

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA -LEÓN**  
**AREA DEL CONOCIMIENTO DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**ÁREA DE CONOCIMIENTO ESPECÍFICA DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**



**UNAN - León**

**Monografía para optar al título de Licenciados en Bioanálisis Clínico**

**“Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes que acuden a realizarse perfil tiroideo en un Laboratorio de la ciudad de León”.**

**Autores:**

Br. Margarita Elizabeth Peralta Castro

Br. Néstor David Reyes Almanza

Br. Bayardo José Urbina Pérez

**Tutor:**

Lic. Nelvar Lenin Zapata Antón

Docente del Departamento de Área Básica

Sección de Bioquímica

**León, Octubre 2024**

**2024: 45/19: ¡La Patria, La Revolución!**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA -LEÓN**  
**AREA DEL CONOCIMIENTO DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**ÁREA DE CONOCIMIENTO ESPECÍFICA DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**



**UNAN - León**

**Monografía para optar al título de Licenciados en Bioanálisis Clínico**

**“Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes que acuden a realizarse perfil tiroideo en un Laboratorio de la ciudad de León”.**

**Autores:**

Br. Margarita Elizabeth Peralta Castro

Br. Néstor David Reyes Almanza

Br. Bayardo José Urbina Pérez

**Tutor:**

Lic. Nelvar Lenin Zapata Antón

Docente del Departamento de Área Básica

Sección de Bioquímica

**León, Octubre 2024**

**2024: 45/19: ¡La Patria, La Revolución!**

## AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE MONOGRAFÍA

Estimadas autoridades del Área de Conocimiento de Ciencias Médicas:

He tutorado durante 2023 y 2024, conforme los procedimientos establecidos en el REGLAMENTO DE FORMAS DE FINALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS al(los) bachiller(es): Margarita Elizabeth Peralta Castro, Néstor David Reyes Almanza y Bayardo José Urbina Pérez, quienes han realizado el trabajo titulado: “**Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes que acuden a realizarse perfil tiroideo en un Laboratorio de la ciudad de León**”, para optar al título de "Licenciados en Bioanálisis Clínico". Y considerando que,

1. El informe final ha sido culminado y los autores han tenido una participación responsable en todo el proceso de trabajo que hemos llevado a cabo.
2. Que el documento tiene la estructura y contenido establecidos en el artículo 41. Estructura del informe final correspondiente al capítulo VII DE LA ENTREGA Y EVALUACIÓN DE LOS TRABAJOS MONOGRAFICOS.
3. Que dicho documento cumple con los criterios científicos metodológicos establecidos en el artículo 71. Los criterios a evaluar en la monografía, del Capítulo VIII. DE LA EVALUACIÓN DE LOS TRABAJOS MONOGRAFICOS.
4. Doy fe que en el documento se respetan las normas de redacción y ortografía establecidas en el artículo 34, del capítulo VI. DE LAS TUTORÍAS DE TRABAJOS MONOGRÁFICOS.

Por tanto, doy por aprobado el presente informe final y autorizo a los autores a presentarlo y defenderlo en calidad de Monografía para optar al título de Licenciados en Bioanálisis Clínico.

Este trabajo corresponde a la Línea de Investigación: Enfermedades Crónicas no Transmisibles.

Atentamente,

Lic. Nelvar Lenin Zapata Antón  
Docente del Departamento de Área Básica  
UNAN – León  
Tutor

## **Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes que acuden a realizarse perfil tiroideo en un Laboratorio de la ciudad de León.**

**Autores:** Margarita Peralta, Néstor Reyes, Bayardo Urbina.

**Tutor:** Lic. Nelvar Lenin Zapata Antón.

**Introducción:** La tiroides es la glándula encargada de sintetizar y liberar las hormonas T4 y T3 que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y regulación metabólica del organismo. Las disfunciones tiroideas son trastornos endocrinos de amplia relevancia debido a su alta prevalencia y al impacto que tienen en la salud de la población, debido a que que representa entre el 30% y el 40% de las consultas endocrinológicas. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes que se realizaron perfil tiroideo en un Laboratorio de la ciudad de León.

**Metodología:** Se diseñó un estudio descriptivo de corte transversal, el cual incluyó la participación de 130 pacientes, a los cuales se les obtuvo a través de una ficha de recolección, los datos sociodemográficos y clínico - epidemiológicos, así como la determinación de los parámetros bioquímicos de función tiroidea.

**Resultados:** Las características de la población predominante, fueron del sexo femenino con un 91.5%, mayores de 50 años de edad (36.9%) y de procedencia Urbana (76.9%). La prevalencia de disfunción tiroidea global fue del 28.5%, dentro de los cuales el trastorno tiroideo más frecuente fue el Hipotiroidismo subclínico con un 12.3%. La prevalencia de positividad de Anticuerpos Anti-TPO fue del 37% en pacientes con Hipotiroidismo subclínico.

**Conclusiones:** La población estuvo constituida por pacientes del sexo femenino, de edades mayores a 50 años de la zona urbana de la ciudad, presentaron manifestaciones clínicas de Insomnio, fatiga, palpitaciones. La prevalencia de disfunción tiroidea fue del 28.5%, predominando el Hipotiroidismo subclínico y el Hipertiroidismo subclínico. La positividad de Anticuerpos Anti-TPO fue del 37% en Hipotiroidismo subclínico. Se encontró asociación estadística entre el Hipertiroidismo y la pérdida de peso.

**Palabras Clave:** Disfunción Tiroidea, TSH, Hipotiroidismo subclínico, Anti-TPO.

## DEDICATORIA...

Agradezco principalmente a Dios, a mis padres Eddy Peralta Guido y Candida Castro, hermanos, sobrino y amigos, en especial a Severns Valley Baptist Church en Kentucky y a el Pastor Diomedes quienes han sido de mucha bendición para mí, no lo hubiese logrado sin ellos.

*Margarita Elizabeth Peralta Castro*

Dedicado a mis padres Rolando Alberto Urbina Méndez (Q.E.P.D) y Milagros de los Ángeles Pérez Matamoros, por todo su apoyo y motivación incondicional durante este proceso.

*Bayardo José Urbina Pérez*

Dedicado a mis padres Karla Almanza Arostegui y Alfredo Reyes Trujillo; a mi hermano Carlos Reyes Almanza por estar ahí siempre para mí, dándome su apoyo incondicional y buenos consejos. A mis amigos que han estado conmigo, son mi segunda familia, gracias por sus buenos deseos. Mención especial a los que no están en el plano terrenal, pero siempre permanecen en nuestros corazones: Choco y Blanquita, gracias por todo.

*Nestor David Reyes Almanza*

## AGRADECIMIENTOS

**A Dios...** principalmente por darnos la vida, salud, sabiduría e inteligencia para alcanzar este logro, por ser el centro de nuestras vidas y quien jamás nos ha dejado solos.

**A nuestros padres...** por ser pilar fundamental en todo lo que somos, por inculcarnos grandes valores que nos han acompañado en todos los aspectos de nuestra vida, por su gran apoyo y sacrificio a ustedes les agradecemos con amor cada éxito.

**A nuestro tutor...** Lic. Nelvar Lenin Zapata Antón por todo su apoyo, tiempo, paciencia, consejos y enseñanzas en la realización de este trabajo investigativo.

**A todos nuestros docentes...** quienes fueron parte de nuestra formación profesional a lo largo de todos estos años, gracias por brindarnos todos sus conocimientos.

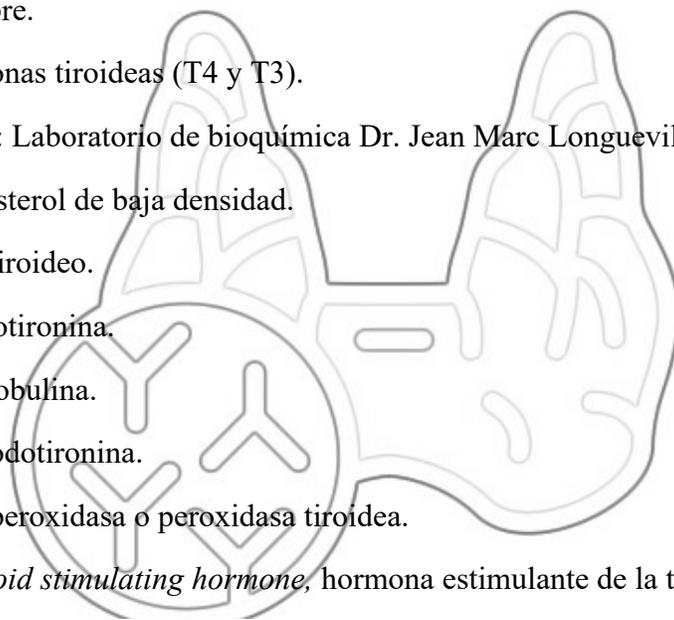
**A nuestros pacientes...** por ser parte de esta investigación contribuyendo a la ciencia.

**Al departamento de Bioquímica...** quienes nos facilitaron todos los materiales, tiempo y espacio para la realización de dicho trabajo.

**A nuestros compañeros...** juntos hemos enfrentado desafíos y celebrados logros.

## Glosario de abreviaturas

- **Ac:** Anticuerpos.
- **CT:** Colesterol total.
- **DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1.
- **DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2.
- **DT:** Disfunciones tiroideas.
- **FT3:** T3 libre.
- **FT4:** T4 libre.
- **HT:** Hormonas tiroideas (T4 y T3).
- **LB-DJML:** Laboratorio de bioquímica Dr. Jean Marc Longueville.
- **LDL:** Colesterol de baja densidad.
- **PT:** Perfil tiroideo.
- **T3:** Triyodotironina.
- **TG:** Tiroglobulina.
- **T4:** Tetrayodotironina.
- **TPO:** Tiroperoxidasa o peroxidasa tiroidea.
- **TSH:** *Thyroid stimulating hormone*, hormona estimulante de la tiroides.
- **TSHr:** Receptor de TSH.
- **TRH:** Hormona liberadora de tirotropina.
- **VLDL:** Colesterol de muy baja densidad.



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES.....</b>	<b>2</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>5</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>5.1. Objetivo General.....</b>	<b>6</b>
<b>5.2. Objetivos Específicos.....</b>	<b>6</b>
<b>6. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>7</b>
<b>6.1. Anatomía e histología de la glándula tiroides.....</b>	<b>7</b>
<b>6.2. Fisiología y bioquímica de las hormonas tiroideas.....</b>	<b>7</b>
<b>6.3. Metabolismo del yodo.....</b>	<b>8</b>
<b>6.4. Síntesis de T3 y T4.....</b>	<b>9</b>
<b>6.5. Transporte de las hormonas tiroideas.....</b>	<b>11</b>
<b>6.6. Metabolismo de las hormonas tiroideas.....</b>	<b>12</b>
<b>6.7. Regulación del eje tiroideo.....</b>	<b>13</b>
<b>6.8. Disfunciones de la glándula tiroides.....</b>	<b>15</b>
<b>6.9. Disfunciones por autoinmunidad tiroidea.....</b>	<b>23</b>
<b>6.10. Pruebas de Laboratorio para el Perfil Tiroideo.....</b>	<b>26</b>
<b>7. DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>28</b>
<b>8. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....</b>	<b>34</b>
<b>9. RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>10. DISCUSIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>11. CONCLUSIONES.....</b>	<b>46</b>
<b>12. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>13. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>48</b>
<b>14. ANEXOS.....</b>	<b>52</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La tiroides es la glándula encargada de sintetizar y liberar las hormonas T4 y T3 que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y regulación metabólica del organismo. Las disfunciones tiroideas, que incluyen el hipotiroidismo e hipertiroidismo, son trastornos endocrinos de amplia relevancia debido a su alta prevalencia y al impacto que tienen en la salud de la población (1).

Se estima que a nivel mundial alrededor del 10% de las personas podrían presentar algún tipo de disfunción tiroidea, lo que representa entre el 30% y el 40% de las consultas endocrinológicas. La prevalencia de estas patologías varían significativamente con la edad, el sexo; la disponibilidad de yodo, y en menor medida factores sociodemográficos, medioambientales, étnicos y genéticos (2-4).

El hipotiroidismo es la alteración de la función tiroidea más predominante. Al rededor del mundo se observan prevalencias del 1-2% de hipotiroidismo clínico y de 4,3-9,5% de hipotiroidismo subclínico (2,5). Es causado principalmente por deficiencia de yodo y/o autoinmunidad, siendo la tiroiditis de Hashimoto el mayor detonante natural de hipotiroidismo primario en zonas yodosuficientes (6). El hipertiroidismo, en contraste, es levemente menos prevalente (0,2-1,3%) (2). Las causas más comunes son la Enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico (7).

En la práctica clínica, las disfunciones tiroideas representan un desafío debido a su etiología y manifestaciones clínicas que suelen ser de instauración tardía, muy variables e inespecíficas. Esto dificulta el diagnóstico oportuno al pasar frecuentemente inadvertida o ser confundida con otra patología (8). Por esta razón, el diagnóstico de esta condición se fundamenta por estudios de laboratorio, principalmente en inmunoensayos para cuantificar los niveles séricos de las hormonas tiroideas y auto-anticuerpos anti-tiroideos (Anti-TPO, Anti-TG y Anti-TSHr). La analítica del perfil tiroideo básico (TSH, T4 y T3), se considera la herramienta más sensible y específica para establecer un diagnóstico primario y oportuno de hipotiroidismo o hipertiroidismo en el paciente (2,3).



## 2. ANTECEDENTES

En Egipto, Nearmeen M & cols. (2019), analizaron la función tiroidea de 430 pacientes ambulatorios que asistieron a la clínica de Diabetes y Endocrinología del hospital escuela de Zagazig. Los participantes del estudio se analizaron en dos grupos, pacientes sin disfunción tiroidea y los que fueron diagnosticado con disfunción, la prevalencia global de disfunción tiroidea fue del 29.3%. Se analizaron las características sociodemográficas para ambos grupos, donde se obtuvo una media de edad de 46 años en el grupo control y de 49 años en los que presentaban disfunción, predominio del sexo masculino en ambos grupos y una media de Índice de masa corporal de 26.7 para ambos grupos. Se utilizaron TSH y la FT4 como pruebas de detección para diagnosticar la DT. La prevalencia de esta fue del 29,3% (n=126), siendo el hipotiroidismo subclínico el más frecuente (44,4%), sin embargo se encontraron otras disfunciones tiroideas como: hipotiroidismo clínico (20,6%); hipertiroidismo clínico (19,2%) e hipertiroidismo subclínico (15,8%). En los pacientes con DM2 y DM1, la prevalencia fue de 27,6% y 38,7% respectivamente. Los pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico tuvieron una mayor prevalencia de hipertensión comparado a aquellos con hipertiroidismo clínico y subclínico (4).

En Ecuador, durante 2018-2020, Ponce A. realizó un estudio de hipotiroidismo en 2,451 mediante la medición de FT3, FT4 y TSH. El 25,2% cumplían criterios de hipotiroidismo primario (70,8% subclínico y 29,2% clínico). Estos fueron más frecuentes en mujeres. En cuanto al grupo etario, el hipotiroidismo subclínico se presentó con mayor frecuencia en el grupo de 45-64 años (44,9%) y en 20-44 años (24,8%). En referencia a las comorbilidades asociadas; tanto en el hipotiroidismo clínico y subclínico las más representativas en orden de frecuencia son: hipertensión arterial (35%), dislipidemia (25,8%) y diabetes mellitus (14,1%) (9).



En Paraguay, Edith N. & cols (2021), analizaron la prevalencia de disfunción tiroidea y su relación con el perfil lipídico. Se realizó la revisión de 250 historias clínicas de las cuales 84% eran mujeres. El 30% eran hipotiroideos (19% hipotiroidismo subclínico) y el 3% hipertiroideos. Encontraron diferencia estadística para el CT, LDL VLDL y TSH entre los hipotiroideos vs eutiroideos, donde los primeros presentaron perfiles más aterogénicos. Se utilizó regresión logística para evaluar la contribución de la dislipidemia, encontrándose asociación significativa con el hipotiroidismo (OR=3,24(1,81-5,81),  $p<0,001$ ) (10).

En Costa Rica, Oscar Guevara-Sánchez, et al. (2015) realizaron un estudio con el objetivo de conocer la prevalencia de DT subclínica en 297 adultos. El sexo de los participantes se distribuyó de manera equitativa en la población estudiada, con edades entre 30 y 87 años, a todos los participantes en estudio se analizó su historial familiar de comorbilidades como: hipertensión arterial, fracturas, diabetes mellitus y obesidad. A todos los pacientes se les analizó TSH, T4 y T3 total, T4 libre, glucosa y perfil lipídico. Se encontró que el 15,7% de los participantes presentó DT subclínica, mientras que el 3% presentó disfunción tiroidea clásica prevalencia de hipertiroidismo subclínico fue 3,9% y la de hipotiroidismo subclínico 11,8%, siendo esta 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Cerca del 50% del total de los participantes del estudio presentó sobrepeso u obesidad, independientemente de su estado tiroideo (11).

En Nicaragua, Logo J. (2021) evaluó las alteraciones menstruales en pacientes con trastornos de la función tiroidea. Se observó mayor frecuencia en pacientes de 26 a 30 años (37.8 %), de procedencia urbana (79.7%). Presentaban antecedentes de: diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo y consumo de alcohol. La población de estudio fue previamente diagnosticada con disfunción tiroidea, donde predominó el Hipotiroidismo Primario (37.1%) y el Hipertiroidismo Primario (36.4%). Los niveles de TSH fueron menores a 0.5 mUI/ml en el 51% de la población y valores bajos de fT4, únicamente en el 11.2% de la población se pudo identificar positividad de los Anticuerpos. (12)



### 3. JUSTIFICACIÓN

Las disfunciones tiroideas son trastornos endocrinos comunes que afectan a un gran número de personas en todo el mundo. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que al menos 200 millones de personas en todo el mundo están afectadas por enfermedades tiroideas, y esta cifra sigue en aumento (13). En particular, el hipotiroidismo y el hipertiroidismo son afecciones prevalentes que pueden tener consecuencias significativas para la salud y la calidad de vida de los individuos.

El diagnóstico temprano y preciso del hipotiroidismo e hipertiroidismo es fundamental para brindar un tratamiento efectivo y mejorar los resultados clínicos. Conocer la prevalencia de las disfunciones tiroideas contribuye a optimizar el manejo clínico de los pacientes. Esto incluye la selección adecuada de tratamientos, el seguimiento de pacientes en riesgo y la atención personalizada según la prevalencia en diferentes grupos demográficos. (14).

El presente estudio contribuirá a actualizar el conocimiento científico existente sobre disfunciones tiroideas de esta manera se tendrá una base actualizada que pueda servir para futuras investigaciones y estudios epidemiológicos relacionados con la salud tiroidea, lo que permitirá una mejor comprensión de la epidemiología y los factores de riesgo asociados con estas condiciones (15).



#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las disfunciones tiroideas son un conjunto de padecimientos que afectan de manera significativa a miles de personas en todo el mundo. Los trastornos de la función tiroidea llegan a afectar entre un 8 a 15% de la población, provocando descontrol de su estado metabólico y complicaciones crónicas en otros sistemas. El hipotiroidismo puede provocar un aumento en los niveles de lípidos y mayor riesgo de desarrollar alguna afectación cardiovascular, de igual manera repercute en el estado de salud materno-fetal debido a las funciones indispensables de las Hormonas tiroideas en el desarrollo fetal.

En Nicaragua, la información concerniente a esta problemática es muy limitada. La falta de datos actualizados sobre la prevalencia de DF dificulta comprender la carga de la enfermedad y ser capaces de establecer estrategias adecuadas de prevención, diagnóstico y tratamiento. Además, es necesario la identificación de factores clínicos y sociodemográficos asociados con las DF para proporcionar información valiosa y de este modo adquirir una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes que permitan una atención médica más personalizada.

Por estos motivos se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes que acuden a realizarse perfil tiroideo en un Laboratorio de la ciudad de León?



## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo General**

Determinar la prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes que acuden a realizarse pruebas de perfil tiroideo en un Laboratorio de la ciudad de León.

### **5.2. Objetivos Específicos**

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de la población en estudio.
- Determinar la prevalencia de función tiroidea en pacientes que acuden a realizarse pruebas de perfil tiroideo en un Laboratorio de León.
- Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-peróxidasa tiroidea y anti-tiroglobulina en pacientes con hipotiroidismo no iatrogénico en la población en estudio.
- Evaluar la asociación entre las disfunciones tiroideas, las características clínicas y sociodemográficas en los pacientes muestreados.



## **6. MARCO TEÓRICO**

### **6.1. Anatomía e histología de la glándula tiroides**

La glándula tiroides (del vocablo griego thyreos, escudo y eidos, forma) está situada justo por debajo de la laringe, sus dos lóbulos están colocados a ambos lados de la tráquea y están conectados en posición anterior por una masa medial de tejido tiroideo llamado istmo. La tiroides es la glándula puramente endocrina de mayor tamaño; pesa de 20 a 25 g (16,17).

Desde el punto de vista embriológico, la glándula tiroides surge del suelo de la faringe primitiva en la tercera semana de gestación. En su desarrollo migra a lo largo del conducto tirogloso hasta llegar a su sitio final en el cuello. (17).

La vascularización corre a cargo de las dos arterias tiroideas superiores que nacen de las carótidas externas y de las dos arterias tiroideas inferiores procedentes de la subclavia. El tiroides está inervado por los sistemas adrenérgico y colinérgico, con ramas procedentes, respectivamente, de los ganglios cervicales y del nervio vago. Esta inervación regula el sistema vasomotor y, a través de éste, la irrigación de la glándula. Una fina red de fibras adrenérgicas finaliza junto a las células tiroideas, con las que conecta a través de receptores específicos, demostrando una acción directa en la regulación de la función tiroidea (17).

La unidad funcional y estructural de la glándula tiroides es el folículo tiroideo. Estos están separados unos de otros por escaso tejido conectivo interfolicular y están constituidos por un epitelio cúbico simple que rodea a un espacio que contiene a una sustancia viscosa, el coloide. Los folículos varían de tamaño desde 50 µm hasta 1mm de diámetro constituidos por células foliculares y células C, las cuales se encuentran hacia la luz y hacia la base del folículo respectivamente, siendo el coloide producto de las células foliculares, por lo cual se trata de un almacenamiento extracelular (18).

### **6.2. Fisiología y bioquímica de las hormonas tiroideas**

Las hormonas tiroideas son fundamentales en la diferenciación celular, desarrollo cognitivo y somático del embrión, así como la homeostasis termogénica y metabólica del adulto. La tiroides produce dos hormonas: Tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3), las cuales actúan por medio de receptores nucleares en la mayoría de las células nucleadas del organismo (19).



La ausencia completa de secreción tiroidea provoca con frecuencia descensos metabólicos de hasta un 40-50% inferior al valor normal, mientras que la secreción excesiva incrementa el metabolismo en hasta el 60-100% por encima de lo normal.

Las hormonas tiroideas derivan de la tiroglobulina (TG), una glucoproteína yodada de gran tamaño. Una vez que la TG es secretada a la luz del folículo tiroideo se produce la yodación de residuos de tirosina, que subsiguientemente se acoplan por medio de un enlace éter. La recaptación de la TG al interior de la célula del folículo tiroideo permite su proteólisis con la consiguiente liberación de T4 y T3 (16).

Ambas están compuestas por dos anillos bencénicos unidos por un puente de oxígeno, uno de los cuales tiene una cadena de alanina y otro un grupo fenilo. La diferencia entre ambas hormonas es que mientras T4 tiene 2 átomos de yodo en el anillo del grupo fenilo, la T3 tiene sólo uno 3,4. Existe también otra forma denominada rT3 (3,3',5' triyodotironina inversa) que no posee actividad biológica (17).

### **6.3. Metabolismo del yodo**

Para formar una cantidad normal de tiroxina se precisan al año unos 50 mg de yodo (ingerido en forma de yoduros), o sea, unos 150mg/día en adultos. La cantidad necesaria es mayor en embarazadas, unos 220 mg/día, y en niños varía con la edad. Si las cantidades ingeridas son crónicamente inferiores aparece bocio (aumento del tamaño de la glándula). Lo mismo ocurre al ingerir sustancias que interfieren en la absorción gastrointestinal del yodo o bien en su utilización por la glándula denominadas bociógenos. Para evitar el déficit de yodo se ha añadido yoduro sódico a la sal común (17).

Los yoduros ingeridos por vía oral se absorben desde el tubo digestivo hasta la sangre donde se une a proteínas séricas (Albúmina). El que permanece libre se elimina por vía renal, pero, en condiciones normales, 1/5 parte es retirada por las células tiroideas para la síntesis de hormonas tiroideas. Para medir el déficit de yodo se puede medir la excreción urinaria del mismo, así, a menor excreción, mayor déficit.

La concentración urinaria de yodo es  $>10 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$  en poblaciones con aporte normal de ese ion. Por otra parte, y en sentido inverso, también las hormonas tiroideas son metabolizadas hasta yoduros en diversos tejidos diana de las mismas. Este yoduro pasa a



sangre y de nuevo es captado por la glándula tiroidea o excretado por orina. Existe una pequeña cantidad de yodo (unos 10-20mg) que se pierde por las heces (17).

#### **6.4. Síntesis de T3 y T4**

La síntesis de hormonas tiroideas se produce en la célula folicular tiroidea. Requiere de un aporte de yodo y la síntesis de TG, que tiene en su estructura primaria, aminoácidos Tirosina (19).

La síntesis de T3 y T4 se puede resumir en las siguientes 5 etapas:

##### **1. Transporte de yoduro (I<sup>-</sup>):**

La célula folicular tiroidea capta yoduro sódico a través del cotransportador de yodo sodio (NIS) situado en la membrana basolateral. Se genera un proceso de difusión activa secundaria ya que el gasto energético se da por la bomba Na/K ATP-asa que expulsa 3 Na<sup>+</sup> para que este junto con el yodo entren a la célula. Este mecanismo es principalmente regulado por la TSH y es capaz de producir concentraciones intracelulares de I<sup>-</sup> que son de 20-40 veces mayores que la concentración plasmática. Este yoduro difunde por la célula hasta la membrana apical, donde es transportado, por la pendrina (transportador yodo-cloro), a las vesículas que se fusionan con la membrana apical (17,20).

##### **2. Formación y secreción de TG:**

El retículo endoplasmático rugoso y el aparato de Golgi son los encargados de sintetizar y glicosilar la TG y secretarla hacia los folículos. Las moléculas de TG glicosilada se empaquetan en vesículas exocitóticas, saliendo así del aparato de Golgi al citoplasma celular. Estas vesículas se funden en la membrana apical que bordea el lumen folicular, liberando su contenido al mismo. Tanto la síntesis de TG como su exocitosis al lumen están bajo el control de la TSH (20).

##### **3. Organificación de la TG:**



Cada molécula de TG contiene unos 110-120 residuos del aminoácido tirosina, que es el sustrato principal que se combina con el yodo en un proceso denominado Organificación de la tiroglobulina para dar lugar a las hormonas tiroideas. Para que los iones yoduro se puedan unir a la tirosina han de pasar a una forma oxidada del yodo. Este proceso de oxidación es mediado por la enzima peroxidasa (TPO) y el peróxido de hidrógeno producido por la oxidasa dual DUOX y el factor de maduración DUOX. La TPO se encuentra en la membrana apical de la célula tiroidea, proporcionando así el yodo oxidado para ser integrado a los residuos tirosilo de la TG (16,17).

#### 4. Acoplamiento de residuos yodados:

Las yodotirosinas en la tiroglobulina se unen por medio de un enlace éter en una reacción que también es catalizada por la TPO (aproximadamente 10 % de los residuos de tirosina de la cadena de tiroglobulina). El primer producto es la monoyodotirosina (MIT). Esta se une con un nuevo yodo en posición 5 para formar diyodotirosina (DIT). Las moléculas de DIT y MIT se unen entre sí mediante un proceso denominado reacción de acoplamiento (16, 17,20).

El principal producto hormonal de la reacción de acoplamiento es la molécula de tiroxina (T4), que resulta de la unión de 2 moléculas de DIT, y que aún forma parte de la molécula de tiroglobulina. En otras ocasiones DIT se une a MIT para formar triyodotironina (T3). En condiciones normales una molécula de TG contiene unas 6 moléculas de MIT, 4 de DIT, 2 de T4 y 0.2 de T3. Sólo existen trazas de rT3 y otros componentes. Si la concentración de yoduro es más baja, no se alcanza el grado de yodación de la TG necesario para la formación de T4, ya que se forman menos residuos de DIT que de MIT. En este caso se favorece la formación de T3, con lo que se forma una molécula más activa biológicamente. Este proceso se conoce como síntesis preferente de T3, y facilita la adaptación a situaciones de ingesta de yodo insuficiente (17).

#### 5. Liberación de hormonas tiroideas:

La TG permite almacenar en los folículos una cantidad de hormona tiroidea suficiente para cubrir las necesidades normales del organismo durante 2 o 3 meses. Para poder liberar T3 y T4, la TG ha de ser reabsorbida por la célula tiroidea (17).



La TG entra al citoplasma mediante un proceso de macropinocitosis, pero sobre todo por micropinocitosis. La superficie apical de las células tiroideas emite extensiones en forma de pseudópodos que rodean pequeñas porciones de coloide, constituyendo vesículas de pinocitosis. Éstas se unen a lisosomas del citoplasma celular dando lugar a fagolisosomas. Los lisosomas contienen unas proteasas, las catepsinas B, L y D, que permiten la proteólisis de la TG (21).

La digestión de la TG deja T3 y T4 intactas, que pasan al torrente circulatorio, mientras que DIT y MIT son retenidas y desyodadas para ser recicladas dentro de la célula. La desyodación de DIT y MIT tiene lugar gracias a la acción de una enzima denominada yodotirosina desyodasa o deshalogenasa (22).

La enzima que desyoda las yodotirosinas DIT y MIT es diferente de las enzimas que desyodan las yodotironinas T4 y T3. La mayoría de este yodo liberado es reutilizado por la glándula para formar nuevas hormonas tiroideas. Respecto a la tiroxina, no toda la T4 liberada por hidrólisis sale a la sangre. Parte de T4 se convierte en T3 gracias a la acción de una yodotironina desyodasa que tiene la particularidad de ser estimulada por la TSH. En condiciones normales, alrededor del 93% de la hormona tiroidea liberada por el tiroides corresponde a T4 y sólo el 7% es T3 (22).

### **6.5. Transporte de las hormonas tiroideas**

En el plasma, la T4 y la T3 se encuentran de dos formas, unidas a proteínas y libres. Más del 99,95% de la T4 y más del 99,5% de la T3 están unidas a las proteínas transportadoras. Estas proteínas son la globulina transportadora de tiroxina (TBG en inglés), la transtirrectina, la albúmina y las lipoproteínas (20).

La T4 se une en un 75% TBG, 12% a albúmina, 10% a transtirrectina y 3% a lipoproteínas, aproximadamente, quedando un 0,02% aproximadamente circulando en forma libre. La T3 se une en un 80% a TBG; 15 % a albúmina y lipoproteínas, 5% a transtirrectina, aproximadamente, quedando un 0,5% aproximadamente circulando en forma libre (20).



Las proteínas transportadoras permiten mantener la concentración de hormona libre en un estrecho margen, asegurando un continuo y permanente aporte de hormona a las células diana. La concentración de T4 y T3 libres es lo que determina la actividad biológica de estas hormonas y está controlada de manera muy precisa. Por ejemplo, cuando existe un aumento en la concentración de proteínas de unión en el plasma, la concentración de hormonas libres disminuye. Este descenso estimula la secreción de TSH hipofisaria que, a su vez incrementa la producción de hormonas libres (17).

#### **6.6. Metabolismo de las hormonas tiroideas**

La producción de hormonas tiroideas se produce íntegramente en la glándula tiroidea y es de 100-130 nmoles/día. La reserva extratiroidea de T4 es de 1000-1300 nmoles, la mayoría extracelular. La tasa fraccional de recambio metabólico de la T4 es de aproximadamente un 10 % por día (vida media de 6,7 días) y de la T3 de un 60 % (vida media de 0,75 días) (17,20).

La T4 se degrada un 10% al día. El 80% es desyodada, un 40% para formar T3 y el otro 40% para formar rT3. El 20% restante o bien se conjuga con glucurón y sulfato, o sufre desaminación o descarboxilación en la cadena de alanina formándose sus derivados acéticos y propiónicos respectivamente. La formación de glucuronoconjugados y sulfatoconjugados de T3 y T4 tiene lugar principalmente en el hígado y en el riñón. En el caso del hígado son excretados por la bilis al intestino, en donde son hidrolizados, volviendo a ser absorbidos como T4 y T3, o eliminados como tales conjugados por las heces (circulación enterohepática). Esta vía es relativamente poco importante en el ser humano. La vía más importante de metabolización de T4 y T3 es la desyodación en cascada de la molécula. La pérdida de un átomo de yodo en la posición 5' de T4 da lugar a la formación de T3, que es más activa biológicamente. Si la pérdida de yodo es en la posición 5 se forma rT3 (inactivación de la T4) (17).

Más del 80% de T3 se produce por desyodación extratiroidea de T4 y el resto se forma directamente por la tiroides<sup>14</sup>. La producción total de T3 es 45-60 nmoles/día. La reserva extratiroidea de T3 es de 75 nmoles, la mayoría intracelular. T3 se degrada mayoritariamente por desyodación a una velocidad mucho mayor que T4, un 75% al día La



producción de rT3 es 45-60 nmoles/día, por desyodación extratiroidea de T4 14. La rT3 se degrada por desyodación a una velocidad más rápidamente que T3 (17).

La desyodación en cascada supone la vía metabólica más importante de las hormonas tiroideas. La desyodación de T3 y T4 se produce en el hígado, riñones y muchos otros tejidos. Existen diferencias entre la proporción T3/T4 en distintos tejidos. Una proporción muy alta de T3/T4 hay en hipófisis y córtex cerebral (17,22).

Existen 3 tipos de desyodasas que mantienen el índice T3/T4 en los tejidos: DI, DII y DIII. Todas contiene el raro aminoácido selenocisteína, y el selenio es esencial para su actividad enzimática (17).

- DI: se encuentra en hígado, riñones, tiroides e hipófisis. Desyoda en el siguiente orden: rT3>T4>T3. Es inhibida por propiltiouracilo (PTU sensible).
- DII: está en cerebro, hipófisis, músculo, piel, placenta y grasa parda; también contribuye a la formación de T3. Desyoda T4>rT3. No inhibida por PTU.
- DIII: presente principalmente en cerebro, piel y placenta. Actúa sobre la posición 5 de T3 y T4, y es probable que sea la fuente principal de rT3 de sangre y tejidos.

El 80% de T3, que es la hormona con mayor actividad biológica, se produce en tejidos extratiroideos gracias a las desyodinasas DI y DII, que están, respectivamente, en la membrana plasmática y en los enzimas microsomales. En sujetos normales, el 65% de T3 producida de forma extratiroidea se debe a DII y el resto a la DI. La proporción en la que contribuye DII es mayor en el hipotiroidismo y menor en el hipertiroidismo (17).

### **6.7. Regulación del eje tiroideo**

La síntesis de las hormonas tiroideas está cuidadosamente regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Todo comienza en el hipotálamo con la síntesis de la hormona liberadora de tirotrina (TRH), esta se transporta al torrente sanguíneo y llega a la adenohipófisis donde estimulara a las células tirotropas para que secreten TSH. Esta ejerce su estimulación a receptores que tiene la glándula tiroidea para estimular la actividad de la adenilato ciclasa



y aumenten el nivel de adenosina monofosfato cíclico conllevando a la síntesis de hormonas tiroideas (19).

1. Eleva la proteólisis de la tiroglobulina, liberándose hormonas tiroideas a sangre.
2. Incrementa la actividad de la bomba de yoduro, que aumenta la captación de yoduro en las células glandulares y su concentración en el coloide.
3. Intensifica la yodación de la tirosina para formar hormonas tiroideas.
4. Aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas.
5. Eleva el número de células tiroideas.

#### Tirotropina

Es una hormona de 31 kDa compuesta de subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ ; la subunidad  $\alpha$  es común a las demás hormonas glucoproteínicas [hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, gonadotropina Coriónica humana, mientras que la subunidad  $\beta$  de la TSH es específica de esta hormona (16). La dopamina, los glucocorticoides y la somatostatina suprimen la TSH, pero no tienen gran importancia desde el punto de vista fisiológico, excepto cuando estas sustancias se administran en dosis farmacológicas (16).

Uno de los estímulos que aumentan la secreción de TRH y, por consiguiente la de TSH, es la exposición al frío, en un control fisiológico de la temperatura por los centros hipotalámicos. En cambio, los estados de ansiedad pueden disminuir la secreción de TSH (17).

Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diurno; alcanza su nivel máximo por la noche. No obstante, estas elevaciones de la TSH son moderadas en comparación con las de otras hormonas hipofisarias, en parte porque la TSH tiene una semivida plasmática relativamente larga (50 min). En consecuencia, las cuantificaciones aisladas de la TSH son adecuadas para valorar la



concentración circulante. Esta hormona desempeña una función crucial en el control del eje tiroideo y es el mejor marcador fisiológico de la acción de las hormonas tiroideas (16).

El eje tiroideo es un caso único que explica bien el efecto de retroalimentación negativo. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Cuando la secreción de T4 y T3 aumentan hasta 1.75 veces del valor normal, la secreción de TSH disminuye prácticamente hasta desaparecer, por acción directa sobre la propia adenohipófisis. La producción tanto de TRH y TSH se inhiben o incrementan según los niveles de T4 y T3, y el punto de ajuste en este eje es establecido por la TSH; los niveles de hormonas tiroideas son el regulador dominante de la producción de TSH (17,22). En el caso de los trastornos de las hormonas tiroideas tenemos el hipotiroidismo e hipertiroidismo. En el primer caso es cuando FT4 y FT3 están bajos con TSH elevada; y en el segundo caso es cuando FT4 y FT3 están elevados y la TSH esta baja (17).

## **6.8. Disfunciones de la glándula tiroides**

### Tirotoxicosis e hipertiroidismo

El hipertiroidismo se refiere específicamente al aumento en la síntesis y secreción de hormonas por parte de la propia glándula tiroides. La tirotoxicosis se aplica para definir el conjunto de síntomas y signos clínicos que se derivan de la exposición de los diversos órganos y tejidos a cantidades excesivas de hormonas tiroideas. Aunque los términos hipertiroidismo y tirotoxicosis suelen emplearse indistintamente, porque suelen coincidir con frecuencia, en realidad se trata de dos conceptos bien diferenciados.

La confusión de ambos términos se entiende porque en la mayoría de ocasiones la tirotoxicosis suele producirse como consecuencia de un hipertiroidismo (23–25).

### Etiología

Desde un punto de vista etiopatogénico, podemos hablar de dos grandes causas de tirotoxicosis: aquellas que cursan con un aumento de síntesis hormonal y las que cursan con una destrucción glandular y liberación de hormona tiroidea preformada a la circulación. Las del primer grupo cursan con una captación gammagráfica de radioyodo normal o aumentada, reflejo de la síntesis hormonal “de novo” y son las que agrupamos bajo el



término de “hipertiroidismo”. En las segundas la captación gammagráfica está disminuida o ausente (26). En la mayoría de los casos, hay una hiperactivación de la función tiroidea no mediada por TSH, por lo que la TSH estará suprimida por los mecanismos de retroalimentación (23).

## Clasificación

### I. Hipertiroidismo (aumento de hormonas tiroideas endógenas).

Autoinmune (Enfermedad de Graves-Basedow), causada por anticuerpos estimulantes del receptor de TSH o TRAb. 1) Del paciente. 2) Maternos (gestación): Enfermedad de Graves fetal, neonatal.

De origen tiroideo: - Nódulos tiroideos autónomos (adenoma tiroideo único o múltiple; carcinoma tiroideo) - Asociado al síndrome de McCune- Albright (mutación de la subunidad  $\alpha$  de la proteína G) - Mutaciones activadoras del receptor de TSH.

A) Hipersecreción de TSH hipofisaria: - Adenoma tiroideo secretor de TSH - Resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas.

B) Destrucción de tejido tiroideo (tiroiditis) con liberación de hormonas tiroideas: - Subaguda o vírica - Fase tirotóxica de la tiroiditis linfocitaria de Hashimoto (hashitoxicosis).

C) Exceso de gonadotropina Coriónica (HCG). Coriocarcinoma, mola hidatídica.

D) Inducida por sobrecarga de yodo (efecto yodo-Basedow): povidona yodada, contrastes yodados, amiodarona, empleo de yodo para la profilaxis del bocio endémico.

E) Tormenta tiroidea o crisis tirotóxica: puede aparecer en situaciones de stress (cirugía, infecciones graves), por la suspensión brusca de tratamiento con antitiroideos y después de terapia con yodo radiactivo (18)

II. Tirotoxicosis por ingesta de hormonas tiroideas (tirotoxicosis accidental, Iatrógena, facticia).

III. Hipertiroxinemia sin tirotoxicosis (hipertiroxinemia eutiroides clínicamente)



- A) Resistencia generalizada a las hormonas tiroideas.
- B) Hipertiroxinemia eutiroides por deficiencia de 5' - monodeiodinasa.
- C) Hipertiroxinemia transitoria en enfermedades no tiroideas:

-enfermedad psiquiátrica aguda (descrita en el adulto)

-síndrome de la enfermedad eutiroides (en enfermedades agudas)

-hipertiroxinemia por fármacos (amiodarona, anfetaminas, heparina, propranolol, contrastes iodados) por disminución en la conversión de T4 a T3 (25).

Causas de tirotoxicosis con captación de radioyodo normal o aumentada

#### Enfermedad de Graves

Es la causa más frecuente de tirotoxicosis tanto en adultos como en niños, especialmente en mujeres (relación 10:1) con un pico de incidencia entre los 20-40 años. Se trata de una enfermedad autoinmune, caracterizada por la producción de inmunoglobulinas  $IgG$ , que estimulan el receptor de la hormona estimulante del tiroides. Se distingue clínicamente de otras formas de hipertiroidismo por la presencia de bocio difuso, oftalmopatía y, ocasionalmente, mixedema pretibial. Los síntomas de hipertiroidismo se desarrollan de forma rápidamente progresiva en 2-3, pueden ser de carácter moderado-severo y se asocian al bocio difuso (23,26).

#### Bocio tóxico multinodular y adenoma tóxico

Es la segunda causa más frecuente de tirotoxicosis y la causa más frecuente en ancianos, especialmente en regiones con déficit de yodo (en el caso del bocio multinodular). Se produce un hiperplasia focal o difusa de las células de los folículos tiroideos, como consecuencia de mutaciones somáticas en los genes del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (26).

#### Hashitoxicosis

Se sitúa dentro del espectro de causas autoinmunes de tirotoxicosis. Inicialmente se comporta como una enfermedad de Graves, con anticuerpos estimulantes del receptor de la



TSH, y posteriormente vira a hipotiroidismo, tras una infiltración linfocítica crónica glandular similar a la de la enfermedad de Hashimoto (26).

#### Exceso de yodo

Puede desencadenar hipertiroidismo en altas dosis; por ejemplo, tras la ingesta de amiodarona o tras la inyección de contraste yodado en una tomografía computarizada (TC). La captación gammagráfica estará aumentada sólo cuando haya pasado suficiente tiempo para que el yodo administrado sea excretado (habitualmente entre 2 y 4 semanas) (26).

#### Enfermedad trofoblástica y tumores de células germinales

En la mola hidatiforme/coriocarcinoma y en algunos tumores testiculares de células germinales, se produce una hipersecreción de la hormona gonadotropina Coriónica humana (hCG), cuya subunidad  $\beta$  tiene una alta homología con la de la TSH. Algunos de estos casos cursan con hipertiroidismo clínico (26).

#### Hipertiroidismo mediado por TSH

Puede producirse por causas neoplásicas (adenoma hipofisario productor de TSH) o no neoplásicas (mutaciones en el receptor nuclear de la  $T_3$  o mutaciones activadoras del receptor de la TSH) (26).

#### Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo

Las manifestaciones clínicas y la severidad de los síntomas no solo dependen de los niveles de hormonas tiroideas sino también de la causa del hipertiroidismo y de factores individuales como la edad o comorbilidades del paciente. En la práctica, se debe sospechar de hipertiroidismo ante la presencia de signos tirotóxicos, hipertrofia tiroidea o signos oculares (23,24).

El incremento en la termogénesis produce intolerancia al calor, discreta elevación térmica, aumento de sudoración, piel húmeda (termofobia con diaforesis). El aumento del gasto metabólico basal conduce a la pérdida de peso a pesar del aumento del apetito. También está aumentada la motilidad intestinal, y es frecuente la hiperdefecación y malabsorción que contribuye a la pérdida de peso. En un 40% de los casos puede haber alteración de las transaminasas que se normalizan tras la corrección del hipertiroidismo (16).



La hiperactividad simpática se asocia a retracción palpebral. Hay que diferenciarla de la orbitopatía tiroidea (OT) asociada a la EGB. A nivel cardiovascular, es frecuente la taquicardia y en un 10-20% de los casos, especialmente en ancianos, puede producir fibrilación auricular. El aumento de la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno pueden precipitar un ángor o insuficiencia cardíaca. El consumo de oxígeno está aumentado y el paciente puede tener sensación de disnea. Desde el punto de vista neuropsiquiátrico, es frecuente el nerviosismo, temblor, irritabilidad, insomnio y labilidad emocional. En ancianos, sin embargo, en lugar de síntomas de hiperactividad adrenérgica puede predominar la apatía que a veces se confunde con un síndrome depresivo. El hipertiroidismo estimula la resorción ósea, de forma que si se mantiene en el tiempo puede derivar en osteoporosis y aumento del riesgo de fractura. El hipertiroidismo produce un aumento de la globulina transportadora de hormonas sexuales y una disminución de la fracción libre de estas, conduciendo a alteraciones menstruales e infertilidad en la mujer y disfunción eréctil en el varón (17,18).

## Hipotiroidismo

### Definición

Se denomina hipotiroidismo a la situación clínica producida por un déficit de la actividad de las hormonas tiroideas en los tejidos diana, necesaria para mantener el correcto funcionamiento del organismo. Esta situación puede estar producida por una alteración de la glándula tiroidea, constituyendo el denominado hipotiroidismo, o por una insuficiente estimulación glandular por la tirotrópina (TSH) debido a una afectación hipofisaria o hipotalámica, que da lugar al hipotiroidismo secundario y terciario, respectivamente(27).

### Clasificación

Existen varias clasificaciones del hipotiroidismo atendiendo a la presencia o ausencia de bocio, si es congénito o adquirido o transitorio o permanente, pero la clasificación más práctica es la etiológica, que se basa en el nivel en el que se produce la alteración: glándula tiroidea (hipotiroidismo primario); central cuando se produce en la hipófisis (secundario) o en el hipotálamo (terciario); y periférico cuando acontece en los tejidos diana (resistencia periférica a las hormonas tiroideas(27)).



### Hipotiroidismo primario:

Está causado por la incapacidad de la glándula tiroides para producir suficiente cantidad de hormona.

### Hipotiroidismo central:

El hipotiroidismo secundario o hipofisario se produce por un déficit de TSH, mientras que el hipotiroidismo terciario o hipotalámico por un déficit de la hormona liberadora de TSH (TRH). Ambos suponen menos del 1% de los casos de hipotiroidismo y se engloban bajo el término de hipotiroidismo central, frecuentemente utilizado, ya que a veces las alteraciones se dan en ambas localizaciones o es difícil diferenciar el nivel al que se producen. En muchos casos, el hipotiroidismo central se acompaña de la reducción en la secreción de otras hormonas hipofisarias en el contexto de un hipopituitarismo, mientras que el déficit aislado, tanto congénito como adquirido, es infrecuente (28).

### Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico es un diagnóstico bioquímico definido por un nivel de T4 libre en el rango normal y un nivel elevado de TSH. Los pacientes pueden tener o no síntomas atribuibles al hipotiroidismo. Al repetir las pruebas, los niveles de TSH pueden normalizarse espontáneamente en muchos pacientes. Sin embargo, en un estudio prospectivo de 107 pacientes mayores de 55 años, un nivel inicial de TSH superior de 10 a 15 mUI/L fue la variable más fuertemente asociada con la progresión a hipotiroidismo manifiesto. Los títulos elevados de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea también aumentan el riesgo de progresar a una insuficiencia de la glándula tiroides, incluso cuando el nivel de TSH es inferior a 10 mUI por litro. Se debe considerar el tratamiento con levotiroxina en pacientes con niveles iniciales de TSH superiores a 10 mUI por litro, pacientes con títulos elevados de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, pacientes con síntomas sugestivos de hipotiroidismo y niveles de TSH entre 5 y 10 mUI por litro, y para pacientes que están embarazadas o que están intentando concebir(29).

### Etiología del hipotiroidismo primario

#### Tiroiditis crónica autoinmune:



La tiroiditis crónica autoinmune (TCA) o tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo en áreas sin déficit de yodo, producida por la destrucción del tejido tiroideo mediada por células inmunes y anticuerpos. Existen dos variantes, una con bocio (difuso o multinodular) caracterizada por la infiltración linfocitaria masiva del tiroides y cierto grado de fibrosis, y otra atrófica más frecuente y con predominio de fibrosis. La TCA suele presentarse con hipotiroidismo, pero también con normofunción tiroidea, e incluso con una fase transitoria de hipertiroidismo que se denomina “hashitoxicosis” (30).

Tiene una alta incidencia familiar y es mucho más frecuente en mujeres. Está influenciada por factores genéticos y ambientales, de manera que parece existir una base poligénica y es más frecuente en áreas geográficas de mayor ingesta de yodo, que se cree que aumenta la antigenicidad de la tiroglobulina. La presencia de anticuerpos antitiroideos confirma el diagnóstico, siendo más frecuentes los anti-peroxidasa (TPO) presentes en el 95% de los casos, mientras que los anticuerpos antitiroglobulina se encuentran en el 60%(31).

Ablación tiroidea:

El hipotiroidismo primario que se produce por ablación del tejido tiroideo aparece de forma diferente según sea la causa. En el caso de la tiroidectomía total, el hipotiroidismo franco aparece a las 4 semanas de la intervención, mientras que en los casos de tiroidectomía subtotal o hemitiroidectomía el hipotiroidismo suele ser leve, a veces transitorio, o incluso se mantiene la normofunción tiroidea de forma permanente. El tratamiento con yodo radioactivo en la enfermedad de Graves produce hipotiroidismo en un porcentaje superior al 50%, mientras que en el tratamiento del nódulo hiperfuncionante, el porcentaje desciende alrededor de un 10%. El tiempo de aparición tras el tratamiento es variable, aunque la mayoría de ellos lo hace en el primer año (32).

Defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas

El otro grupo de enfermedades primarias de la tiroides lo constituyen los defectos en la síntesis de las hormonas tiroideas. Los trastornos congénitos del transporte de yodo, alteración en la organificación del mismo por defecto de las peroxidasa, déficit en la



síntesis de tiroglobulina o déficit de la de yodinas alteran el proceso de formación de las hormonas tiroideas (32).

Diversos fármacos pueden alterar la producción de hormonas tiroideas. Los antitiroideos, el litio y la amiodarona son los más frecuentes. El litio interfiere con la liberación de la T4 con aumento transitorio de la TSH y con posibilidad de producir hipotiroidismo permanente si existe una TCA previa. El interferón-alfa puede activar la autoinmunidad tiroidea produciendo hipo o hipertiroidismo que suele remitir al suspender el tratamiento y la amiodarona, que contiene elevadas cantidades de yodo, también puede inducir hipo o hipertiroidismo(28,32).

Yodo:

Tanto el déficit como el exceso de yodo pueden producir hipotiroidismo. El déficit de yodo es la causa más frecuente de hipotiroidismo y bocio en todo el mundo (30)

El exceso de yodo puede causar hipotiroidismo mediante la inhibición de la organificación del yodo y síntesis de T4 y T3 (efecto Wolff-Chaikoff). Generalmente, la glándula tiroidea sana puede compensar este efecto inhibiendo el transporte de yodo, lo que se denomina fenómeno de escape (30).

Sin embargo, en aquellos pacientes que presenten alguna alteración tiroidea subyacente que altere el fenómeno de escape, puede desarrollarse hipotiroidismo ante un exceso de yodo. Este excesivo aporte de yodo puede provenir de la dieta y de tratamientos como polivitamínicos, antisépticos tópicos, colutorios, jarabes, amiodarona y contrastes yodados (30).

Otras causas de pérdida de tejido tiroideo:

El hipotiroidismo puede aparecer, también, en la fase tardía de una tiroiditis subaguda, generalmente transitorio, y puede también ser consecuencia de la destrucción de la glándula tiroidea por procesos infiltrativos como la amiloidosis y sarcoidosis, por tumores primarios, fundamentalmente linfomas o metástasis (27).

Presentación clínica



Los receptores de hormonas tiroideas regulan muchos procesos fisiológicos clave. En consecuencia, el hipotiroidismo puede provocar una gran variedad de signos y síntomas clínicos. La gravedad de estas manifestaciones generalmente refleja el grado de disfunción tiroidea y el curso temporal del desarrollo del hipotiroidismo. Los síntomas comúnmente asociados con el hipotiroidismo suelen ser inespecíficos. Estos incluyen aumento de peso, fatiga, falta de concentración, depresión, dolor muscular difuso e irregularidades menstruales. Los síntomas con alta especificidad de hipotiroidismo incluyen estreñimiento, intolerancia al frío, piel seca, debilidad de los músculos proximales y caída o adelgazamiento del cabello (33).

Los síntomas del hipotiroidismo pueden variar con la edad y el sexo. Los bebés y los niños pueden presentar con mayor frecuencia letargo y falta de crecimiento. Las mujeres que tienen hipotiroidismo pueden presentar irregularidades menstruales e infertilidad. En pacientes mayores, el deterioro cognitivo puede ser la única manifestación. Los hallazgos del examen asociados con el hipotiroidismo incluyen, entre otros, bocio, fase de relajación retardada de los reflejos tendinosos profundos, cabello fino o quebradizo, piel seca y edema periférico (33).

El coma mixedematoso es una manifestación rara pero extremadamente grave de hipotiroidismo que ocurre con mayor frecuencia en mujeres mayores con antecedentes de hipotiroidismo primario. Los cambios en el estado mental, que incluyen letargo, disfunción cognitiva e incluso psicosis e hipotermia, son las características distintivas del coma mixto. También pueden ocurrir hiponatremia, hipoventilación y bradicardia. El coma mixedematoso, tiene una incidencia anual de 0,22 por millón de habitantes (34).

Debido a que el coma mixedematoso es una emergencia médica con una alta tasa de mortalidad, incluso con el tratamiento adecuado, los pacientes deben ser tratados en la unidad de cuidados intensivos, donde se les puede brindar soporte ventilatorio, electrolítico y hemodinámico adecuado. También pueden ser necesarios corticosteroides. Es fundamental buscar causas precipitantes, como infecciones, enfermedades cardíacas, trastornos metabólicos o consumo de drogas (34).



### **6.9. Disfunciones por autoinmunidad tiroidea**

Las enfermedades autoinmunes (EA) constituyen un grupo heterogéneo de más de 100 condiciones patológicas que se caracterizan por una alteración en la regulación de los procesos inflamatorios contra uno o múltiples autoantígenos (19). Se estima que entre el 3% y el 10% de la población general tiene al menos una EA, y entre ellos, entre el 5% y el 10% tiene otra EA adicional (20). Es importante destacar que el 80% de todos los pacientes diagnosticados con enfermedades autoinmunes son mujeres, lo que sugiere una fuerte predisposición de género en la susceptibilidad a estas condiciones (21).

Las enfermedades autoinmunes suelen clasificarse en órgano específicas y no específicas, dependiendo de si afectan a un órgano específico o a varios sistemas orgánicos. En las enfermedades autoinmunes no específicas, la actividad autoinmune es sistémica, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico. Por otro lado, en las enfermedades autoinmunes específicas, la respuesta inmune se dirige hacia antígenos de un solo órgano. Una de las enfermedades autoinmunes órgano específicas más comunes es la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) (22).

La ETA abarca un espectro de trastornos, que incluyen la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves-Basedow (EBD). La tiroiditis de Hashimoto (TH) se caracteriza por una inflamación crónica de la glándula tiroidea, lo que conduce a la destrucción progresiva del tejido tiroideo y, en consecuencia, a la aparición de hipotiroidismo. Por otro lado, la EGB se caracteriza por la producción excesiva de hormonas tiroideas, lo que resulta en hipertiroidismo (23).

La EGB se produce una pérdida de la tolerancia inmune, con infiltración de linfocitos T en la tiroides y activación de los linfocitos B, así como un aumento de la síntesis y secreción de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH. (TSHr). En consecuencia, la interacción entre el TSHr y su autoanticuerpo específico (TRAb) provoca una respuesta inmune que resulta en bocio, hipertiroidismo, oftalmopatía y dermatopatía (24)

En la TH se produce una respuesta inmune celular con alta carga inflamatoria y apoptosis, que provoca destrucción tisular y disfunción tiroidea. La TH también comparte mecanismos humorales con la EGB, con la presencia de autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO) y la tiroglobulina (Tg) (24)



## Factores genéticos y ambientales que contribuyen a las ETA

Generalmente se acepta que la enfermedad tiroidea autoinmune es producto de múltiples factores ambientales que actúan en base a la susceptibilidad genética, junto con algunos mecanismos epigenéticos. Sin embargo, el mecanismo molecular por el cual la disfunción inmune conduce a la destrucción del tejido tiroideo sigue sin explicarse en gran medida (24).

La ETA se considera una enfermedad familiar, ya que se encuentran antecedentes familiares entre los pacientes con EGB en más de un 60% de los casos (24).

Los factores nutricionales asociados con la ETA incluyen deficiencia de hierro, exceso de yodo, deficiencia de selenio, deficiencia de vitamina D y consumo de gluten (24).

Entre los factores no genéticos y no nutricionales destacan los disruptores endocrinos, como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el estrés psicológico y fármacos como la amiodarona, el IFN- $\alpha$  y el microquimerismo fetal, entre otros. Los mecanismos moleculares que explican las asociaciones entre estos factores y la ETA son complejos y no del todo claros. Lo más probable es que estos factores interactúen con la susceptibilidad genética de un individuo a manifestar un riesgo determinado de ETA (19,24).

## Antígenos tiroideos en la ETA

La característica principal en la patogénesis de la ETA es la activación de respuestas inmunes tanto humorales como celulares contra un autoantígeno. Así, los autoanticuerpos dirigidos contra diversos antígenos tiroideos contribuyen a la expansión de la respuesta autoinmune e incluso desempeñan un papel funcional, ya que pueden inducir la secreción de hormonas tiroideas.

Los principales antígenos tiroideos que pueden inducir una respuesta mediada por anticuerpos son TSHR, Tg y TPO; sin embargo, también se describen otros dos antígenos: la pendrina y el simportador Na/I (NIS) (19,20).

La peroxidasa tiroidea (TPO) cataliza la yodación de tirosinas en tiroglobulina (Tg), que une uno o dos yodos para formar monoyodotirosina (MIT) o diyodotirosina (DIT), respectivamente. La TPO también cataliza el acoplamiento de residuos de yodotirosina para



formar triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) unidas a Tg, mientras que la oxidasa dual (DUOX) suministra peróxido de hidrógeno para la biosíntesis de hormonas tiroideas (TH). La TPO es también un antígeno tiroideo importante, al que se dirigen las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares. Los autoanticuerpos TPO (TPOAb) ocurren en casi todos los pacientes con TH y aproximadamente en el 75% de los individuos con EGB, mientras que su positividad en pacientes eutiroideos puede ser un factor de riesgo para futuros trastornos de la tiroides (25).

La tiroglobulina (TG) es el autoantígeno más grande y abundante en la glándula tiroides. Es un homodímero de glicoproteína soluble compuesto por dos subunidades de ~330 kDa cada una. La Tg es la matriz para la síntesis de TH y es la forma en que se almacenan las hormonas en la glándula. Los anticuerpos anti-Tg (TgAb) pueden estar presentes en altas concentraciones en la ETA; sin embargo, también se encuentran en algunos individuos clínicamente eutiroideos. Por lo tanto, son menos predictivos de disfunción tiroidea manifiesta que los TPOAb (25).

El receptor de la tirotropina (TSHR) es indispensable para la transducción de señales de tirotropina (TSH), la producción de hormonas tiroideas y la proliferación de células epiteliales foliculares. TSHR se expresa principalmente en la membrana basolateral de los tirocitos. Los autoanticuerpos contra TSHR están directamente involucrados en la fisiopatología de las ETA y se recomienda su medición para el diagnóstico temprano y el tratamiento de pacientes con EGB (25).

### **6.10. Pruebas de Laboratorio para el Perfil Tiroideo**

El perfil tiroideo es una herramienta fundamental en la evaluación de la función de la glándula tiroides, permitiendo detectar tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo, así como otras posibles alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas y enzimas específicas. En este capítulo, se describirán los principales métodos de laboratorio utilizados para la determinación del perfil tiroideo, incluyendo técnicas de análisis de hormonas tiroideas, enzimas y autoanticuerpos asociados con enfermedades tiroideas autoinmunes.

Análisis de Hormonas Tiroideas



Los análisis de hormonas tiroideas se centran principalmente en la medición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la triyodotironina (T3) y la tetrayodotironina (T4). La determinación de TSH sérica es el primer paso en la evaluación del perfil tiroideo, ya que es una indicación sensible de la función tiroidea. La TSH estimula la producción y liberación de T3 y T4 por la glándula tiroides, por lo que niveles elevados de TSH indican hipotiroidismo, mientras que niveles bajos indican hipertiroidismo (26).

La medición de T3 y T4 se realiza para evaluar los niveles circulantes de estas hormonas. La T4 es la principal hormona secretada por la glándula tiroides y es convertida en T3, la forma más activa de la hormona, en tejidos periféricos. La T3, aunque presente en menor cantidad, es más potente biológicamente que la T4. Estas mediciones se realizan mediante técnicas de inmunoanálisis, como la inmunoquimioluminiscencia (ICL) o ensayos enzimáticos (26).

#### Análisis de Enzimas Tiroideas

Entre las enzimas tiroideas, dos de las más importantes son la tiroperoxidasa (TPO) y la tiroglobulina (TG). La TPO es una enzima clave en la síntesis de hormonas tiroideas, mientras que la TG es una proteína esencial en el proceso de almacenamiento de hormonas tiroideas en la glándula tiroides. La detección de autoanticuerpos contra estas enzimas, como los anticuerpos anti-TPO y anti-TG, es útil en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes de la tiroides, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves (14)

#### Métodos de Análisis para Autoanticuerpos Tiroideos

La detección de autoanticuerpos contra antígenos tiroideos específicos se realiza mediante técnicas inmunológicas, como la inmunotransferencia de Western (Western Blot), la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) o ensayos inmunoenzimáticos (ELISA). Estos métodos permiten identificar la presencia de autoanticuerpos, como los anticuerpos anti-TPO y anti-TG, que son indicativos de procesos autoinmunes en la glándula tiroides (15).



En resumen, el análisis del perfil tiroideo se realiza mediante una combinación de técnicas de inmunoanálisis y enzimáticas, que permiten la detección precisa de hormonas tiroideas, enzimas y autoanticuerpos asociados con enfermedades tiroideas. La correcta interpretación de estos resultados es crucial para el diagnóstico y manejo adecuado de las disfunciones tiroideas (15).



## **7. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Tipo de estudio**

Descriptivo de corte transversal.

### **Área de estudio**

Laboratorio de bioquímica Dr. Jean Marc Longueville, UNAN-León. Ubicado en el recinto Universitario Carlos Fonseca Amador, en la zona Sur de la ciudad de León.

### **Población de estudio**

Pacientes que acudieron al servicio del LB-DJML a realizarse un control tiroideo y que acepten participar en el estudio.

### **Muestra**

La muestra se calculó en base a la fórmula de tamaño de muestra para población desconocida, tomando en cuenta un nivel de confianza del 95%, un error permisible del 5% y una prevalencia esperada del 10% (19). EL tamaño de la muestra fue de 130 pacientes.

### **Muestreo**

No probabilístico por conveniencia.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes adultos (mayores de 18 años) que acudieron al LB-DJML a realizarse pruebas de perfil tiroideo.
2. Pacientes que brindaron su consentimiento informado para participar en el estudio.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes con hipotiroidismo congénito.
3. Pacientes con hipo-función por tiroidectomía.



## **Fuente de información**

Primaria: se obtuvo la información directamente de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión-exclusión y que acordaron participar en el estudio. Se procedió a la recopilación de la información a través de la aplicación de una ficha de recolección de datos, la cual contiene las variables de interés del estudio.

## **Instrumento de recolección de datos**

1. Ficha de recolección de datos con la cual se entrevistó al paciente. Esta contempla características sociodemográficas, clínicas y preguntas claves para los objetivos del estudio.
2. Test de laboratorio realizado: perfil tiroideo, determinación de anticuerpos Anti-TPO y Anti-TG, por el método de ELISA.

## **Plan de manejo y procesamiento de muestra**

- 1) Se recolectó por medio de venopunción una muestra de sangre por cada paciente que haya aceptado participar del estudio y que cumpla con los criterios del estudio.
- 2) Tras la separación del coagulo, las muestras se centrifugaron por 5 min. a 5 000 rpm.
- 3) Las muestras se guardaron en tubos de ensayo plásticos rotulados con código y fecha en el congelador a  $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$  por una semana.
- 4) Una vez por semana se realizaron los perfiles tiroideos por el método de ELISA.
- 5) En el día de procesamiento de muestras, se empezó por temperar los Kits de reactivos y muestras a realizarse.
- 6) El procedimiento del perfil tiroideo (T3, T4 y TSH) se realizó tal como lo estipula el prospecto del fabricante.
- 7) Las muestras de los pacientes clasificados con cualquier hipotiroidismo (ver criterios de clasificación de DT.), se almacenaron en el congelador a  $-20^{\circ}\text{C}$  por un máximo de un mes.
- 8) Una vez al mes, todas las muestras almacenadas de los pacientes hipotiroideos, se procesaron de igual manera con el paso 5 y se sometieron a los test de Ac. Anti-TPO y Ac.



Anti-TG por el método de ELISA. El procedimiento se realizó tal como lo especifica el fabricante.

9) Las muestras que resultaron positivas (ver criterios de autoinmunidad), serán conservadas hasta que pierdan viabilidad.

### **Plan de procesamiento de datos.**

#### **Recopilación de datos:**

- La ficha de recolección de datos se realizó mediante una entrevista directa por los investigadores haciendo uso del software de Google Forms, el cual estaba vinculado a una base de datos basada en hojas de cálculo de Excel con los datos clínicos y sociodemográficos de los participantes durante el periodo comprendido.
- Los resultados de los perfiles tiroideos y de los test de Ac. Anti-TPO y Ac. Anti-TG se introdujeron a la base de datos una vez disponibles.
- De manera conjunta se creó una segunda base de datos en el programa estadístico SPSS versión 27 (ver Plan de análisis estadísticos)
- La clasificación de las disfunciones tiroideas y la positividad de autoanticuerpos siguió los siguientes criterios:



## Criterios de clasificación de DT.

DT	Criterios
<b>Eutiroideo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH entre 0,4 – 4,5 UI/L</li> <li>• T4 entre 4,8 – 12 µg/dL</li> <li>• Paciente sin diagnóstico previo</li> <li>• Paciente sin medicación tiroidea</li> <li>• Pacientes con o sin síntomas asociados</li> </ul>
<b>Hipotiroidismo clínico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH &gt; 4,5 UI/L</li> <li>• T4 &lt; 4,8 µg/dL</li> <li>• Paciente con o sin diagnóstico previo</li> <li>• Paciente con o sin medicación tiroidea</li> <li>• Paciente con algún síntoma asociado</li> </ul>
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH &gt; 4,5 UI/L</li> <li>• T4 entre 4,8 – 12 µg/dL</li> <li>• Paciente con o sin diagnóstico previo</li> <li>• Paciente sin medicación tiroidea</li> <li>• Pacientes con o sin síntomas asociados</li> </ul>
<b>Hipertiroidismo clínico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH &lt; 0,4 UI/L</li> <li>• T4 &gt; 12 µg/dL</li> <li>• Paciente con o sin diagnóstico previo</li> <li>• Paciente con o sin medicación tiroidea</li> <li>• Paciente con algún síntoma asociado</li> </ul>
<b>Hipertiroidismo subclínico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH &lt; 0,4 UI/L</li> <li>• T4 entre 4,8 – 12 µg/dL</li> <li>• Paciente con o sin diagnóstico previo</li> <li>• Paciente sin medicación tiroidea</li> <li>• Pacientes con o sin síntomas asociados</li> </ul>
<b>Hipotiroidismo controlado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH entre 0,4 – 4,5 UI/L</li> <li>• T4 entre 4,8 – 12 µg/dL</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente con diagnóstico previo de hipotiroidismo</li> <li>• Paciente con medicación tiroidea</li> <li>• Pacientes con o sin síntomas asociados</li> </ul>
<b>Hipertiroideo controlado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH entre 0,4 – 4,5 UI/L</li> <li>• T4 entre 4,8 – 12 µg/dL</li> <li>• Paciente con diagnóstico previo de hipertiroidismo</li> <li>• Paciente con medicación tiroidea</li> <li>• Pacientes con o sin síntomas asociados</li> </ul>

### Criterios de autoinmunidad

Positividad	Criterios
<b>Anti-TPO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TPO &gt; 150 UI/mL</li> </ul>
<b>Anti-TG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-TG &gt; 200 UI/mL</li> </ul>

### Plan de procesamiento de los datos.

#### Análisis descriptivo:

Se realizó un análisis descriptivo de las variables clínicas y sociodemográficas de la población en estudio utilizando estadísticas como frecuencias y porcentajes.

#### Pruebas de comparación de grupos:

Para evaluar la asociación entre las variables independientes (características clínicas y sociodemográficas) y la disfunción tiroidea (variable dependiente), se utilizaron pruebas de comparación de grupos adecuadas.

En el caso de variables categóricas, se emplearon la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para la asociación de las características clínicas en función de la enfermedad Tiroidea.



## **Presentación de resultados**

- Los hallazgos se presentaron en forma de tablas y gráficos para facilitar la comprensión de los datos.
- Se redactó un informe detallado que incluyó la descripción de la metodología utilizada, los resultados obtenidos y las conclusiones alcanzadas.

## **Consideraciones éticas.**

Todo paciente fue abordado con un consentimiento informado y la pertinente presentación del estudio. Tras la aclaración de cualquier duda, la satisfactoria comprensión y deseo de participar del paciente, se procedió al llenado del consentimiento el cual contempla lo siguiente:

Hace constar que el participante ha recibido información clara sobre los propósitos del estudio, los procedimientos involucrados, los posibles beneficios y riesgos, así como su derecho a retirarse en cualquier momento sin consecuencias negativas.

Establece el compromiso a la protección de los datos personales del participante, los cuales fueron tratados con confidencialidad y privacidad. La información recopilada durante el estudio fue manejada de manera segura y solo divulgada de forma anónima para los fines específicos relacionados con la investigación.

Asegura que todos los aspectos éticos fueron rigurosamente supervisados por el equipo de investigadores, tutor y abalados por el comité de ética de la facultad de ciencias médicas de la UNAN-León.



## 8. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Descripción operacional	Valor
<b>Código del paciente</b>	Forma de identificar a los pacientes en el estudio.	Iniciales del paciente y fecha de nacimiento
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento de la toma de muestra.	Años
<b>Grupo etario</b>	Segregación de edades por grupos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 – 29</li> <li>• 30 – 39</li> <li>• 40 – 49</li> <li>• Mayores 50</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Condición Genética que distingue hombres y mujeres.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Masculino</li> <li>2. Femenino</li> </ol>
<b>Procedencia</b>	Lugar donde procede o es originario el paciente.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Urbano</li> <li>2. Rural</li> </ol>
<b>Diagnóstico previo de disfunción tiroidea</b>	Si el paciente tiene o no un diagnóstico médico previo de disfunción tiroidea.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipotiroidismo</li> <li>2. Hipertiroidismo</li> <li>3. No</li> </ol>
<b>Alteración morfológica en la tiroides.</b>	Si el paciente tiene alguna alteración morfológica en la tiroides.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No</li> <li>2. Nódulo tiroideo</li> <li>3. Cáncer de tiroides</li> <li>4. Bocio</li> <li>5. Otro</li> </ol>
<b>Consumo de algún medicamento para la tiroides</b>	Si el paciente consume o no algún fármaco para el tratamiento de disfunción tiroidea.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Antecedentes familiares de problemas tiroideos</b>	Si el paciente tiene o no algún familiar directo que padezca o haya padecido alguna enfermedad tiroidea.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Alteración en la</b>	Presencia de uno o más signos de alteraciones visibles o palpables en	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No</li> <li>2. Sensación de</li> </ol>



<b>zona anterior del cuello</b>	la zona anterior del cuello.	<p>protuberancia o hinchazón</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Dolor al palpar la zona</li> <li>4. Cambios en el tamaño del cuello</li> <li>5. Bulto o bultos palpables</li> <li>6. Molestia al tragar.</li> </ol>
<b>Síntomas relacionados con disfunción tiroidea</b>	Si el paciente ha experimentado alguno de los síntomas más frecuentes relacionados al hipo e hipertiroidismo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga</li> <li>• Aumento de peso</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Sensibilidad al frío</li> <li>• Sensibilidad al calor</li> <li>• Palpitaciones cardíacas</li> <li>• Irritabilidad o cambios de estado de ánimo.</li> <li>• Hinchazón en la cara y/o extremidades</li> <li>• Insomnio</li> <li>• Menstruación irregular</li> <li>• Ninguna de las anteriores</li> </ul>
<b>Autoinmunidad</b>	Si el paciente tiene alguna condición autoinmune diagnosticada.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No</li> <li>2. Tiroiditis de Hashimoto</li> <li>3. Enfermedad de Graves</li> <li>4. Diabetes tipo 1</li> <li>5. Lupus eritematoso sistémico</li> <li>6. Artritis reumatoide</li> </ol>
<b>Enfermedad crónica</b>	Si el paciente tiene alguna enfermedad crónica de base.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diabetes Mellitus</li> <li>2. Hipertensión</li> <li>3. Enfermedad cardíaca</li> <li>4. Asma</li> <li>5. Enfermedad renal crónica</li> </ol>
<b>Consumo de</b>	Si el individuo consume o no	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No</li> </ol>



<b>alcohol</b>	bebidas alcohólicas y con qué frecuencia.	2. Ocasional 3. Frecuente 4. Muy frecuente
<b>Consumo de cigarrillos</b>	Si el individuo consume o no cigarrillos y con qué frecuencia.	5. No 6. Ocasional 7. Frecuente 8. Muy frecuente
<b>Variable</b>	<b>Descripción operacional</b>	<b>Valor</b>
<b>T4</b>	Nivel sérico de T4 del paciente	µg/dl
<b>T3</b>	Nivel sérico de T3 del paciente	ng/dl
<b>TSH</b>	Nivel sérico de TSH del paciente	mUI/ml
<b>Anti-TPO</b>	Nivel sérico de Ac. anti-TPO del paciente	UI/ml
<b>Anti-TG</b>	Nivel sérico de Ac. Anti-TG del paciente	UI/ml

<b>Clasificación</b>	Clasificación del estado tiroideo del paciente.	1. Eutiroideo 2. Hipotiroidismo clínico 3. Hipotiroidismo subclínico 4. Hipertiroidismo clínico 5. Hipertiroidismo subclínico 6. Hipotiroideo controlado 7. Hipertiroideo controlado
<b>DF</b>	Si el paciente presenta cualquier disfunción tiroidea.	1. Sí 2. No
<b>Positividad Anti-TPO</b>	Nivel sérico de TSH del paciente	3. Sí 4. No
<b>Positividad Anti-TG</b>	Nivel sérico de Ac. anti-TPO del paciente	5. Sí 6. No



## 9. RESULTADOS.

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal el cual estuvo enfocado en la determinación de la prevalencia de enfermedad tiroidea en la población general que asistía a sus chequeos rutinarios de perfil Tiroideo. Se analizaron un total de 130 pacientes que cumplieron los criterios de Inclusión y exclusión, a todos los pacientes se les analizo los niveles séricos de T4, T3 y TSH, posteriormente a los pacientes catalogados como Hipotiroideos, se les analizo los anticuerpos Anti-TPO y Anti-Tiroglobulina. Los resultados se presentan a continuación.

En relación a la caracterización socio-epidemiológica de la población de estudio, se pudo observar que el 91.5% fueron mujeres, con edades de entre 18 y 78 años, predominando el grupo etario de mayor o igual a 50 años de edad con un 36.9%, el 76.9 % de la población residían en la zona urbana de la ciudad, la mayoría de la población de estudio no referían antecedentes familiares de Enfermedad Tiroidea (60.8%), no referían consumo de alcohol (76.2%) ni hábitos de fumar (92.3%). Ver Tabla 1

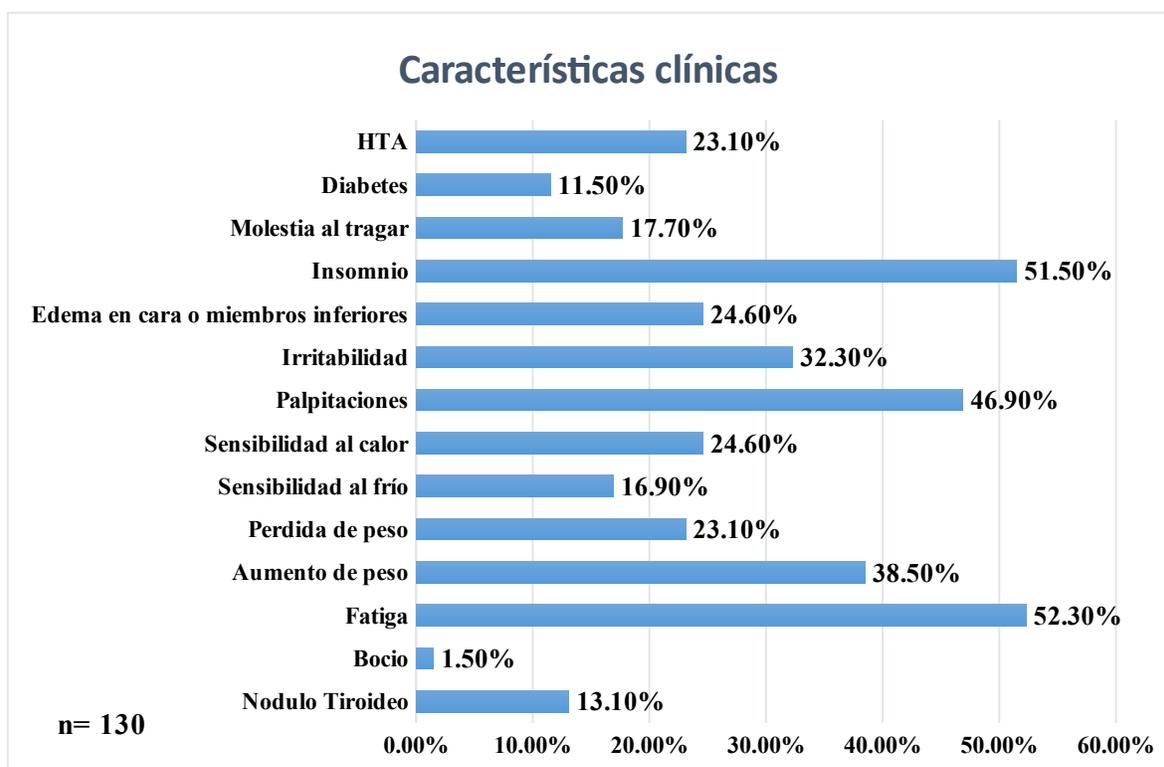
Tabla 1. Características socio-epidemiológicas de la población en estudio.

Características socio-epidemiológicas		n	%
Edad	18 a 29 años	30	23.1
	30 a 39 años	34	26.2
	40 a 49 años	18	13.8
	≥ 50 años	48	36.9
Sexo	Femenino	119	91.5
	Masculino	11	8.5
Procedencia	Urbano	100	76.9
	Rural	30	23.1
Antecedentes familiares de Enfermedad Tiroidea	Si	51	39.2
	No	79	60.8
Antecedentes de consumo de alcohol	Si	31	23.8
	No	99	76.2
Antecedentes de hábitos de fumar	SI	10	7.7
	No	120	92.3



Se analizaron las características clínicas que se presentaron en la población de estudio, llegándose a observar una alta frecuencia de Insomnio, Palpitaciones y Fatiga, seguida en menor porcentaje por HTA, Irritabilidad, Aumento y pérdida de peso y de edema en cara o miembros inferiores. Ver Gráfico 1.

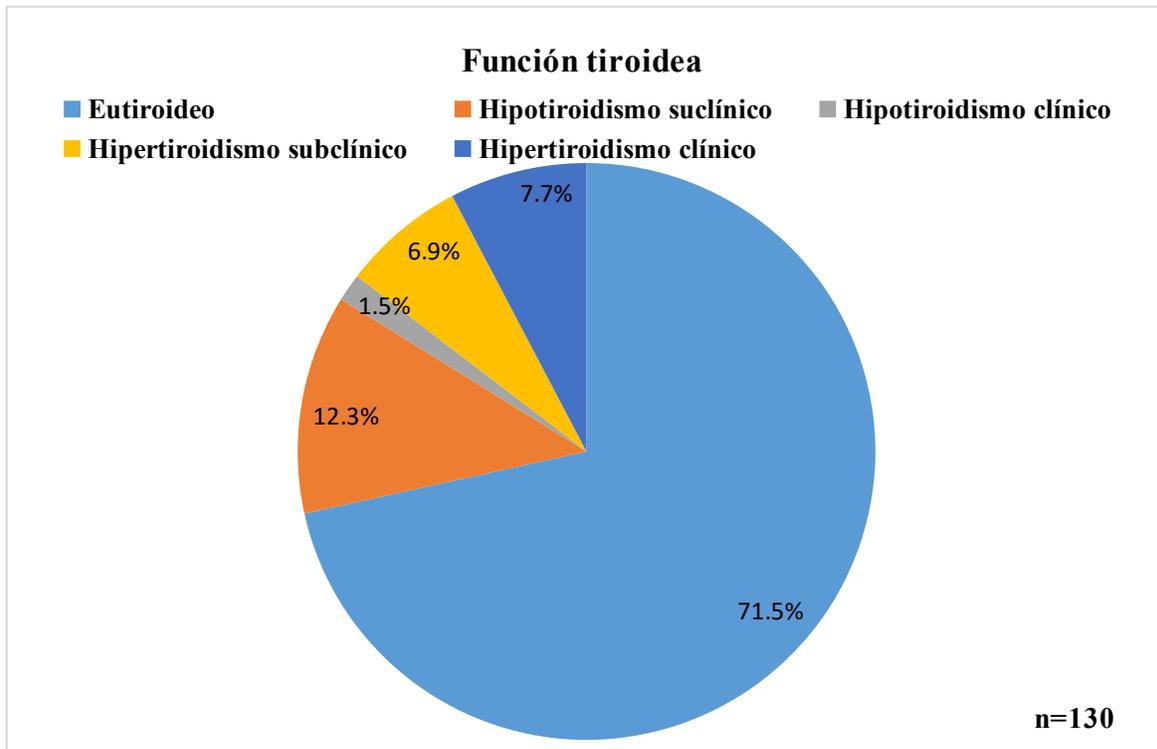
Gráfico 1. Características clínicas presentadas en la población de estudio.



La prevalencia de alteraciones en los niveles de Hormonas tiroideas fue de 28.5%. El 13.8% de los pacientes presentaron hipotiroidismo, de los cuales el 12.3% correspondió a hipotiroidismo subclínico y el 1.5% hipotiroidismo clínico. La prevalencia de hipertiroidismo fue del 14.6%, de los cuales el 6.9% fueron clasificados como hipertiroidismo subclínico y el 7.7% hipertiroidismo clínico, mientras que el 71.5% de los pacientes fueron Eutiroides. Ver Gráfico 2.



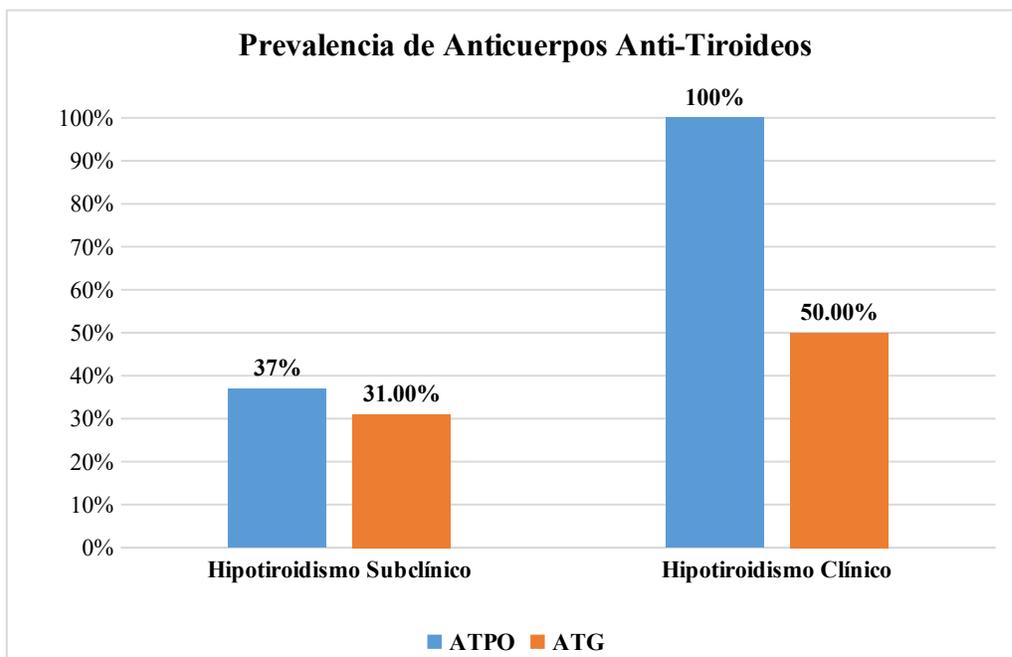
Gráfico 2. Prevalencia de Disfunción Tiroidea en la población de estudio.



El análisis de autoinmunidad Tiroidea se realizó en los pacientes que se catalogaron como Hipotiroides, ya sea como Hipotiroidismo subclínico, como Hipotiroidismo clínico, en ambos grupos se analizaron Anticuerpos Anti-TPO y Anti-Tiroglobulina. 18 fueron los pacientes a los cuales se les analizó estos anticuerpos, mostrándose un 37% de positividad de Anti-TPO en los pacientes con Hipotiroidismo subclínico y hasta el 100% de positividad en los casos de Hipotiroidismo clínico, en relación a la positividad de los Anti-Tiroglobulina el 31% se presentó en los pacientes con Hipotiroidismo subclínico y el 50% en el Hipotiroidismo clínico, un 22% de los pacientes presentó positividad para ambos anticuerpos. Ver Gráfico 3.



Gráfico 3. Prevalencia de Positividad de Anticuerpos Anti-Tiroideos.



El 29.4% (35/119) de las mujeres presentó algún tipo de disfunción tiroidea mientras que en hombres la prevalencia fue del 18.2% (2/11). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre disfunción tiroidea y el sexo ( $p = 0.728$ ) Ver Tabla 2.

Tabla 2. Asociación entre la Disfunción Tiroidea según el sexo.

Sexo	Disfunción Tiroidea		P
	Si	No	
Femenino	35 (29.4%)	84 (70.6%)	0.728
Masculino	2 (28.5%)	9 (71.5%)	

De acuerdo a la sintomatología en pacientes hipertiroideos fue muy inespecífica, más de la mitad de los pacientes refirieron sentir fatiga, pérdida de peso,



palpitaciones e insomnio, sin embargo, solamente se observó una asociación entre pérdida significativa de peso e hipertiroidismo. ( $p = 0.002$ ). Ver Tabla 3

**Tabla 3. Asociación de las Características clínicas y la presencia de Hipertiroidismo.**

Síntomas	Hipertiroides	Eutiroideos	P
	n = 19	n = 93	
Fatiga	10 (52.6)	45 (48.4)	0.804
Aumento de peso	4 (21.1)	37 (39.8)	0.19
Pérdida de peso	10 (52.6)	16 (17.2)	<b>0.002</b>
Sensibilidad al frío	3 (15.8)	13 (14.0)	0.733
Sensibilidad al calor	7 (36.8)	21 (22.6)	0.244
Palpitaciones	11 (57.9)	38 (40.9)	0.209
Irritabilidad	9 (47.4)	29 (31.2)	0.192
Hinchazón	2 (10.5)	23 (24.7)	0.235
Insomnio	11 (57.9)	45 (48.4)	0.616

Al igual que con el hipertiroidismo, la sintomatología en el hipotiroidismo fue muy inespecífica, más de la mitad de los encuestados refirieron sentir fatiga, aumento de peso, palpitaciones, insomnio, sin embargo no hubo asociación de hipotiroidismo con alguno de los síntomas. La mayoría de los síntomas presentados podrían ser de múltiples procesos, así como también relacionados al estilo de vida o de la profesión ejercida por parte de los pacientes que participaron en el estudio. Ver Tabla 4.



**Tabla 4. Asociación de las Características clínicas y la presencia de Hipotiroidismo.**

Síntomas	Hipotiroides	Eutiroides	P
	n = 18	n = 93	
Fatiga	13 (72.2)	45 (48.4)	0.075
Aumento de peso	9 (50)	37 (39.8)	0.444
Pérdida de peso	4 (22.2)	16 (17.2)	0.737
Sensibilidad al frío	6 (33.3)	13 (14.0)	0.08
Sensibilidad al calor	4 (22.2)	21 (22.6)	1.000
Palpitaciones	12 (66.7)	38 (40.9)	0.068
Irritabilidad	4 (22.2)	29 (31.2)	0.578
Hinchazón	7 (38.9)	23 (24.7)	0.25
Insomnio	11 (61.1)	45 (48.4)	0.441



## 10. DISCUSIÓN.

El presente estudio estaba enfocado en la evaluación de los trastornos tiroideos en la población de León, se diseñó un estudio descriptivo de corte transversal, el cual estuvo constituido por una muestra de 130 pacientes.

En el presente estudio se obtuvo una prevalencia global de disfunción tiroidea del 28.5% de la población de estudio, mostrándose mayor frecuencia los trastornos tiroideos subclínicos. La frecuencia de Hipotiroidismo subclínico fue del 12.3%, seguido del Hipertiroidismo clínico con un 7.7%, al comparar las prevalencias encontradas con lo reportado por Nearmeen en Egipto, se puede observar que la prevalencia global de los trastornos tiroideos son similares, ya que en este estudio se reporta hasta un 29.3% de prevalencia global de disfunción Tiroidea; sin embargo se notó diferencias entre las principales patologías tiroideas encontradas, ya que la frecuencia de Hipotiroidismo reportado en ese estudio fue del 44.4%. (4)

En relación a lo reportado en Ecuador por Ponce A, se observa una alta prevalencia de Hipotiroidismo de un 25.2%, en el presente estudio el hipotiroidismo en general fue del 13.8%, en relación a las características presentadas en ambas poblaciones, se notó mayor afectación de las mujeres y en los rangos de edades mayores a 45 años de edad, en la población estudiada el grupo etario más frecuentes estaban los mayores de 50 años, también se mostró relación con las comorbilidades presentadas como la Diabetes y la HTA. (9)

Del mismo modo, hubieron diferencias leves entre lo encontrado en el presente estudio con lo reportado en Paraguay por Edith N, debido a que se reportan altas prevalencias de Hipotiroidismo global (30%), en esta población Hipotiroideos es frecuente observar cambios en los niveles de las distintas lipoproteínas y Lípidos, por lo que es muy importante su análisis para la evaluación de enfermedades cardiovasculares, sin embargo en la población que se atendió en el presente estudio la frecuencia de Hipotiroidismo fue menor y no se pudieron evaluar los niveles séricos de los lípidos. Las diferencias en las tasas de Hipotiroidismo entre una población y otra, puede ser atribuible a los cambios geográficos que existen lo cual puede crear variaciones en la biodisponibilidad del yodo en los suelos, lo cual condiciona a una deficiencia de dicho elemento en los alimentos, provocando un proceso de disminución de la actividad tiroidea. (10)



Se puede observar datos similares a nivel de la región de Centroamérica, tomando en cuenta el estudio realizado en Costa Rica por Guevara O, en el cual se obtuvo una prevalencia de Disfunción tiroidea subclínica de un 15.7% con un 11.8% de Hipotiroidismo subclínico, similar a lo encontrado en la población analizada en este estudio, donde la frecuencia de Hipotiroidismo subclínico fue del 12.3%. LA mayor población afectada fueron las mujeres, las edades presentadas fueron muy heterogéneas, llegando a ver población afectada desde los 30 años hasta los 87 años, de igual manera a la población analizada, donde las mujeres fueron las más frecuentes y con rangos de edades bien amplios. (11)

Al analizar las manifestaciones clínicas frecuentes, se observaron que la pérdida de peso fue una de las principales características presentadas en la población y se asoció con los pacientes que presentaron Hipertiroidismo, otros síntomas frecuentes presentados fueron la fatiga, palpitaciones, insomnio, también la HTA y antecedentes de Diabetes mellitus, algunas de estas manifestaciones clínicas son frecuentes en la población y pueden ser atribuibles a múltiples factores, desde el estilo de vida sedentario, el sobrepeso y una mala dieta por parte de la población. El hecho de que pocos síntomas fueron asociados a los trastornos tiroideos puede ser debido a una pequeña cantidad de población analizada y que provocara una pequeña cantidad de casos positivos, así como también que la mayoría de las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas de los procesos que transcurrían, a eso sumándole que la mayor frecuencia de disfunción fue de los trastornos subclínicos, los cuales suelen presentarse de manera asintomática o con sintomatología leve, lo cual puede cursar como características inespecíficas del proceso patológico que se está cursando. (4,10)

Otro gran aporte del estudio fue la evaluación de los trastornos tiroideos asociados a procesos autoinmunes, en los cuales se pudo observar causas de Hipotiroidismo debido a la presencia de Autoanticuerpos contra proteínas importantes de la síntesis de hormonas tiroideas, se evaluaron anticuerpos Anti-TPO y Anti-Tiroglobulina; estos anticuerpos se midieron en toda la población que fue catalogada como Hipotiroideos de cualquier causa. Se pudo obtener positividad en pacientes con Hipotiroidismo subclínico de un 37%, mientras que en los casos de Hipotiroidismo clínico la positividad fue del 100%, en el caso



de los anticuerpos Anti-Tiroglobulina la positividad fue más baja, por lo que el uso de Anticuerpos Anti-TPO es más importante para la evaluación de trastornos tiroideos autoinmunes como la Tiroiditis de Hashimoto, una de las enfermedades frecuentes que afectan la glándula Tiroides y que tiene un curso de evolución un poco peculiar, llegando a tener positividad de anticuerpos con valores normales de hormonas tiroideas, antes de caer en el estado hipotiroideo. (23, 30)

Otra patología autoinmune que afecta a la glándula tiroides es la Enfermedad de Graves, la cual tiene un proceso de hiperfunción de la glándula tiroidea por anticuerpos que asemejan la actividad de la TSH. En este estudio no se pudo contar con los reactivos necesarios para la determinación de anticuerpos Anti TSHr, lo cual condicionó la evaluación de los procesos autoinmunes en pacientes con hipertiroidismo. (26)

Los trastornos tiroideos autoinmunes son procesos frecuentes llegándose a encontrar positividad desde 1% hasta 12% de positividad de anticuerpos contra la glándula tiroides en la población afectada con algún proceso de disfunción tiroidea. LA evaluación de dichos anticuerpos es de mucha utilidad debido a que el manejo clínico varía según la clasificación del proceso tiroideo que se esté cursando.

Algunas de las limitaciones presentadas en la realización del estudio fueron la adquisición de los reactivos necesarios para evaluar el perfil tiroideo y perfil autoinmune de más personas, esto limitó en la captación de una mayor cantidad de pacientes que participaran en el estudio, de igual manera la falta de recursos para la adquisición del kit de trabajo para los anticuerpos Anti-TSHr, provocó que no se pudiera evaluar la autoinmunidad en los procesos de hipertiroidismo.



## 11. CONCLUSIONES.

- ❖ Las características socio-epidemiológicas presentadas en la población de estudio fueron: pacientes entre las edades de mayor o igual a 50 años (36.9%), del sexo femenino (91.5%), de procedencia urbana (76.9%), sin antecedentes familiares de Enfermedad Tiroidea (60.8%), ni hábitos tóxicos como el consumo de alcohol y el fumado.
- ❖ Las principales manifestaciones clínicas presentadas en la población de estudio fue: Insomnio, fatiga, palpitaciones, aumento y pérdida de peso, así como la irritabilidad y la HTA.
- ❖ La prevalencia global de disfunción Tiroidea fue del 28.5%, llegándose a mostrar mayor frecuencia de Hipotiroidismo subclínico (12.3%) así como de Hipertiroidismo clínico (7.7%) y subclínico (6.9%). La positividad de Anticuerpos Anti-TPO fue del 37% en hipotiroidismo subclínico y del 100% en Hipotiroidismo clínico.
- ❖ No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las manifestaciones clínicas y los pacientes que presentaban Hipotiroidismo.
- ❖ Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la pérdida de peso y la presencia de Hipertiroidismo en la población de estudio.



## 12. RECOMENDACIONES.

### A futuros Investigadores:

- ❖ Realizar estudios similares que incluyan una mayor cantidad de población para poder evaluar de manera más amplia los trastornos tiroideos en la población Nicaragüense.
  
- ❖ Determinar la positividad de anticuerpos Anti-TSHr en los pacientes que presenten Hipertiroidismo.
  
- ❖ Evaluar el riesgo de progresión del hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo manifiesto.
  
  
- ❖ Realizar estudios nutricionales que evalúen el estado nutricional de yodo a nivel poblacional.



### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e | AccessMedicina [Internet]. [citado 9 de junio de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=267804475&bookid=3118>
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* mayo de 2018;14(5):301-16.
3. Pérez Unanua MP, Mateo Pascual C, Muñoz González Y, Ruiz Begué M, Ortega Inclán N. ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA: Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de patología tiroidea. Hipotiroidismo. *Semergen.* 1 de noviembre de 2008;34(9):450-4.
4. Rashad NM, Samir GM. Prevalence, risks, and comorbidity of thyroid dysfunction: a cross-sectional epidemiological study. *Egypt J Intern Med.* diciembre de 2019;31(4):635-41.
5. Pineda J, Galofré JC, Toni M, Anda E. Hipotiroidismo. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 1 de junio de 2016;12(13):722-30.
6. Piraino N P, Sepúlveda N A, Cavada Ch G. Tiroiditis crónica de Hashimoto: Serie clínica. *Rev méd Chile* [Internet]. julio de 2010 [citado 9 de junio de 2023];138(7). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010000700006&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000700006&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
7. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. *Gland Surg.* febrero de 2020;9(1):124,35.
8. Pérez Unanua MP, Mateo Pascual C, Muñoz González Y, Ruiz Begué M, Ortega Inclán N. Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de patología tiroidea. Hipotiroidismo. *SEMERGEN - Medicina de Familia.* noviembre de 2008;34(9):450-4.
9. Loor AP. Hipotiroidismo en pacientes del Centro de Especialidades Médicas; IESS-La Libertad. *Vive Revista de Salud.* agosto de 2021;4(11):116-29.



10. Yeza EN, Mir CN, Ares RM, Pedrozo WR, Bonneau GA, Yeza EN, et al. Prevalencia de disfunción tiroidea y su relación con perfil lipídico de pacientes del Hospital de Encarnación. *Revista de Ciencia y Tecnología*. diciembre de 2021;(36):81-90.
11. Guevara-Sánchez O, Holst-Schumacher I, Boza-Oreamuno S, Barrantes-Santamaría M, Chinchilla-Monge R, Alvarado-Ulate P. Disfunción tiroidea subclínica en población adulta costarricense. *Anales de la Facultad de Medicina*. octubre de 2015;76(4):333-8.
12. Logo J. Trastornos menstruales en pacientes con disfunción tiroidea atendidos en la consulta externa de Endocrinología del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños de enero 2018 a diciembre 2019 [Internet]. [Managua, Nicaragua]: UNAN-Managua; 2021 [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/17146/1/17146.pdf>
13. World Health Organization. (2020). *Global Report on Thyroid Disorders*. Geneva: WHO.
14. Pearce, E. N., & Braverman, L. E. (2019). Thyroid hormone and tests of thyroid function. In: Jameson, J. L., & De Groot, L. J. (Eds.). *Endocrinology: Adult and Pediatric* (Vol. 2, pp. 1820-1833). Elsevier.
15. Vanderpump, M. P. (2019). The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*, 94(1), 39-51. doi: 10.1093/bmb/ldz008.
16. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19a ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill; 2015. 2283-2308p.
17. Stegmann MFH, Villa MR, Marrero MM. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES.
18. Salgado A G, Vásquez B, del Sol M. Estereología de la Glándula Tiroides Humana. *International Journal of Morphology*. junio de 2011;29(2):562-7.
19. Inzucchi SE SRSDMTEGL, Ausiello D. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. Elsevier. 2009;Vol. II. 23a Ed:p 1698-713p.



20. Santiago-Peña LF. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. Revista ORL. septiembre de 2020;11(3):253-7.
21. John T. Dunn, Ann D. Dunn. Update on Intrathyroidal Iodine Metabolism. Thyroid. May 2001, Vol. 11, No. 5: 407-414.
22. JA.F. Tresguerres & Co. Fisiología humana 3o edición. Editorial: Mc Graw-Hill; 72:890-911.
23. Carrera C, Cabañas-Durán M, Fernández C, Rubio J. Tirotoxicosis e hipertiroidismo. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 1 de junio de 2020;13:718-26.
24. Anderson Aparicio Mejía, Karen Victoria Pérez Gutiérrez, Michael Steeven Icaza Bustamante. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. 2022;120-7.
25. Martí F. Capítulo 15 HIPERTIROIDISMO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA.
26. Sergio Donnay Candil. Manual de Patología Tiroidea [Internet]. Fundación Merck Salud. España: NFOQUE EDITORIAL S.C.; 2018 [citado 17 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2018/05/Manual-de-patologia-tiroidea\\_VERSION-ONLINE.pdf](https://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2018/05/Manual-de-patologia-tiroidea_VERSION-ONLINE.pdf)
27. Torres Barea I, Cayón Blanco M, Coserria Sánchez C, Aguilar-Diosdado M. Hipotiroidismo. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 1 de junio de 2012;11(14):819-26.
28. Brent G, Davies T. Hypothyroidism and Thyroiditis. Williams Textbook of Endocrinology. 1 de enero de 2011;406-39.
29. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 14 de enero de 2004;291(2):228-38.



30. Herrera Pombo JL. Hipotiroidismo. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 1 de junio de 2008;10(14):922-9.
31. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev*. diciembre de 1994;15(6):788-830.
32. Cooper DS, Ladenson PW. Chapter 7. The Thyroid Gland. En: Gardner DG, Shoback D, editores. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* [Internet]. 9.a ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011 [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=8401830](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=8401830)
33. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: An Update. *afp*. 1 de agosto de 2012;86(3):244-51.
34. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. diciembre de 2006;35(4):687-98, vii-viii.



## 14. ANEXOS.

### Protocolo de Procesamiento de T4

La medición de la hormona tiroidea T4 se realiza mediante la reacción inmunoenzimática de la Hormona con un anticuerpo monoclonal anti T4. El Elisa para la determinación de T4 es un ELISA de tipo competitivo, en el cual la T4 compite contra el conjugado de T4 marcado con peroxidasa, de esta manera la cantidad de conjugado que se una va a revelar la reacción en la producción de coloración, los resultados de absorbancias son inversamente proporcionales a la concentración. Los pasos necesarios para su determinación se describen a continuación:

Antes de empezar a procesar, todos los reactivos, muestras y controles tienen que estar a temperatura ambiente (20 a 27 °C)

1. Crear el esquema de pipeteo de cada muestra, calibradores y controles de la prueba, poniendo en orden de cada pocillo en la placa de ELISA que se va a realizar.
2. Homogenizar las muestras y pipetear 25 µl de cada muestra, calibrador o controles en sus respectivos pocillos.
3. Añadir 100 µl del conjugado de trabajo el cual está diluido en una proporción 1:100
4. Agite suavemente e incube por 1 hora a temperatura ambiente.
5. Después de pasado el tiempo, descartar el contenido de las placas por decantación en un movimiento rápido y fuerte.
6. Añadir 300 µl de solución de lavado al 1X, decantar y repetir este paso 2 veces adicionales, para obtener un total de 3 lavados.
7. Secar la placa muy bien haciendo uso de papel absorbente.
8. Añadir 100 µl del sustrato e incubar 15 min a temperatura ambiente
9. Añadir 50 µl de la solución STOP a cada pocillo y mezclar suavemente.
10. Leer la absorbancia a 450 nm de longitud de onda con un filtro diferencial de 630 nm en el lector de ELISA Human Reader.
11. Guardar las lecturas en memoria USB.
12. Realizar curvas de calibración y cálculo de resultados.



### **Protocolo de procesamiento de T3**

La medición de la hormona tiroidea T3 se realiza mediante la reacción inmunoenzimática de la Hormona con un anticuerpo monoclonal anti T4. El Elisa para la determinación de T3 es un ELISA de tipo competitivo, en el cual la T3 compite contra el conjugado de T3 marcado con peroxidasa, de esta manera la cantidad de conjugado que se una va a revelar la reacción en la producción de coloración, los resultados de absorbancias son inversamente proporcionales a la concentración. Los pasos necesarios para su determinación se describen a continuación:

Antes de empezar a procesar, todos los reactivos, muestras y controles tienen que estar a temperatura ambiente (20 a 27 °C)

1. Crear el esquema de pipeteo de cada muestra, calibradores y controles de la prueba, poniendo en orden de cada pocillo en la placa de ELISA que se va a realizar.
2. Homogenizar las muestras y pipetear 50 µl de cada muestra, calibrador o controles en sus respectivos pocillos.
3. Añadir 100 µl del conjugado de trabajo el cual esta diluido en una proporción 1:100
4. Agite suavemente e incube por 1 hora a temperatura ambiente.
5. Después de pasado el tiempo, descartar el contenido de las placas por decantación en un movimiento rápido y fuerte.
6. Añadir 300 µl de solución de lavado al 1X, decantar y repetir este paso 2 veces adicionales, para obtener un total de 3 lavados.
7. Secar la placa muy bien haciendo uso de papel absorbente.
8. Añadir 100 µl del sustrato e incubar 15 min a temperatura ambiente
9. Añadir 50 µl la solución STOP a cada pocillo y mezclar suavemente.
10. Leer la absorbancia a 450 nm de longitud de onda con un filtro diferencial de 630 nm en el lector de ELISA Human Reader.
11. Guardar las lecturas en memoria USB.
12. Realizar curvas de calibración y cálculo de resultados.



## Protocolo de procesamiento de TSH

La medición de la hormona TSH se realiza a través de una interacción inmunoenzimática entre la hormona con un anticuerpo monoclonal anti TSH que está sensibilizando los pocillos, es un método de ELISA no competitivo donde la cantidad de hormona unida a los sitios de unión se reconocerán con un anticuerpo anti-TSH marcado con peroxidasa. La absorbancia es directamente proporcional a la concentración de la muestra. Los pasos necesarios para su determinación se describen a continuación:

Antes de empezar a procesar, todos los reactivos, muestras y controles tienen que estar a temperatura ambiente (20 a 27 °C)

1. Crear el esquema de pipeteo de cada muestra, calibradores y controles de la prueba, poniendo en orden de cada pocillo en la placa de ELISA que se va a realizar.
2. Homogenizar las muestras y pipetear 50 µl de cada muestra, calibrador o controles en sus respectivos pocillos.
3. Añadir 100 µl del conjugado.
4. Agite suavemente e incube por 1 hora a temperatura ambiente.
5. Después de pasado el tiempo, descartar el contenido de las placas por decantación en un movimiento rápido y fuerte.
6. Añadir 300 µl de solución de lavado al 1X, decantar y repetir este paso 2 veces adicionales, para obtener un total de 3 lavados.
7. Secar la placa muy bien haciendo uso de papel absorbente.
8. Añadir 100 µl del sustrato e incubar 15 min a temperatura ambiente
9. Añadir 100 µl la solución STOP a cada pocillo y mezclar suavemente.
10. Leer la absorbancia a 450 nm de longitud de onda con un filtro diferencial de 630 nm en el lector de ELISA Human Reader.
11. Guardar las lecturas en memoria USB.
12. Realizar curvas de calibración y cálculo de resultados.



## Protocolo de procesamiento de Anti-TPO y Anti-TG

La medición de los anticuerpos Anti-TPO, es un método inmunoenzimático, el cual se basa en la interacción de los anticuerpos circulantes del paciente con la fase sólida la cual está recubierta con Tiroperoxidasa, la formación del complejo Antígeno – Anticuerpo, se revela utilizando anticuerpos secundarios de tipo IgG contra los anticuerpos humanos la cual está conjugada con peroxidasa, de esta manera el sustrato evidencia la formación del color por parte del complejo formado. La absorbancia es directamente proporcional a la concentración de la muestra. Los pasos necesarios para su determinación se describen a continuación:

Antes de empezar a procesar, todos los reactivos, muestras y controles tienen que estar a temperatura ambiente (20 a 27 °C)

1. Crear el esquema de pipeteo de cada muestra, calibradores y controles de la prueba, poniendo en orden de cada pocillo en la placa de ELISA que se va a realizar.
2. Homogenizar las muestras y preparar la dilución de las muestras en proporción 1:101
3. Pipetear 10 µl de las muestras con 1 ml de diluyente, mezclar para homogenizar.
4. Pipetear 100 µl de las muestras diluidas en cada pocillo de reacción.
5. Pipetear 100 µl de los estándares y los controles positivos y negativos en sus respectivos pocillos, los estándares y controles no necesitan diluirse.
6. Incubar 1 hora a temperatura ambiente.
7. Preparar la solución de trabajo de lavado, diluir el Wash buffer 20X hasta 1X. pipetear 1 ml del Wash 20X y agregar 19 ml de agua destilada.
8. Después de pasado el tiempo, descartar el contenido de las placas por decantación en un movimiento rápido y fuerte.
9. Añadir 300 µl de solución de lavado al 1X, decantar y repetir este paso 2 veces adicionales, para obtener un total de 3 lavados.
10. Secar la placa muy bien haciendo uso de papel absorbente.
11. Pipetear 100 µl de solución de conjugado e incubar 30 min a temperatura ambiente.
12. Repetir el paso 8, 9 y 10
13. Pipetear 100 µl sustrato a cada pocillo 3 incubar 10 min a temperatura ambiente.



14. Añadir 100  $\mu$ l la solución STOP a cada pocillo y mezclar suavemente.
15. Leer la absorbancia a 450 nm de longitud de onda con un filtro diferencial de 630 nm en el lector de ELISA Human Reader.
16. Guardar las lecturas en memoria USB.
17. Realizar curvas de calibración y cálculo de resultados.

