeñas que son parte del test, como por ejemplo escribir o dibujar algo.

Duración

La investigación durará 8 meses en total. Durante ese tiempo, será necesario que venga al hospital solo este día, en el tiempo que dure la consulta.

Riesgos

Al participar en esta investigación no correrá ningún riesgo puesto que no habrá intervención de ninguna forma invasiva. Sin embargo si se siente incómodo o incómoda con alguna de las preguntas, puede indicárnoslo y haremos algo al respecto.

Beneficios



Su participación nos ayudará a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación.

Incentivos

No se le dará ningún dinero o regalos por tomar parte en esta investigación.

Confidencialidad

No se compartirá la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre.

Compartiendo los Resultados

El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá como parte de la presentación de este trabajo de Investigación como disertación en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. No se compartirá información confidencial.

Derecho a negarse o retirarse

Usted no tiene por qué tomar parte en esta investigación si no desea hacerlo. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que quiera. Es su elección y todos sus derechos serán respetados.

A Quién Contactar

Si tiene cualquier pregunta puede hacerlas ahora o más tarde. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar a: Margarita Navarrete, e-mail: sweety_margarita@hotmail.com.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y el Comité de Ética del Hospital San Francisco de Quito-IESS, cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación.

PARTE II: Formulario de Consentimiento

He sido invitado o invitada a participar en la investigación que relaciona el hipotiroidismo, una enfermedad común en nuestro medio en relación al deterioro cognitivo. Entiendo que realizaré una encuesta con datos como edad, género, instrucción, tiempo de tratamiento, peso y talla y un test llamado "MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT" que valorará mi memoria, recuerdo, denominación y lenguaje, función visual y espacial, ejecutiva, orientación y atención. He sido informado/a de que los riesgos son nulos. Sé que mi participación ayudará a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y correo electrónico que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____



He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador: ALEXANDRA MARGARITA NAVARRETE LOZA

Firma del Investigador _____

Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado. AMNL



ANEXO 2: ENCUESTA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

UNIDAD DE TITULACIÓN

ENCUESTA DE INVESTIGACIÓN

TEMA

PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES DE 20 A 70 AÑOS DIAGNOSTICADOS DE HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO CON Y SIN TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA QUE SON ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO-IESS (HSFQ) EN EL PERIODO ABRIL A AGOSTO DE 2017.

INVESTIGADORA: ALEXANDRA MARGARITA NAVARRETE LOZA

La presente es una Encuesta de Investigación sobre el tema ya indicado y explicado en el consentimiento informado que firmó previamente. La única finalidad de esta, es la recolección de datos con el fin de llevar a cabo la investigación y responder a la pregunta de la misma.

FECHA: _____

PACIENTE N° _____

PESO _____ TALLA _____

TSH _____

FT4 _____

1. ¿Toma Levotiroxina?

Marque con una X:

() SI

() NO

Si tiene tratamiento pase a la pregunta 2, caso contrario a la pregunta 3.

2. ¿Por cuánto tiempo ha tomado Levotiroxina?

Marque con una X:

() Menos de seis meses de tratamiento

() Más de seis meses de tratamiento

¿Olvida alguna vez tomar sus medicamentos?

SI () NO ()

¿Toma siempre su medicación a la hora indicada?

SI () NO ()

Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?

SI () NO ()



Si alguna vez se encuentra mal, ¿deja usted de tomar la medicación? SI () NO ()

La mayoría de la gente tiene dificultades para tomar la medicación. ¿Tiene usted dificultad en tomar la suya? SI () NO ()

Si su respuesta es SI, ¿Cuántos comprimidos ha olvidado tomar en los últimos 7 días? _____

3. ¿Qué edad tiene?

Marque con una X:

() entre 20 a 30 años

() Entre 31 a 40 años

() Entre 41 a 50 años

() Entre 51 a 60 años

() Entre 61 a 70 años

4. ¿Cuál es su género?

Marque con una X:

() Femenino

() Masculino

5. ¿Hasta qué nivel estudió?

Marque con una X:

() Primaria completa

() Primaria incompleta

() Secundaria completa

() Secundaria incompleta

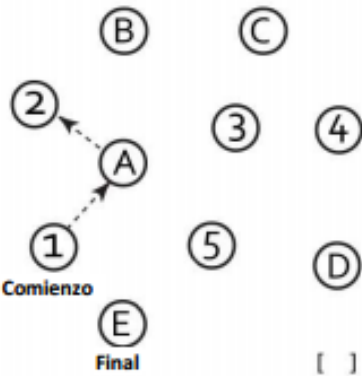
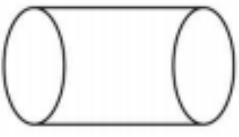
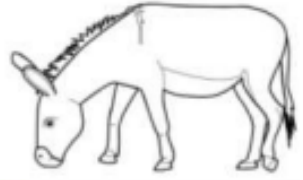

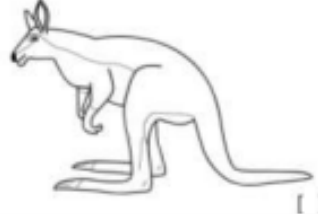
() Superior completa

() Superior incompleta

Se le agradece su participación.

ANEXO 3: MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) VERSION 7.3

(FUENTE: MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT PAGE: http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Spanish_7.3.pdf)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL) Versión Mexicana 7.3. Versión Alterna							NOMBRE: _____	
							Nivel de estudios: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____	
							Sexo: _____ Fecha: ____/____/____	
VISOESPACIAL/EJECUTIVA							Puntos	
<p style="text-align: center;">Copiar el cilindro</p> 						<p style="text-align: center;">Dibujar un Reloj (Nueve y diez) (3 puntos)</p>		
				[] [] []		[] [] []		
				Contorno		Números		
						Agujas		
							_/5	
DENOMINACIÓN								
							_/3	
			[] []					
MEMORIA								
<p>Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuerde las 5 minutos más tarde.</p>							TREN HUEVO SOMBRERO SILLA AZUL	
							[] [] [] [] []	
							1er intento	
							2º intento	
							Sin puntos	
ATENCIÓN								
<p>Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [] 5 4 1 8 7</p> <p>El paciente debe repetirla a la inversa. [] 1 7 4</p>							_/2	
<p>Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.</p> <p style="text-align: center;">[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B</p>							_/1	
<p>Restar de 7 en 7 empezando desde 80 [] 73 [] 66 [] 59 [] 52 [] 45</p> <p>4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos</p>							_/3	
LENGUAJE								
<p>Repita: Ella escuchó que el abogado de él fue el primero en demandar después del accidente [] las niñas que recibieron demasiados dulces tuvieron dolores de estómago []</p>							_/2	
<p>Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "M" en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 palabras)</p>							_/1	
ABSTRACCIÓN								
<p>Similitud entre p. ej. plátano – naranja= fruta [] ojo – oído [] trompeta – piano</p>							_/2	
RECUERDO DIFERIDO								
<p>Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS</p>							TREN HUEVO SOMBRERO SILLA AZUL	
							[] [] [] [] []	
							Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
Optativo								
<p>Pista de categoría</p>								
<p>Pista elección múltiple</p>								
ORIENTACIÓN								
<p>[] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Ciudad</p>							_/6	
<p>Adaptación: L. Ledesma PhD.</p>							Normal ≥ 26 / 30	
<p>© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org</p>							TOTAL _____/30	
<p>Administrado por: _____</p>							Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios	