UNIVERSIDAD DE IXTLAHUACA CUI

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

Clave 091-Q

“ASOCIACIÓN DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES ADULTOS DEL CENTRO MÉDICO ISSEMYM EN UN PERIODO DE ENERO 2014 - ABRIL 2016.”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

p.Q.F.B. CRISTEL SÁNCHEZ RUIZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. en C. JONNATHAN GUADALUPE SANTILLÁN BENÍTEZ

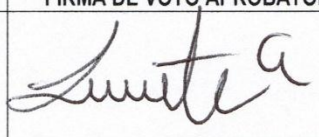
Ixtlahuaca, Estado de México

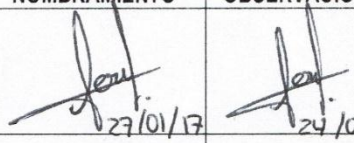
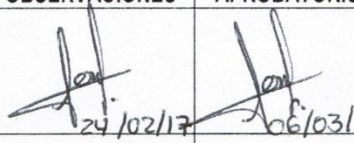
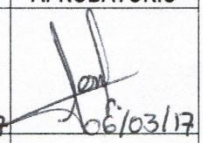
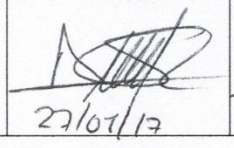
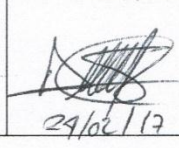
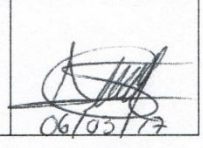
MARZO, 2017.

VOTO APROBATORIO

Toda vez que el trabajo de evaluación profesional, ha cumplido con los requisitos normativos y metodológicos, para continuar con los trámites correspondientes que sustentan la evaluación profesional, de acuerdo con los siguientes datos:

Nombre del pasante	**SÁNCHEZ RUIZ CRISTEL**			
Licenciatura	QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO	**N° de cuenta**	**0745429**	**Gen: 2010-2015**
Opción	TESIS	**Escuela de Procedencia**	**UNIVERSIDAD DE IXTLAHUACA cui AC**	
Nombre del Trabajo para Evaluación Profesional	**ASOCIACIÓN DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES ADULTOS DEL CENTRO MÉDICO ISSEMYM EN UN PERIODO DE ENERO 2014 - ABRIL 2016."**			

	NOMBRE	FIRMA DE VOTO APROBATORIO	FECHA
ASESOR	Dr. En C. JONNATHAN GUADALUPE SANTILLAN BENITEZ		14-Dic-2016
COASESOR ASESOR EXTERNO (Sólo si aplica)			

	NOMBRE	FIRMA Y FECHA DE RECEPCIÓN DE NOMBRAMIENTO	FIRMA Y FECHA DE ENTREGA DE OBSERVACIONES	FIRMA Y FECHA DEL VOTO APROBATORIO
REVISOR	M. en C. JESICA LEONOR MALVAEZ BECERRIL	 27/01/17	 24/02/17	 06/03/17
REVISOR	Dr. En C. ALONSO RUBEN TESCUCANO ALONSO	 27/01/17	 24/02/17	 06/03/17

Derivado de lo anterior, se le **AUTORIZA LA REPRODUCCIÓN DEL TRABAJO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL** de acuerdo con las especificaciones del **anexo 8.7** "Requisitos para la presentación del examen de evaluación profesional".

	NOMBRE	FIRMA	FECHA
COORDINADOR DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO	DR. En CB. DANIEL LEOCADIO VICTORIA		03/03/2017

El presente estudio se realizó en el Centro Médico ISSEMyM, en la Cuidad de Toluca, siendo resultado de un esfuerzo de investigación, no sólo porque implica la elaboración del presente acto, sino porque es un trabajo que lleva consigo una responsabilidad moral, civil e incluso institucional dado que la población derechohabiente es un mosaico de opciones de análisis para las entidades nosológicas que hoy en día han mostrado cambios en los patrones de comportamiento y diagnóstico. No puedo dejar de mencionar a la Q.F.B. Edelmira Mejía García Jefa del Laboratorio Clínico del Centro Médico quien estuvo constantemente pendiente del desarrollo del trabajo y contribuyo generosamente con su conocimiento, haciendo hincapié sobre el concepto de éxito que nos hace pensar en la idea de "excelencia" en la prestación del servicio, y trabajo como única medida de supervivencia, y porque no de crecimiento profesional.

De manera especial, agradezco al Dr. Santillán, asesor y director de tesis quien me ha brindado su confianza, dedicación y compromiso para lograr el desarrollo de esta investigación.

Así mismo, agradezco al Comité de Ética e Investigación del Centro Médico ISSEMyM quienes dedicaron tiempo en la revisión puntual y oportuna al presente trabajo.

RESUMEN

La alta prevalencia a nivel mundial de alteraciones tiroideas, requiere de investigaciones cada vez más completas y con un enfoque a convertirse en un estudio rutinario y no excluyente. Padecimientos crónicos de tipo cardiovascular y renal están ligados a hormonas tiroideas, donde el uso de marcadores de alta sensibilidad y especificidad, tales como los anticuerpos Anti-Tiroglobulina (Ab-Tg), Perfil Tiroideo (fT3, fT4 y TSH) y Tiroglobulina (Tg), juegan un papel importante y determinante en la evaluación de la respuesta del paciente en caso de existir un tratamiento. Por ello el objetivo del presente estudio es asociar las alteraciones tiroideas en pacientes adultos del Centro Médico ISSEMyM en el periodo comprendido de Enero 2014 a Abril 2016. Analizando una población total de 1436 resultados de pacientes Adultos, 732 Femenino (50.97%) y 704 Masculino (49.02%), a su vez se clasificaron en grupos de edad, considerando 3 categorías de adultez: Adulto Joven de 18- 40 años, Adulto Maduro de 41-60 años y Senectud de 61-91 años; el grupo de mayor prevalencia fue el de Adulto Maduro con n=579 resultados, prevaleciendo el género Femenino (40.32%). Se revisaron y analizaron los resultados de fT3, fT4, TSH, Tg y anticuerpos Ab-Tg, incluyendo pacientes con sospecha clínica o diagnóstico previo de alguna anormalidad clínica en tiroides, mediante un análisis retrospectivo transversal, descriptivo obteniendo medidas de tendencia central y de asociación. Utilizando el método analítico ECLIA/Roche (electroquimioluminiscencia) para el análisis de las muestras y la determinación de anticuerpos Ab-Tg fue mediante técnica de ELISA, que fungieron como indicadores para establecer o no un paciente con trastornos tiroideos positivos. Casi el 40% de la población femenina y masculina respectivamente, en un rango de edad de 41-

60 años (adulto maduro) tuvo concentraciones séricas normales de TSH ($\bar{x}$= 2.19 ± 0.92 uUl/mL).

El hallazgo encontrado fue en el género femenino, ya que casi el 2% presento concentraciones bajas de TSH ($\bar{x}$=0.03±0.08 uUl/mL) y 17% presento concentraciones por arriba del rango considerado como normal (7.73 ± 15.16 uUl/mL). Una de las asociaciones más relevantes encontradas fueron la existencia de resultados significativos entre la TSH con respecto a los anticuerpos Ab-Tg (p=0.005), lo que muestra una fuerza de asociación relevante. También se determinó un valor significativo muy cercano de p=0.015 en la correlación entre Tg y Ab-Tg. Los resultados de Ab-Tg presentan significancia estadística dentro de las variables TSH y Tg, incluso después de controlar las variables como edad y género. Se mostró igualdad de varianzas significativas solo para el caso de fT3 con p=.000. La asociación entre las variables TSH, fT3, fT4, Ab-Tg y Tg con respecto al género, mostraron que la distribución de Ab-Tg es la misma entre las categorías de género con p=0.033 y la distribución de fT3 es la misma para las categorías de género con p=0.000, TSH con p= 0.553, fT4 p= 0.876 y Tg p=0.887. Considerando que la prevalencia de alteraciones tiroideas en el presente estudio fue del 37.11% de la población, se sugiere incursionar en el monitoreo de hormonas tiroideas en pacientes femeninos de entre 40 y 60 años, basándonos en anamnesis completas para poder determinar si existirán más factores predisponentes o de riesgo. La clasificación en la edad Adulta permitió conocer diferentes tipos de factores de riesgo y cambios hormonales de acuerdo a cada una de las etapas de la vida, lo cual permite encontrar la asociación de las hormonas tiroideas de acuerdo a la edad de los pacientes.

"ASOCIACIÓN DE LAS ALTERACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES ADULTOS DEL CENTRO MÉDICO ISSEMYM EN UN PERIODO DE ENERO 2014 - ABRIL 2016."

ÍNDICE GENERAL……7

ÍNDICE DE TABLAS……10

ÍNDICE DE FIGURAS……11

LISTA DE ABREVIATURAS……12

RESUMEN ……4

ANTECEDENTES ……14

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO ……19

1.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES……20

1.2 GENERALIDADES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS……21

1.2.1 TIROGLOBULINA (Tg)……21

1.2.2 TIROXINA Y TRIYODOTIRONINA……23

1.2.3 HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH) ……26

1.3 FUNCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS ……27

1.4 ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA (Ab-Tg)……30

1.5 PRINCIPALES ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES ……31

1.5.1 HIPERTIROIDISMO ……32

1.5.1.1 ENFERMEDAD DE GRAVES……33

1.5.1.2 BOCIO Y ADENOMA TÓXICO……35

1.5.1.3 NÓDULOS TIROIDEOS Y CÁNCER DE TIROIDES.....36

1.5.2 HIPOTIROIDISMO 38

1.5.2.1 TIROIDITIS DE HASHIMOTO.....40

1.6 JUSTIFICACIÓN 42

1.7 HIPÓTESIS 43

1.8 OBJETIVO GENERAL.....44

1.9 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 44

CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA.....45

2.1 Materiales y Métodos 46

2.1.1 Materiales.....46

2.1.2 Diseño Metodológico.....46

2.1.3 Definición de Datos (Universo).....46

2.1.4 Tamaño de la Muestra.....46

2.1.5 Criterios Metodológicos.....47

2.1.5.1 Criterios de Inclusión.....47

2.1.5.2 Criterios de Exclusión.....47

2.1.5.3 Criterios de Eliminación.....47

2.2 Diagrama de Flujo 48

2.2.1 Fase de Planeación.....48

2.2.2 Fase de Ejecución.....48

2.2.3 Fase de Culminación.....48

2.3 Metodología.....49

2.4 Ética de la Investigación.....51

2.5 Operacionalización de Variables…….....52

2.5.1 Operacionalización de Variables 52

2.5.2 Variables Dependientes e Independientes 53

CAPÍTULO 3. RESULTADOS 54

3.1 Estudio Estadístico de Frecuencia de las Especialidades……..60

3.2 Diagnósticos……...62

3.3 Correlaciones……..66

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....67

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES 82

CAPÍTULO 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....86

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de Variables 52

Tabla 2. Variables Dependientes e Independientes 53

Tabla 3. Población General 55

Tabla 4. Clasificación por edad de la población 56

Tabla 5. Distribución de la Población Adulto Joven (18-40 años) de acuerdo a las variables analizadas 57

Tabla 6. Distribución de la Población Adulto Maduro (41-60 años) de acuerdo a las variables analizadas 58

Tabla 7. Distribución de la Población de la Etapa de Senectud (61-90 años) de acuerdo a las variables analizadas 59

Tabla 8. Porcentaje de diagnósticos encontrados en la población de estudio .62

Tabla 9. Descripción estadística de los principales diagnósticos durante la Etapa de Adulto Joven (18-40 años)……..……..…63

Tabla 10. Descripción estadística de los principales diagnósticos durante la Etapa de Adulto Maduro (41-60 años)…… 64

Tabla 11. Descripción estadística de los principales diagnósticos durante la Etapa de Senectud (61-90 años)…… 65

Tabla 12. Correlación de Pearson (Población total n=1436) 66

Tabla 13. Valores de Referencia del Laboratorio Clinico del Centro Médico ISSEMyM 92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura anatómica de la glándula tiroides……...20

Figura 2. Etapas de la síntesis de hormonas tiroideas……..22

Figura 3. Estructura química de Tiroxina (T4)……..23

Figura 4. Estructura química de los principales compuestos yodados en la glándula tiroides…….…. 24

Figura 5. Estructura química de Triyodotironina (T3)……25

Figura 6. ELISA para anticuerpos Anti-Tiroglobulina (Ab-Tg)……....50

Figura 7. Estudio estadístico de frecuencia en las Especialidades…….....62

LISTA DE ABREVIATURAS

Ab-Tg	del inglés *Anti-Thyroglobulin Antibodies* (Anticuerpos Anti-Tiroglobulina)
AC-TPO	del inglés *Antiperoxidase Antibodies* (Anticuerpos Antiperoxidasa)
ANA	Anticuerpos Antinucleares
ATA	del inglés *American Thyroid Association* (Asociacion Americana de Tiroides)
cm	Centímetro
DIT	Diyodotirosina
fT3	del inglés *free Triiodothyronine* (Triyodotironina libre)
fT4	del inglés free *Thyroxine* (Tiroxina libre)
ECLIA	del inglés *Electrochemiluminescence Immunoassay* (Inmunoensayo por Electroquimioluminiscencia)
EDTA-k2	Ácido Etilen Diamino Tetracético dipotásico
EDTA-k3	Ácido Etilen Diamino Tetracético tripotásico
ELISA	del inglés *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas)
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ETA	Enfermedad Tiroidea Autoinmune
IBM SPSS	del inglés *Statistical Package for the Social Sciences* (Paquete Estadístico para Ciencias Sociales)
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
ISSEMyM	Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios
kDa	KiloDalton (Unidad de masa)
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MIT	Monoyodotirosina

mL/min/g	Mililitro/minuto/gramo
mUL/mL	Miliunidades Internacionales / mililitro
ng/dL	Nanogramos/decilitro
ng/mL	Nanogramos/mililitro
pg/mL	Picogramos/mililitro
SD	del inglés Standar Deviation (Desviación Estándar)
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
rT3	T3 reversa
TBG	del inglés Thyroxine Binding Globulin (Globulina Fijadora de Tiroxina)
Tg	Tiroglobulina
TPA	Tripropylamines
TRAb	Anti-receptor de TSH
TSH	del inglés *Thyroid-stimulating Hormone* (Hormona estimulante de Tiroides)
TSAb	Anticuerpo estimulante de TSH
TTR/TBPA	Transtiretina/pre-albumina
µl/mL	Microlitro/mililitro
µUl/mL	Microunidades internacionales por mililitro

ANTECEDENTES

Estudios reportados en 2015 por Montoya *et al.,* mencionan que la elevación en los niveles séricos de la Hormona Estimulante de Tiroides se encuentra con frecuencia en pacientes con obesidad lo que podría indicar una falla tiroidea de fondo, además de considerar que en la mayoría de los casos podría ser de etiología autoinmune o genética y a su vez una cuestión alimenticia.

En dicho estudio se determinó que el 63% de los pacientes con obesidad mórbida o un Índice de masa corporal elevado, manifestaron una función tiroidea normal y solo en un 23% se encontraron alteraciones secundarias en el Perfil Tiroideo debido al grado de obesidad que presentaban. Los datos analizados arrojaron que existe una elevación de TSH, de Triyodotironina total (T3) y libre (fT3) con respecto a Tiroxina libre (fT4), sin embargo para este caso se determinó que la presencia de Anticuerpos Antiperoxidasa (AC-TPO) resultaron negativos, lo que reflejan un proceso adaptativo donde las alteraciones tiroideas presentadas fueron la resistencia hormonal periférica, ya que la expresión de TSH y demás hormonas tiroideas está reducida en los adipocitos de sujetos con obesidad comparados con individuos con peso normal.

Por lo contrario, aquellos pacientes que en su mayoría presentan pérdida de peso, taquicardia, bocio, temblor y oftalmopatía; además presencia de hipopotasemia, es posible que los niveles séricos determinados de T3 y T4 se

muestren elevados, lo que representa elementos diagnósticos durante el episodio agudo, Orive M. *et al.,* 2011 mencionando también, que es posible que se presente una parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica, lo cual es un evento común e indicador de una alteración en la función tiroidea de muchos pacientes adultos e indiscutiblemente los síntomas presentados son de utilidad para este tipo de casos.

Fue en 2014 cuando Jonklaas J. *et al.,* esclarece que el mejor marcador del estado de la tiroides es la TSH analizada a partir del suero, considerando que hay casos específicos en donde la TSH sérica normal puede ser documentada o reportada a pesar de parámetros bioquímicos que indican que los tejidos específicos de la glándula tiroides están en un estado de Hipotiroidismo o Hipertiroidismo en un organismo. Dicho de otra manera, se puede afirmar que la sospecha de hipotiroidismo es cuando la concentración sérica de la TSH se encuentra anormal, y esto puede ser independiente del grupo etario y del sexo en que se encuentre el paciente examinado. Vélez A*. et al.,* 2012. Román D.L. *et al.,* 2003 muestran que en su estudio el valor sérico normal de la TSH es de 17,57 ± 40,14 (uUl/mL).

Por otra parte, la patología más prevalente es la autoinmune (incluyendo la Tiroiditis de Hashimoto y la Tiroiditis Autoinmune Atrófica), con niveles mayores de AC-TPO en la Tiroiditis de Hashimoto. Se ha demostrado que la patología responsable del Hipotiroidismo más frecuente fue la autoinmune, incluyendo la Tiroiditis de Hashimoto con un 48,0% de su población mientras que la Tiroiditis Autoinmune Atrófica se encontró dentro de un 46,6% de la población en general.

Dado que en la mayoría de los pacientes se encuentran títulos elevados de anticuerpos antitiroideos, lo que refiere una probable etiología autoinmune, la cual puede ser producto tanto de una secreción tiroidea desproporcionada de T3 o como consecuencia de un aumento en la conversión extratiroidea de T4 a T3. Si bien puede presentarse asociado a cualquier causa de hipertiroidismo, se observa más frecuentemente asociado a Enfermedad de Graves y Adenoma.

El estudio realizado por Escobar M. *et al.,* 2011 genera énfasis en la autoinmunidad dado a la alta prevalencia encontrada con respecto a los anticuerpos antitiroideos, de los cuales son AC-TPO y anticuerpos Anti-Tiroglobulina (Ab-Tg), en la población de jóvenes que presentaron hipotiroidismo, y una prevalencia de hipotiroidismo en jóvenes de 4,64%, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, además encontraron que existe una alta prevalencia de anticuerpos que sugerirían causa autoinmune en general de su población.

Todo esto parece confirmar que son múltiples los anticuerpos que se han encontrado contra la glándula tiroides, y que con frecuencia son estudiados, y que hoy en día se conocen y son dirigidos de manera específica. Un estudio en 2015 destaca que durante las alteraciones tiroideas autoinmunes la prevalencia de hipotiroidismo en la población en general es del 1-2 % aproximadamente y de hipotiroidismo subclínico de un 6-8 %; por otro lado, en los pacientes con obesidad de hipotiroidismo clínico y subclínico se manifestó en un 19.5 %.

La prevalencia de hipotiroidismo primario fue de un 8% y el hipotiroidismo subclínico en un 6 %; además se determinaron AC-TPO, ya que los niveles de

estos correlacionan con alteraciones tiroideas autoinmunes, y los pacientes con Tiroiditis de Hashimoto tienen estos anticuerpos contra la Tiroglobulina. González E. *et al.,* 2016 en su estudio determinaron que la prevalencia de hipertiroidismo es de 1,2% (0,5% clínica y 0,7% subclínica); las causas más comunes son la enfermedad de Graves, el Bocio Multinodular Tóxico y el Adenoma Tóxico.

González E.*et al.,* 2016 fundamentan que las tirotoxicosis pueden ocurrir si la tiroides es inapropiadamente estimulada por factores tróficos; ya que no existe la activación de la síntesis de la hormona tiroidea (TSH) y la secreción conduce a la liberación autónoma de exceso de hormonas tiroideas así la posibilidad de desarrollar la Enfermedad de Graves, la cual es un trastorno autoinmune en el que la TSH y los anticuerpos estimulan el receptor de TSH, según Dorien M. *et al.,* 2016.

Villarejo G. *et al.,* muestran en un estudio realizado en 2012, que las alteraciones resultantes del aumento de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (fT3, fT4 y TSH) generan una prevalencia de hipertiroidismo de aproximadamente un 1,3% (0,5% clínico y 0,7% subclínico), el Bocio Multinodular Tóxico, el Adenoma Tóxico y la Enfermedad de Graves son las causas subyacentes más frecuentes de hipertiroidismo, siendo ésta ultima la causa del 50-80% de los casos de hipertiroidismo. Es más común en mujeres que en hombres (de 5 a 10 veces respectivamente). Sin embargo, en 2016 Dorien *et al.,* mencionan que la Tg se considera como aquella glicoproteína de gran peso (660 kDa.) la cual se produce exclusivamente por la arena de células foliculares de tiroides. Si bien, la Tg cuando es detectable en suero sugiere la persistencia o recurrencia de algún tipo

de alteración tiroidea, por lo que durante este estudio se buscó la generación de inmunoensayos altamente sensibles para su determinación aun en concentraciones indetectables y que suelen pasar desapercibidas, sin embargo este tipo de investigaciones permiten que ahora se encuentren disponibles dichos inmunoensayos con una mejor sensibilidad analítica y precisión a bajas concentraciones analíticas.

Ante esta serie de discrepancias en las determinaciones analíticas, por la falta de biomarcadores sensibles, útiles en la detección preventiva de alteraciones tiroideas, la empresa *Roche*® desarrolló una gama de herramientas convencionales, precisas y con un grados alto de sensibilidad y especificidad mediante *Elecsys Tg II* el cual es un inmunoensayo de electroluminiscencia, sometido a una serie de pruebas del cual fue comparado con el método de Beckman que se fundamenta en ser un ensayo arraigado y poco preciso, esto con el fin de evaluar los parámetros mencionados anteriormente.

Cabe mencionar que los ensayos inmunométricos para el seguimiento de pacientes, se acompañan de medidas de Ab-Tg cuantitativos, donde se obtuvó una gran variabilidad entre cada método, siendo *Elecsys Tg II* el responsable de generar resultados claros aun en concentraciones indetectables.

Estos resultados se clasificaron de acuerdo a los datos determinados de los Ab-Tg, además fue representada la relación entre la Tg medida por ambos métodos; obteniendo que la sensibilidad del ensayo utilizado es de la mayor importancia, ya que indica la repetición de tejido tiroideo remanente.

CAPÍTULO 1.
MARCO TEÓRICO

1.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides recibe su nombre del griego *thureos* que significa escudo o protector, es un órgano con un peso total de 15 a 20 gramos, particularmente presenta forma de mariposa y normalmente se localiza en la parte delantera del cuello, la cual posee dos lóbulos principales, localizados a ambos lados del tercio inferior de la tráquea, cada uno de aproximadamente 2 a 2,5 cm x 2 a 2,5 cm x 4 cm además, tiene un istmo hacia la base y un lóbulo piramidal a partir de él; éste, se localiza hacia el lóbulo tiroideo izquierdo (*Figura 1*) (Vélez A. *et al.,* 2012).

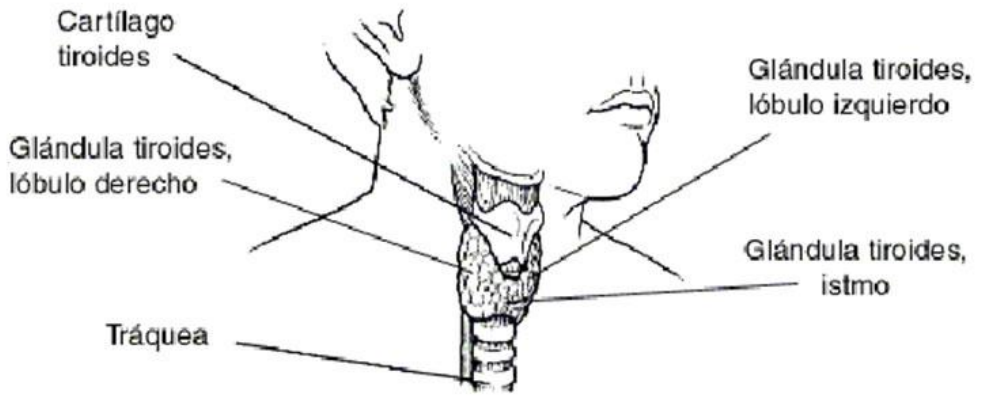


Figura 1. Estructura anatómica de la glándula tiroides.

Fisiológicamente la glándula es irrigada por cuatro arterias tiroideas, dos superiores originadas en las carótidas internas y dos inferiores en las subclavias, además tiene un flujo de aproximadamente 4-6 ml/min/g de tejido. El lóbulo derecho contiene más tejido vascular y esto explica su usual tamaño así como su tendencia a presentar un crecimiento variado ante diferentes estímulos (Vélez A. *et al.,* 2012).

Anatómicamente la glándula posee una doble inervación autonómica, adrenérgica de los ganglios cervicales y colinérgica de los nervios vagos. Esta inervación cumple una función regulatoria del flujo sanguíneo, lo que modula el aporte de la TSH, el yodo y sustratos metabólicos necesarios para producir hormonas tiroideas. Cabe señalar que la tiroides es controlada por la glándula pituitaria inicialmente y en cada unidad funcional celular del folículo (tirocito), cumplen funciones que conducen a la replicación celular, síntesis y secreción hormonal, siendo la tiroides capaz de producir hormonas para mantener activo el metabolismo y regulación del organismo (Vélez A. *et al.,* 2012).

1.2 GENERALIDADES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

1.2.1 TIROGLOBULINA (Tg)

La Tg es una glicoproteína homodimérica de 660 kDa expresada en la glándula tiroides, secretada por el tirocito en la luz folicular tiroidea. Debido a su estructura inmunológica es extremadamente compleja (Bergoglio LM. *et al.,* 2010), está globina funciona como matriz especializada para la biosíntesis y almacenamiento de la forma inactiva de hormonas tiroideas y el yodo (Targovnik H. *et al.,* 2010). Al mismo tiempo, las hormonas tiroideas dependen de manera crítica de la síntesis de la estructura nativa de la Tg, que actúa como regulador transcripcional de los genes específicos de la tiroides, es decir, es la encargada de la biosíntesis de las hormonas tiroideas, donde se requiere la integridad de un sistema complejo de proteínas, la *Figura 2* se muestran las etapas de síntesis de dichas hormonas y de manera crítica la estructura tridimensional de Tg (Citterio CE. *et al.,* 2013).

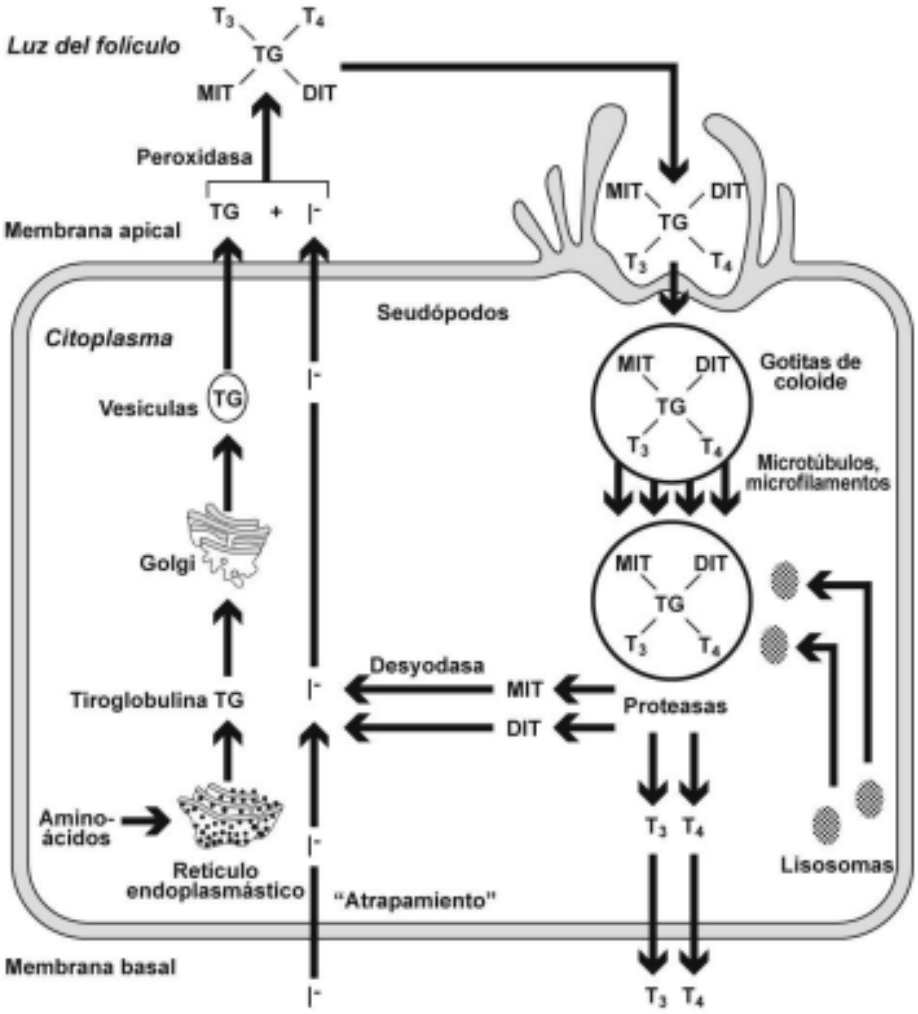


Figura 2. Etapas de la síntesis de hormonas tiroideas, como T4 y T3 que se producen dentro de la molécula proteica Tg, en el borde entre el citoplasma y la luz folicular donde varios residuos de tirosina se yodan. La recuperación de la hormona almacenada requiere endocitosis del coloide, seguida de su proteólisis plasmática por lisosomas. El yoduro de las moléculas precursoras MIT (monoyodotirosina) y DIT (diyodotirosina) se recupera por acción de la enzima desyodasa (Levy MN. *et al.*, 2009).

La síntesis de T3 y T4 a partir de Tg está regulada por la TSH, a su vez es necesario mantener concentraciones de yodo intratiroideo y la presencia de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides, donde la Tg tiene la función de actuar como prohormona, la cual se une covalentemente al yodo almacenado en la luz folicular tiroidea, precursora de la biosíntesis de hormonas conduciendo a

su estimulación y en combinación con la TSH y posterior a la degradación proteolítica en las formas activas del yoduro para la formación de T3 y T4, que son secretadas al torrente sanguíneo; (Suh I*. et al., 2010*) por tanto la Tg es capaz de regular la función folicular que estimula el crecimiento de las células tiroideas cuando hay ausencia de la TSH que se encarga de este proceso (Targovnik H*. et al.,* 2010).

El nivel de Tg está regulado por tres factores principales:

1. La masa del tejido tiroideo
2. Cualquier inflamación o lesión de la glándula tiroides
3. El grado de estimulación del anti-receptor de TSH (TRAb)

Cabe señalar que la determinación sérica de la Tg se ha convertido en un importante marcador tumoral en el caso de pacientes con carcinomas tiroideos (Bergoglio LM. *et al.,* 2010).

1.2.2 TIROXINA Y TRIYODOTIRONINA

El 80% de las hormonas que produce la glándula tiroides es la T4 (*Figura 3*) considerada como la principal hormona secretada por dicha glándula, siendo la prohormona para la síntesis de T3 (*Figura 5*) sólo el 20% de T3 circulante es de origen tiroideo biológicamente activo (Targovnik H. *et al.,* 2010).

La mayor parte de la T4 circulante (~99,98%) está ligada a proteínas plasmáticas de transporte específicas: la globulina transportadora de tiroxina (TBG) (60-75%),

la TTR/TBPA (transtiretina/pre-albúmina) (15-30%) y la albúmina (~10%) y las pequeñas fracciones de hormona libre penetran fácilmente en las células mediante mecanismos específicos de transporte a través de la membrana para ejercer sus efectos biológicos (Bergoglio LM. *et al., 2010).*

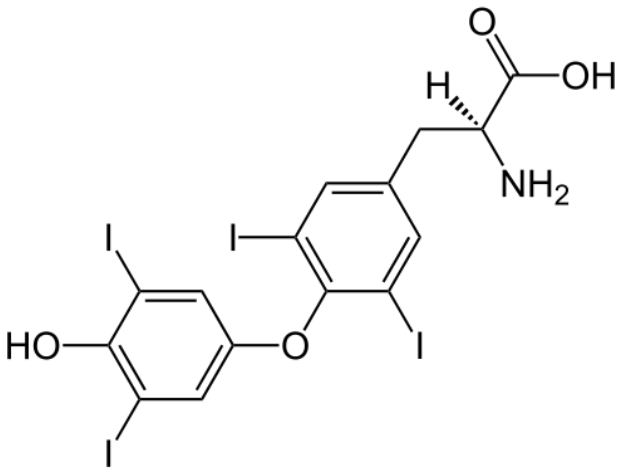


Figura 3. Estructura química de Tiroxina (T4)

Por otro lado, la F*igura 4* muestra las estructuras químicas de los compuestos yodados de la glándula tiroides del cual el 90% de la producción corresponde a la estructura 3,5,3',5'-tetrayodotironina Tiroxina (T4), el 10% más, involucra la estructura 3,5,3' Triyodotironina (T3) la forma activa y el 1% de la producción corresponde a 3,3,5' Triyodotironina (T3 reversa o rT3) que es inactiva.

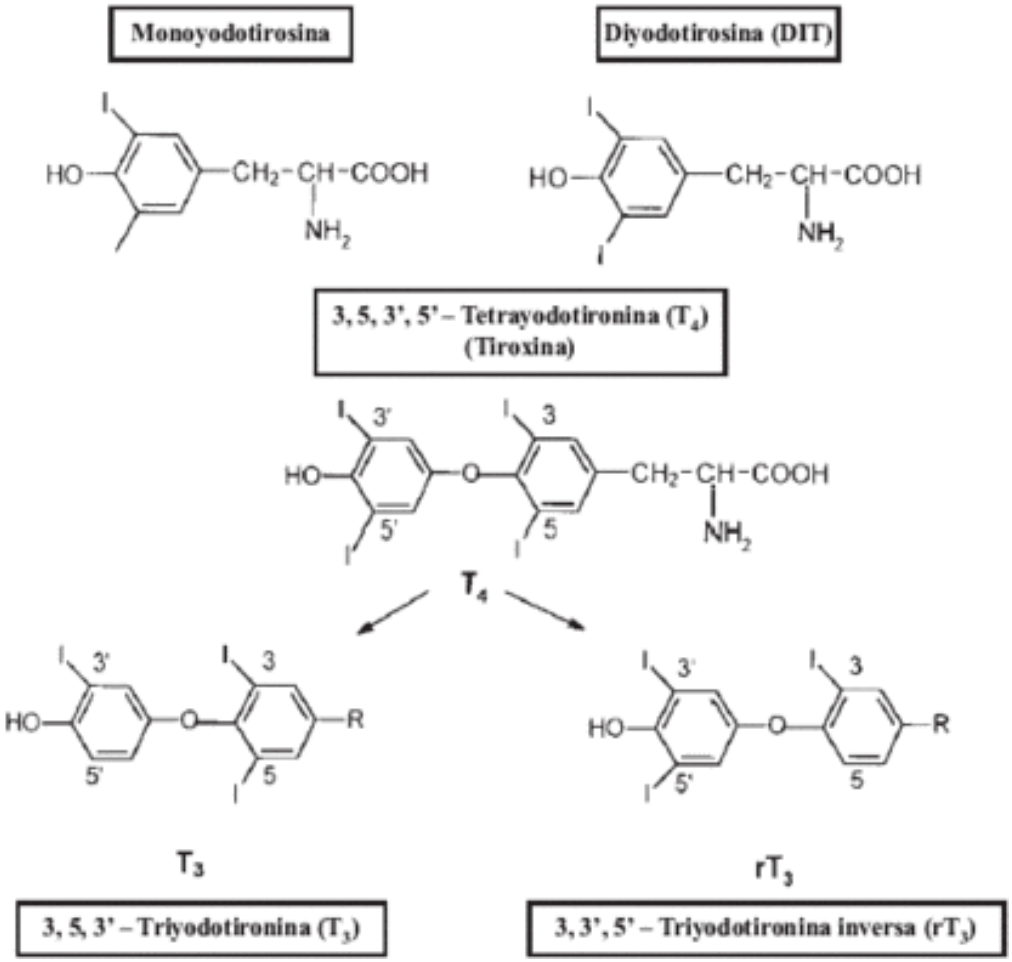


Figura 4. Estructura química de los principales compuestos yodados de la glándula tiroides (Levy MN. *et al.,* 2009).

En la hipófisis, el mecanismo de retroalimentación negativo de las hormonas tiroideas sobre la secreción de TSH está mediado principalmente por la T3 (*Figura 5)* producida *in situ* a partir de la fT4 que entra en las células tirotróficas, sin embargo existe una serie de medicamentos y otros factores que compiten con fT4 y fT3 por la unión a la Tg y provocan un aumento agudo en la disponibilidad de fT4 y fT3, al momento de su determinación y medición sérica (Bergoglio LM. *et al., 2010).*

La Triyodotironina libre se encuentra en niveles séricos bajos durante el envejecimiento y se puede notar un aumento de volumen tiroideo en el caso de mujeres embarazadas incrementándose la Tg y las hormonas libres tanto fT4 como fT3 (Vélez A. *et al., 2012).*

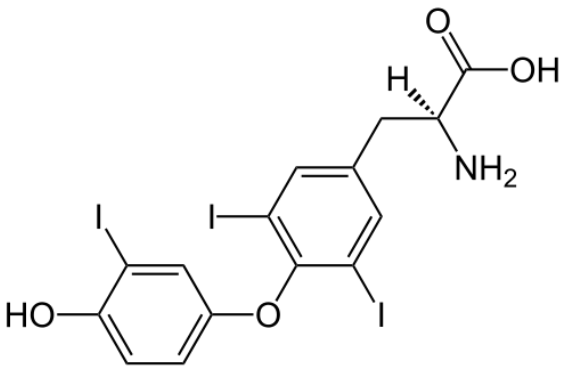


Figura 5. Estructura química de Triyodotironina (T3)

1.2.3 HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)

La Hormona Estimulante de Tiroideas es una molécula heterogénea que se encuentran circulando en el torrente sanguíneo; esta hormona es considerada lábil y sujeta a influencias hipofisiarias no tiroideas (Bergoglio LM*. et al., 2010).*

La concentración sérica de la TSH se determina como parte fundamental de las estrategias empleadas para el estudio y diagnóstico inicial en sospecha de un estado tiroideo anormal, sin embargo para su determinación es necesario cumplir con ciertos criterios que garanticen la concentración precisa de nuestro paciente, estos criterios son:

1. El paciente debe ser evaluado de manera ambulatoria, sin la administración de fármacos como los glucocorticoesteroides y agonistas dopaminergicos, que suprimen directamente la función de la TSH.
2. El paciente no presente enfermedades hipofisiarias conocidas o bien estar en una etapa de gestación (Vélez A. *et al.,* 2012).

Los avances en la sensibilidad de los ensayos para la determinación de TSH, posibilitan su uso para la detección de alteraciones tiroideas como puede ser Hipotiroidismo o Hipertiroidismo (Bergoglio LM. *et al.,* 2010).

Las concentraciones séricas de la TSH son variadas hasta en un 38% de los pacientes mayores de 65 años de edad, ya que la hormona se encuentra discretamente elevada, cabe mencionar que varía según el género (Vélez A. *et al.,* 2012) considerando que hay una edad conocida relacionada con el aumento en las concentraciones de la TSH, la cual se presenta en la Etapa de Senectud, donde el envejecimiento es la principal razón que posibilita la presencia de una alteración o daño a nivel de tiroides (Watad A. *et al.,* 2016).

1.3 FUNCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Químicamente las hormonas tiroideas pertenecen al grupo de las hormonas tróficas o derivadas de aminoácidos como lo son la T4 y la T3, encargadas de ciertas funciones del organismo humano; los procesos autoinmunes, pueden llevar a la sobreproducción, disminución o causan destrucción glandular; estas hormonas

participan en el gasto de energía total del organismo y la respiración celular (Londoño A. *et al.,* 2010).

La autoinmunidad se desarrolla bajo la influencia de diferentes factores, como son genéticos, ambientales y hormonales que son responsables de generar cambios estructurales en los genes; se conoce que si existe un daño exacerbado en la glándula tiroidea, las enfermedades autoinmunes son específicas de los órganos, lo cual conducirá a una hipofunción más evidente (Dogansen S. *et al.,* 2016).

Cuando existen disfunciones tiroideas se pueden diagnosticar a través de la realización del análisis en la concentración sérica de las hormonas TSH y fT3 y fT4 (Walsh JP. *et al.,* 2010). La formación de hormonas tiroideas requiere del yodo, éste es adquirido especialmente de la dieta, pero también en una poca cantidad del que es liberado de la glándula tiroides durante el proceso de liberación y metabolismo de las hormonas tiroideas (Vélez A. *et al.,* 2012).

La existencia de una alteración tiroidea se convierte en un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, donde los efectos de los niveles séricos de la TSH son comúnmente determinados en personas eutiroideas, lo cual se ha convertido en un tema de estudio; un cambio ligero en la función tiroidea quizá incremente el riesgo de dichas patologías. Al mismo tiempo, el riñón interviene en la excreción del yodo y en el metabolismo de las hormonas tiroideas. Cuando se presenta una Enfermedad Renal Crónica (ERC), la disminución de la excreción de yodo produce un aumento de los valores plasmáticos, cuando la concentración de yodo es superior a la requerida, se inhibe la formación tanto de T4 como de T3, lo cual tiene como consecuencia una alteración del funcionamiento tiroideo (Pámanes J. *et al.,* 2014).

Los ensayos para determinar la concentración de TSH han tenido sólidos avances en la sensibilidad y exactitud que posibilitan su uso para la detección tanto del Hipertiroidismo como del Hipotiroidismo.

El reconocimiento de la autoinmunidad es una causa muy importante de disfunción tiroidea que conduce al desarrollo de métodos más sensibles para anticuerpos tiroideos como AC-TPO, Ab-Tg y TRAb (Bergoglio LM. *et al.,* 2010).

La determinación de la Tg sugiere la persistencia o recurrencia de una alteración tiroidea, por ello es importante emplear inmunoensayos altamente sensibles y con la precisión analítica adecuada que permita detectar concentraciones muy bajas o altas, capaces de generar la obtención de resultados que sirvan como guía en las decisiones clínicas (Dorien M. *et al.,* 2016). La captación de yodo es una función particular de células de la tiroides y está mediada por la membrana sodio - yodo, que es capaz de transferir activamente yoduro de la acumulación de sangre en el interior de las células tiroideas, tanto benignas como malignas. En estados fisiológicos, esta función es fundamental para una correcta producción de hormonas tiroideas, porque T3 y T4 requieren de 3 a 4 átomos de yodo y por otro lado, una deficiencia de yodo conduce a la disminución de la producción de T3 y T4, lo cual amplía el tejido de la tiroides. La Tg no es biológicamente activa, pero es fundamental para la síntesis de T4 y T3 de ahí su importancia (Noguchi Y. *et al.,* 2010). Las alteraciones tiroideas resultan principalmente de procesos autoinmunes que llevan a la sobreproducción de hormonas tiroideas (TSH, T3, T4) generando tirotoxicosis, o bien causan la destrucción glandular y disminución de la producción de las hormonas tiroideas, que se conoce como Hipotiroidismo, además se manifiestan diferentes anormalidades bioquímicas comunes como son

anemia, leucocitosis, hiperglucemia, uremia, hipercalcemia y la elevación de las enzimas hepáticas.

También es importante considerar que los Nódulos Tiroideos son un problema clínico común; ya que se ha determinado que debido a la incidencia de nódulos tiroideos detectados recientemente mediante ultrasonido es 19% - 67% en la población general los presenta y en especial supera el 50% en pacientes mayores de 65 años, donde los anticuerpos Ab-Tg finalmente se puede utilizar como una herramienta de diagnóstico adicional, mostrando positividad y junto con las mutaciones puntuales del gen o gen de reordenamientos, para aumentar la precisión diagnóstica en pacientes con nódulos y alteraciones tiroideas autoinmunes (Karatzas T. *et al.,* 2016).

1.4 ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA (Ab-Tg)

Las alteraciones tiroideas autoinmunes son aquellas donde existe un daño celular en la glándula tiroides y por lo tanto se encuentra afectada la función tiroidea que mediante mecanismos humorales y celulares se denota. Los anticuerpos generados por estos mecanismos se fijan en las membranas celulares tiroideas produciendo lisis celular y reacciones inflamatorias (Bergoglio LM. *et al.*, 2010).

Por otro lado, los Ab-Tg séricos se encuentran en un 40% a 70% de los pacientes con Tiroiditis crónica, mientras que este tipo de anticuerpos se detecten en concentraciones altas se sospecha sobre todo de Tiroiditis Autoinmune o la Enfermedad de Graves (Escobar M. *et al.,* 2011).

Se ha informado que casi el 10% de los pacientes con presencia de anticuerpos de tiroides elevados, presentan hipotiroidismo autoinmune descrito en la

población en general tanto para el género femenino como el masculino (Dogansen S. *et al.,* 2016). Simultáneamente la presencia de anticuerpos es una causa común en cuanto a las alteraciones tiroideas, sobre todo en la Población Femenil y en la Población Senil (Barbero J. *et al.,* 2014). El reconocimiento de la autoinmunidad es una causa importante para la detección de las alteraciones tiroideas que ha permitido el desarrollo de métodos más sensibles y específicos para la determinación de anticuerpos, siendo éstos, ensayos adjuntos en el análisis de las hormonas específicas de la tiroides (Bergoglio LM. *et al.,* 2010). Para la determinación de anticuerpos se emplean diferentes técnicas y una de ellas es la prueba de ELISA.

1.5 PRINCIPALES ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La tiroides contribuye con las diferentes funciones del organismo tanto hormonales, bioquímicas y metabólicas, cabe destacar que existe una gran variedad de enfermedades que involucran a ésta glándula y comúnmente puede ser por la producción anormal de hormonas tiroideas, la carga genética de cada individuo, el medio ambiente o el estilo de vida. Una determinación de la TSH plasmática es importante con respecto a la valoración de las enfermedades o trastornos de la función tiroidea (Truter I., 2011). Si bien, las enfermedades de la tiroides se pueden agrupar generalmente en dos clases principales, la primera es el Hipertiroidismo (Tirotoxicosis) y la segunda el Hipotiroidismo, sin embargo cada una de estas clases desencadena otras alteraciones que a continuación se describirán.

1.5.1 HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo también se conoce como tirotoxicosis y se refiere a una sobreproducción de los niveles séricos de hormonas tiroideas libres de la glándula tiroides que conducen a cambios donde el metabolismo se acelera de manera gradual, además de la frecuencia cardiaca, aumentando la presión arterial. Los pacientes pueden presentar sudoración excesiva, sentirse nerviosos, ansiosos, tener dificultad para dormir y tienden a perder peso sin hacer dieta (Truter I., 2011).

Considerando que el Hipertiroidismo se genera cuando los tejidos quedan expuestos a concentraciones altas de hormonas tiroideas circulantes, se da como resultado la aceleración generalizada de procesos metabólicos; dicho en otras palabras existe una hiperactividad de la glándula tiroides (Gardner D. y Shoback D., 2011). Los síntomas que se presentan durante el hipertiroidismo varían según la edad de cada paciente, el tiempo que tienen con la enfermedad y las concentraciones hormonales; los síntomas más comunes son la pérdida de peso, temblor, fatiga y taquicardia (Truter I., 2011). La combinación de fT4 elevada y TSH suprimida hace el diagnóstico de hipertiroidismo, no obstante existen diversas razones por las cuales una persona puede presentar hipertiroidismo como son:

1. La enfermedad de Graves que es la causa más común de hipertiroidismo, representando el 60-80% de todos los casos.
2. Hipertiroidismo inducido por un tratamiento farmacológico.
3. Hipertensión inducida por yodo, dado que ocurre después de la ingesta de exceso de yodo

4. Exposición a medios de contraste.

5. Irradiación: El yodo radioactivo, es un tratamiento común para los casos de hipertiroidismo, sin embargo destruye gradualmente las células de la tiroides y eventualmente conduciendo al hipotiroidismo, además aquellas personas con enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, tanto de cabeza como del cuello que son cancerosos, son tratados con radiación, lo que puede desencadenar hipertiroidismo. El hipertiroidismo también puede ser causado por una ingesta intencional o accidental al administrar cantidades excesivas de hormonas tiroideas en pacientes que las utilizan para lograr una pérdida de peso gradual (Truter I., 2011), o muy rara vez, secreción excesiva de hormonas tiroideas a partir de un tumor ovárico. Si bien es cierto en el hipertiroidismo, los niveles séricos de TSH están por debajo de lo normal (Gardner D. y Shoback D., 2011).

1.5.1.1 ENFERMEDAD DE GRAVES

Es una enfermedad causada por el Hipertiroidismo, dado que un anticuerpo es responsable de estimular los receptores de TSH, causando alteraciones a la glándula para sintetizar y secretar exceso de hormonas tiroideas, esta enfermedad también se conoce como bocio difuso tóxico y se manifiesta en aproximadamente un 50% de los pacientes (Truter I., 2011).

Cuando se presenta esta enfermedad, los linfocitos T quedan sensibilizados a antígenos dentro de la glándula tiroides, y estimulan linfocitos B para que sinteticen anticuerpos contra estos antígenos. Un anticuerpo de ese tipo se dirige contra el receptor de TSH en la membrana celular tiroidea, lo que estimula el

crecimiento de la glándula tiroides y la función de la misma. El anticuerpo se llama anticuerpo estimulante de la tiroides (TSAb). La presencia de este anticuerpo circulante guarda correlación positiva con enfermedad activa y con recaída de la enfermedad después de terapia con fármacos antitiroideos (Gardner D. y Shoback D., 2011).

En este sentido la enfermedad de Graves es la forma más común de tirotoxicosis y el género Femenino por lo general es el más afectado. La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, con una incidencia máxima en el grupo de 20 a 40. Conviene subrayar que la enfermedad de Graves en la actualidad se considera una enfermedad autoinmunitaria de origen desconocido, aunque estudios recientes manifiestan que hay una fuerte predisposición genética, alrededor de 15% de los pacientes tiene un familiar cercano con el mismo trastorno, y aproximadamente 50% de los familiares tiene autoanticuerpos circulantes contra la tiroides (Rey Nodar S., 2012). Y como en otras enfermedades, la combinación de factores genéticos y ambientales están usualmente presentes. La asociación familiar indica un fuerte factor genético a su vez, existen factores ambientales que también participan en estos cambios hormonales donde los desencadenantes ambientales propuestos comprenden estrés, consumo de tabaco, infecciones virales, cirugías, consumo de drogas y la exposición a yodo. El estado posparto, que puede relacionarse con aumento de la función inmunitaria, también puede desencadenar enfermedad de Graves en mujeres susceptibles desde el punto de vista genético (Rey Nodar S., 2012).

La intensidad de los síntomas y su efecto sobre la calidad de vida es variable de persona a persona. La mortalidad a causa de la enfermedad es rara, pero los

problemas cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca congestiva, las arritmias (extrasístoles, fibrilación atrial, etc.) o el infarto al miocardio son las principales complicaciones capaces de desencadenar la muerte.

1.5.1.2 BOCIO Y ADENOMA TÓXICO

El Bocio y los Adenomas Tóxicos se manifiestan a través de nódulos que se desarrollan en la glándula tiroides y secretan las hormonas tiroideas, alterando la sustancia química normal del cuerpo. El Bocio multinodular tóxico o también conocido como Enfermedad de Plummer se considera como un trastorno por lo general ocurre en pacientes de edad avanzada. Se desconoce la fisiopatología del hipertiroidismo inducido por yoduro, pero probablemente comprende la incapacidad de algunos nódulos tiroideos para adaptarse a una carga de yoduro, con producción excesiva resultante de hormona. Es un mecanismo para la aparición de hipertiroidismo después de la administración del fármaco antiarrítmico amiodarona que contiene yodo.

El manejo del bocio nodular tóxico puede ser difícil, porque los pacientes a menudo son ancianos con otras comorbilidades. La mejor terapia consiste en el control del estado hipertiroideo con fármacos antitiroideos, seguido por yodo radiactivo. Si el bocio es muy grande, puede contemplarse tiroidectomía si el paciente es idóneo para intervención quirúrgica (Gardner D. y Shoback D., 2011).

Por otra parte, un adenoma toxico es hipersecretor de T3 y T4 que generan lesiones, las cuales empiezan como un nódulo pequeño que muestra funcionamiento autónomo y que aumenta lentamente de tamaño para producir cantidades excesivas de hormonas tiroideas. Esto suprime de manera gradual la

secreción endógena de TSH, lo cual da por resultado función reducida del lóbulo contralateral de la glándula. Los adenomas tóxicos por lo general son adenomas foliculares benignos y casi nunca son malignos, los cuales son tratados con yodo radiactivo que comúnmente es eficaz, y es atractivo porque es posible preservar el lóbulo de los efectos destructivos de la radiación. La intervención quirúrgica es una opción si el nódulo es muy grande y está causando síntomas obstructivos, como disfagia, presión en el cuello o dificultad para respirar (Gardner D. y Shoback D., 2011).

1.5.1.3 NÓDULOS TIROIDEOS Y CÁNCER DE TIROIDES

Los nódulos tiroideos son comunes, en particular entre mujeres. Se ha estimado que la prevalencia de nódulos tiroideos palpables es de alrededor de 4% de la población adulta, con una proporción entre mujeres y varones de corta edad, la prevalencia es de menos de 1%; en personas de 18 años, de aproximadamente 1.5%, y en sujetos de más de 60 años de edad, de alrededor de 5%. Aunque los nódulos tiroideos son comunes, el cáncer tiroideo es una enfermedad relativamente rara, con una incidencia anual de aproximadamente 8.7 × 100 000 habitantes. Así, casi todos los nódulos tiroideos (95%) son benignos, y es importante identificar los que tienen probabilidades de ser malignos de la manera más racional y costo-eficaz. En 95% de los casos, el cáncer tiroideo se presenta como un nódulo o una masa en la tiroides. Por lo general es el lóbulo izquierdo de la tiroides el que no se desarrolla, y la hipertrofia ocurre en el lóbulo derecho (Gardner D. y Shoback D., 2011).

Cuando se presenta cáncer a nivel de tiroides éste es diferenciado, dado que puede ser por un carcinoma papilar de la tiroides típicamente se presenta como un nódulo que es firme y sólido en la ecografía tiroidea, a veces con calcificaciones internas. El carcinoma papilar puede encontrarse de manera incidental como un foco de cáncer microscópico en una glándula extirpada por otras razones, como un nódulo indeterminado, bocio multinodular, o enfermedad de Graves. Sin embargo, estos cánceres pueden mostrar metástasis y diseminación hacia ganglios linfáticos (Gardner D. y Shoback D., 2011).

El cáncer de tiroides no representa más allá del 1,4 % de las enfermedades malignas en países desarrollados. El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos proyectó la incidencia de cáncer de tiroides durante el año 2012 en 56.460 nuevos casos, con solo 1.780 fallecimientos por la enfermedad. La incidencia reportada ha ido incrementando a más del 5 % por año. Es preciso mencionar que el cáncer de tiroides constituye el 90 % de los tumores malignos del sistema endocrino, y causa únicamente el 0,2 % de las muertes por cáncer. Todos los tipos histológicos (folicular, medular y anaplásico) han ido en aumento en casi todos los grupos etarios; el carcinoma papilar sigue siendo la variante histológica más común entre todas las edades, géneros y etnias (Rey Nodar S., 2012).

Es notable la predilección del cáncer de tiroides por el sexo femenino, con una relación mujer-hombre de 3:1. En esta predilección se ha involucrado tanto la edad de la menarquía y su relación con el carcinoma papilar del tiroides, como una susceptibilidad genética específica del receptor de hormonas sexuales en la patogénesis de los carcinomas tiroideos. En el hombre, la probabilidad de que un

nódulo tiroideo solitario sea maligno se triplica. El cáncer de tiroides es raro en la infancia, aunque un nódulo solitario puede ser maligno hasta en el 50 % de los casos. Por otra parte, el carcinoma folicular se caracteriza por la presencia de folículos pequeños con formación inadecuada de coloide por la presencia de la invasión de la cápsula, o vascular, dentro de la cápsula del tumor. Estos tumores a menudo retienen la capacidad para concentrar yodo radiactivo, formar Tiroglobulina y, rara vez, sintetizar T3 y T4 (Gardner D. y Shoback D., 2011).

No obstante el carcinoma medular tiroideo es una enfermedad de las células C (células parafoliculares) que tienen la capacidad de secretar calcitonina, antígeno carcinoembrionario (CEA), histaminasa, prostaglandinas, serotonina y otros péptidos. Es característico que el carcinoma medular tiroideo sea más agresivo con extensión local hacia ganglios linfáticos cervicales y hacia tejidos circundantes, puede invadir vasos linfáticos y sanguíneos.

Durante la exposición de carcinoma anaplasico por lo general ocurre en pacientes de edad avanzada, que a menudo tienen un antecedente prolongado de bocio con agrandamiento repentino de la glándula en cuestión de semanas o meses, lo que causa dolor, disfagia, ronquera o disnea. Esos tumores son muy resistentes a todas las terapias disponibles en la actualidad (Gardner D. y Shoback D., 2011).

1.5.2 HIPOTIROIDISMO

Es una enfermedad producida por la inactividad de la tiroides, debido a la producción inadecuada de hormonas tiroideas, manifestando una disminución en el metabolismo del organismo, además las expresiones faciales son evidentes

como la presencia de parpados, ojos abultados, también el timbre de voz se ve afectado volviéndose una voz ronca.

Dado que el hipotiroidismo se produce por la ausencia de hormonas tiroideas, y a su vez da lugar a una lentificación generalizada de los procesos metabólicos en el organismo genera como resultado en lactantes y niños un notorio cambio del crecimiento y desarrollo e incluso retraso con consecuencias permanentes graves. Es probable que el hipotiroidismo que se manifiesta durante la adultez causa un decremento generalizado del metabolismo, con lentificación de la frecuencia cardiaca, consumo de oxígeno disminuido, y depósito de glucosaminoglucanos en espacios intercelulares, particularmente en la piel y el músculo; cabe señalar que los signos de hipotiroidismo en adultos son reversibles con terapia (Gardner D. y Shoback D., 2011).

El hipotiroidismo se clasifica como:

1. Primario
2. Secundario (Deficiencia de TSH)
3. Terciario (Deficiencia de TRH)
4. Resistencia periférica a la acción de hormonas tiroideas
5.

También puede clasificarse como la tiroiditis de Hashimoto (Tiroiditis autoinmunitaria), sin embargo más adelante se explicara a detalle este tipo de tiroiditis, dado que la incidencia de las diversas causas de hipotiroidismo varía dependiendo de factores geográficos y ambientales, como ingestión de yodo en la

dieta, las características genéticas de la población, y la distribución de la población por edades (pediátrica o adulta) (Gardner D. y Shoback D., 2011).

1.5.2.1 TIROIDITIS DE HASHIMOTO

La tiroiditis de Hashimoto también se denomina Tiroiditis linfocítica, la cual es considerada como una enfermedad autoinmune progresiva de la glándula tiroides que presenta una degeneración de los elementos epiteliales tiroideos y un reemplazo de tejido linfoide o fibroso (Truter I., 2011). Si bien la tiroiditis de Hashimoto es la causa más común de hipotiroidismo en el mundo y en pacientes jóvenes donde es más probable que se relacione con bocio; por otra parte los pacientes de mayor edad por el proceso inmunitario se puede destruir por completo la glándula, y el único rastro de la enfermedad son resultados persistentemente positivos en una prueba para Ab-Tg (Gardner D. y Shoback D., 2011).

En la tiroiditis de Hashimoto, el ataque inmunológico es típicamente agresivo y destructivo, a diferencia de estimulatorio, como ocurre en la enfermedad de Graves. Ciertos factores ambientales han sido implicados en la etiología de la enfermedad, como el consumo de ciertas drogas, el hábito de fumar, algunos agentes encontrados en la polución ambiental, la deficiencia de selenio, enfermedades infecciosas como la hepatitis C y el alto consumo de yodo (Rey Nodar S., 2012).

La tiroiditis de Hashimoto es más frecuente en mujeres que en hombres y ocurre a cualquier edad pero tiene su mayor incidencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Se caracteriza por un aumento progresivo de tamaño simétrico o

asimétrico no doloroso de la glándula. No es infrecuente que se presente como enfermedad nodular tiroidea. En algunos casos, el aumento de volumen de la glándula puede ser rápido y estar asociado con disnea, disfagia o presión en el cuello (Rey Nodar S., 2012).

El mecanismo para la destrucción autoinmune del tiroides se basa en alteraciones en la inmunidad celular y humoral, causadas por interacción entre genes de susceptibilidad y factores ambientales. En la tiroiditis de Hashimoto existe una infiltración linfocítica del tiroides tanto por células B como T. Se piensa que una determinada susceptibilidad genética, en combinación con factores externos, inicia la respuesta autoinmune a los antígenos del tiroides (Rey Nodar S., 2012).

1.6 JUSTIFICACIÓN

Actualmente las enfermedades tiroideas son un problema para la Salud Pública manifestándose en alteraciones autoinmunes, así como en los resultados de concentraciones alteradas de las hormonas tiroideas (fT3, fT4 y TSH); por lo cual es necesario conocer su asociación con otros parámetros como los anticuerpos Ab-Tg y Tg.

Es fundamental analizar la frecuencia, y relación que existe entre los anticuerpos Ab-Tg , Tg y Perfil Tiroideo para valorar las alteraciones de importancia clínica que identifican una enfermedad tiroidea, proporcionando el tratamiento específico al paciente, partiendo desde los datos epidemiológicos hasta la terapéutica; y considerando que en pacientes hospitalizados, el empleo de algunos medicamentos y otras causas pueden afectar más del 10% de los resultados de laboratorio en general y entre ellos están los ensayos tiroideos; casi todas las alteraciones tiroideas ocurren frecuentemente en el género femenino en la etapa de Adulto Maduro que en el género masculino, además se sugiere que para garantizar la Salud de la Población en general es necesario hacer estudios preventivos y de control.

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) a través de sus Guías de Consenso, Manejo y Seguimiento de alteraciones tiroideas, menciona que es de vital importancia la determinación rutinaria de las hormonas tiroideas (fT3, fT4) así como la valoración de la TSH, siendo crucial en este estudio.

1.7 HIPÓTESIS

Debido a que existió una incidencia de padecimientos tiroideos en una parte de los pacientes estudiados en un periodo de tiempo determinado; se considera que existe relación entre la presencia de dichos trastornos, la idiosincrasia de los pacientes y los niveles séricos de anticuerpos Ab-Tg, Tg y Perfil Tiroideo (fT3, fT4 y TSH), de tal manera que podamos inferir que hay una asociación estadística directa entre género, edad y perfil tiroideo.

1.8 OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de las alteraciones tiroideas en pacientes adultos a partir de los resultados obtenidos de los anticuerpos Ab-Tg, Tg y Perfil Tiroideo (fT3, fT4 y TSH) de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM, de Toluca Estado de México en un periodo de tiempo de 27 meses.

1.9 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Análisis de la información proveniente de los expedientes de aquellos pacientes atendidos y que se les determino realizar un perfil tiroideo efectuado en el Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM, durante el periodo comprendido de Enero 2014 a Abril 2016.

2.- Determinar los niveles normales y anormales de los anticuerpos Ab-Tg, Tg y Perfil Tiroideo (fT3, fT4 y TSH) en pacientes adultos con sospecha de alteraciones tiroideas para establecer la frecuencia.

3.- Establecer la incidencia de las alteraciones tiroideas, según el género y la edad en pacientes adultos del Centro Médico ISSEMyM durante el periodo comprendido de Enero 2014 a Abril 2016.

CAPÍTULO 2.
METODOLOGÍA

2.1 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1.1 Materiales

-Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM

*** Campo de estudio:** Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM.

*** Área:** Química Clínica/ Hormonas.

2.1.2 Diseño Metodológico

Estudio Retrospectivo Transversal Descriptivo.

2.1.3 Definición de Datos (Universo)

El presente estudio se realizó mediante la revisión y análisis estadístico de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM, en el área de Química Clínica/Hormonas, durante el periodo comprendido de Enero 2014 - Abril 2016.

2.1.4 Tamaño de Muestra

El Universo de trabajo es de una Población Total: 1436 resultados

(Estudio por conveniencia)

Para el estudio se consideraron todos los datos obtenidos durante el periodo comprendido de Enero 2014- Abril 2016, clasificando a la Población en géneros (Femenino y Masculino) y a su vez en Grupos de Edad según la Adultez la cual se subdivide en 3 categorías: Adulto Joven (18- 40 años), Adulto Maduro (41-60 años), y Senectud (61-91 años).

2.1.5 Criterios Metodológicos

2.1.5.1 Criterios de Inclusión

1. Todos los resultados de pacientes tanto internos como externos dentro del periodo Enero de 2014- Abril de 2016.
2. Resultados de pacientes que se le solicitaron los anticuerpos Ab-Tg, Tg y Perfil Tiroideo.
3. Pacientes adultos de ambos géneros atendidos en el Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM.

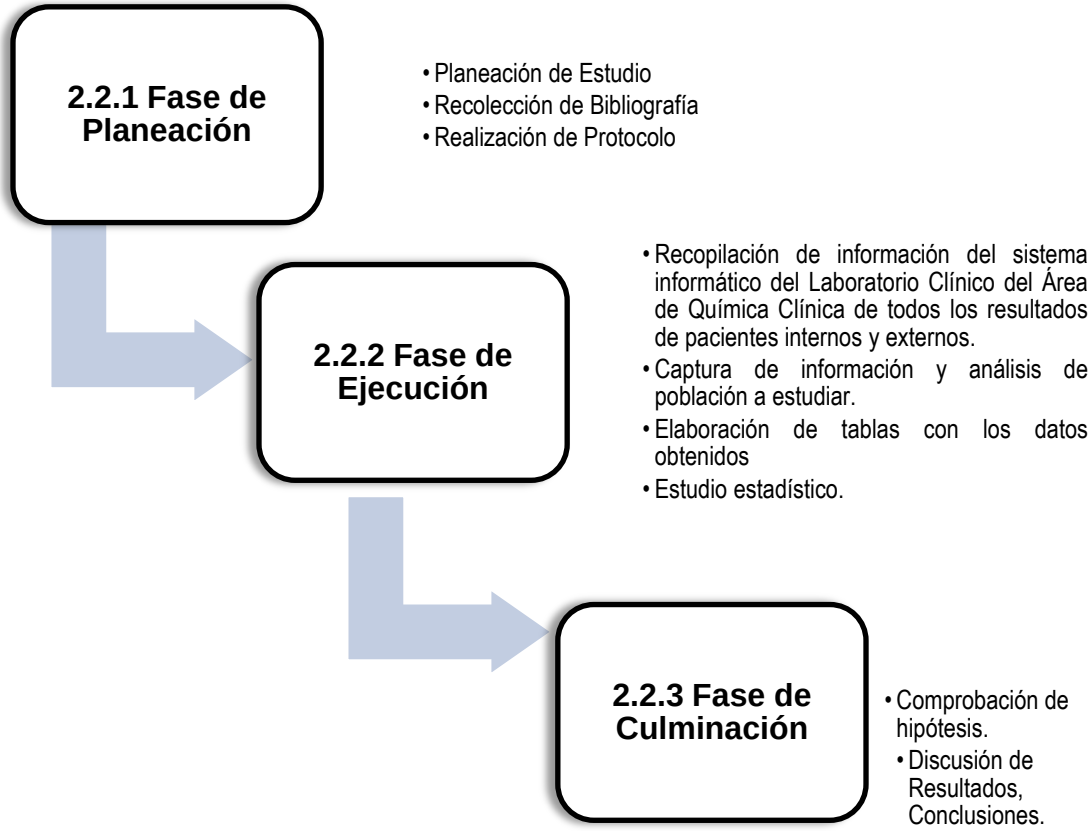
2.1.5.2 Criterios de Exclusión

1. Resultados de población infantil.

2.1.5.3 Criterios de Eliminación

1. Reportes de resultados incompletos, donde no se solicitan los anticuerpos Ab-Tg, Tg y Perfil Tiroideo para este estudio.

2.2 Diagrama de Flujo



2.3 Metodología

Análisis Estadístico

1.- Se recopilaron los resultados de la base de datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM.

2.-Los resultados se capturaron en una hoja de cálculo, para el posterior análisis estadístico.

3.- Cada uno de los resultados se analizó empleando el programa estadístico IBM SPSS versión 20, se realizó prueba de kolmogorov- Smirnov para verificar la distribución normal de las variables, enseguida se realizaron pruebas de correlación y de asociación entre ellas la Prueba de Levene contrastada con U de Mann Whitnney o t student según el caso.

4.- Se determinaron frecuencias, medias y correlaciones.

5.- La obtención de las concentraciones séricas de las muestras procesadas en el Laboratorio Clínico utilizaron la tecnología *Elecsys ECLIA/ROCHE* (electro quimioluminiscencia) para la detección de inmunoensayos específicos y sensibles, aplicadas en estudios que se solicitan a los pacientes tanto de consulta externa como interna.

El desarrollo del inmunoensayo se basa en el uso de un complejo de rutenio y tripropylamines (TPA) generando una reacción de quimioluminiscencia para la detección del complejo de reacción, iniciando mediante la aplicación de un voltaje a la solución de muestra resultante en una reacción controlada con precisión.

* **Modular Roche fT3.** Para obtener la determinación de fT3 se realiza un inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) para su determinación cuantitativa *in vitro* de Triyodotironina libre en suero.

* **Modular Roche fT4 II.** Para la determinación de fT4 se realiza el inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) para su determinación cuantitativa *in vitro* de Tiroxina libre en suero.

* **Modular Roche TSH.** La determinación cuantitativa *in vitro* de la concentración de TSH se obtiene a través del inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) en suero.

* **Modular Roche Elecsys Tiroglobulina (Tg II).** La determinación es mediante un diseño sándwich en suero (con o sin gel de separación); plasma EDTA-K2 ó K3. La determinación de Tg puede verse afectada por la presencia de anticuerpos Ab-Tg en muestras de pacientes y los resultados deben ser confirmados mediante el test de recuperación de Tg (Elecsys Tg II confirmatory Test) o bien, verificados por la determinación de anticuerpos Ab-Tg.

* **Prueba de ELISA para anticuerpos Ab-Tg.** Es uno de los métodos más sensibles y eficaces, utilizada para la detección de muy diversas moléculas biológicas, basándose en la especificidad del reconocimiento antígeno-anticuerpo y en la sensibilidad de las pruebas enzimáticas, la técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) cumple con la especificidad y sensibilidad. Este test es muy utilizado para determinar ciertas hormonas (Avilés G., 2010)

Para la detección cuantitativa de anticuerpos Ab-Tg en suero humano se emplea el ensayo basado en la técnica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) en la microplaca ELISA de polietileno con pocillos recubiertos con antígeno Tg purificado como se muestra en la Figura 6. La técnica ELISA es muy sensible y es capaz de detectar pequeñas diferencias entre poblaciones de pacientes. A través de los resultados obtenidos, la población se clasifico en niveles bajos, altos y

normales, respecto de la TSH, realizando también una clasificación por género y por grupo de edad, para así generar la asociación de los parámetros de la población correlacionando las hormonas fT3, fT4, los anticuerpos Ab-Tg y Tg respecto a la TSH.

Figura 6. ELISA para Anticuerpos Ab-Tg

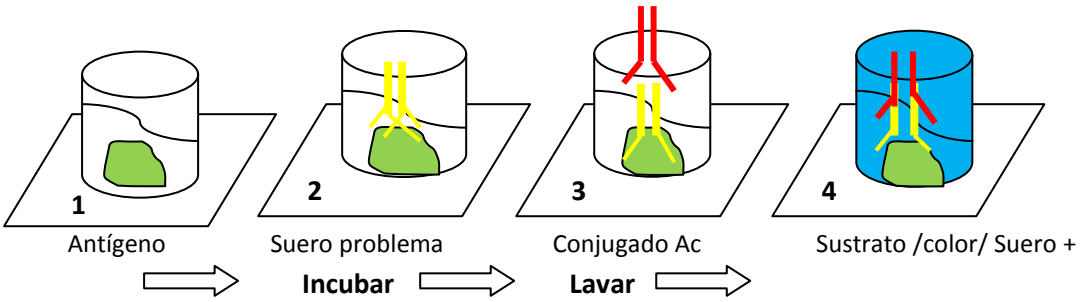


Figura 6. Técnica ELISA para Anticuerpos Ab-Tg (1) El antígeno se pega a la placa (2) Se añade el suero problema. (3) posteriormente, el conjugado. (4) y por último, el sustrato.

2.4 Ética de la Investigación

Este estudio se encuentra dentro del marco legal y de las recomendaciones de la Declaración del Código de Helsinki (2013), de la Asociación Médica Mundial, principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos *(World Medical Association, 2013)*; todos los datos obtenidos en el estudio serán tratados respetando la integridad de los pacientes que al ingresar al Hospital firman carta de consentimiento informado. Este estudio está registrado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico ISSEMyM.

2.5 Operacionalización de variables

2.5.1 Operacionalización de variables

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas expresándose en frecuencias y de las variables cuantitativas mediante media y porcentajes. Utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 20, para realizar gráficas, correlaciones y tablas.

Tabla 1. **Operacionalización de variables**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento hasta el momento del análisis.	Cuantitativa Continua	1.Adultos Jóvenes 18-40 años 2.Adultos Maduros 41-60 años 3.Senectud 61-91 años
Sexo	Conjunto de características físicas que distinguen de un género a otro.		Cualitativa Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Enfermedad autoinmune	Conjunto de patologías en las cuales las células del sistema inmune reaccionan contra el mismo organismo.		Cualitativa	1.Lupus Eritematoso Sistémico 2.Enfermedad de tejido conectivo 3.Otra enfermedad autoinmune
Patrón de fluorescencia de ANA	Ensayo inmunológico que determina Anticuerpos Antinucleares		Cualitativa	1. Patrón homogéneo 2. Patrón nucleolar 3. Centriolar 4. Citoplásmico 5. Centrómero 6. Moteado grueso 7. Moteado fino 8. Mitocondrial

2.5.2 Variables Dependientes e Independientes

Tabla 2. Variables Dependientes e Independientes

Variable Independiente	Tipo de Variable	Definición
fT3	Cuantitativa	Analito para el diagnóstico diferencial de la distinción del hipertiroidismo o hipotiroidismo.
fT4	Cuantitativa	Elemento esencial de diagnóstico clínico en sospecha en la disfunción de la tiroides.
TSH	Cuantitativa	Glicoproteína secretada en la pituitaria, siendo el más sensible indicador disponible para diagnostico primario y secundario de hipotiroidismo.
Tiroglobulina	Cuantitativa	Glicoproteína de 660 kDa, precursora de las hormonas tiroideas; importante marcador tumoral para carcinomas tiroideos.
Anticuerpos Anti-Tiroglobulina	Cuantitativa	Detectados principalmente en enfermedades de tiroiditis autoinmune, de Graves, y Tiroiditis de Hashimoto.
Variable Dependiente	**Tipo de Variable**	**Definición**
Alteración Tiroidea	Cualitativa	Cuando existe alteración en el eje hipotálamo- hipófisis, produce un aumento o disminución de la respuesta de las Hormonas Tiroideas[5] que generan cambios en los niveles séricos.

CAPÍTULO 3.

RESULTADOS

El estudio se realizó mediante la revisión y análisis de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM, durante el periodo comprendido de Enero 2014 - Abril 2016, encontrándose una Población inicial de 1796 resultados, al ejecutar los criterios para realizar este estudio, se obtuvo una Población Final de 1436 resultados de pacientes Adultos a los cuales se les determino fT3, fT4, TSH, Ab-Tg y Tg, obteniendo los valores promedio para cada variable, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Población General

VARIABLE	**FEMENINO n=732 (50.97%)**			**MASCULINO n=704 (49.02%)**			
[ ]	**Bajo n=34** x̄±SD	**Normal n=453** x̄±SD	**Alto n=245** x̄±SD	**Bajo n=17** x̄±SD	**Normal n=447** x̄±SD	**Alto n=240** x̄±SD	***p***
TSH (0.27-4.20 uUl/mL)	0.028±0.065	2.19±0.92	7.802±46.881	0.03±0.08	2.16±0.91	6.89±18.393	0.553
fT3 (2.0 - 4.4 pg/mL)	3.237±0.649	2.704±0.839	2.646±0.618	4.796±2.72	2.703±0.626	2.49±0.653	**.000**
fT4 (0.93-1.70 ng/dL)	1.557±0.482	1.209±0.316	1.11±0.366	2.106±0.863	1.21±0.24	1.139±0.25	.876
Ab-Tg (Hasta 115.0 Ul/mL)	8.860±79.64	3.428±74.76	4.764±354.64	48.036±184.50	3.52±91.03	3.17±146.164	**.033**
Tg (1.4 -78.0 ng/mL)	4.648±44.46	9.674±38.48	17.789±89.593	11.48±78.98	9.77±109.86	19.17±52.29	.887

x̄±SD= Promedio ± Desviación estándar
n = Población
[ ] = Concentración sérica
TSH= Hormona Estimulante de Tiroides
Ab-Tg = Anticuerpos Anti-Tiroglobulina
fT3 = Triyodotironina libre
fT4 = Tiroxina libre
Tg= Tiroglobulina
Prueba estadística: U Mann-Whitney. p=Significancia estadística (<0.05).

La Tabla 3 presenta el valor de p según la prueba de U Mann-Whitney donde se muestra un valor significativo para fT3 p=.000 y Ab-Tg p=.033 respectivamente, mientras que para las variables TSH, fT4 y Tg no existe significancia en relación al género.

La población se clasifico por género en Femenino y Masculino, donde 732 fueron del género Femenino (50.97%) y 704 fueron Masculinos (49.02%), y a su vez se clasificaron en grupos de edad, considerando que la Adultez se subdividida en 3 categorías esta son: Adulto Joven 18- 40 años, Adulto Maduro de 41-60 años, y Senectud de 61-91 años. En la Tabla 4 se realizó la clasificación de la Población conforme a las Etapas de Edad, mostrándose a continuación:

Tabla 4. Clasificación por edad de la Población.

Variable	**Masculino** n=704 (49.02%)	**Femenino** n=732 (50.97%)
Edad		
Adulto Joven (18-40 años)	n=179 (12.46%)	n= 228 (15.87%)
Adulto Maduro (41- 60 años)	n= 278 (19.35%)	n= 302 (21.03%)
Senectud (61- 91 años)	n= 247 (17.20%)	n= 202 (14.06%)

n = Población
% = Porcentaje

Tabla 4. Descripción de la frecuencia de casos según la edad en cada etapa de vida, obteniendo para el género Masculino los siguientes resultados: 179 (12.46%) individuos como Adultos Jóvenes, 278 (19.35%) como Adultos Maduros y 247 (17.20%) en la etapa de Senectud. Para el género Femenino se observa que existe una muestra de 228 (15.87%) de individuos como Adultos jóvenes, 302 (21.03%) como Adultos Maduros y 202 (14.06%) en la etapa de Senectud; encontrando una prevalencia de 579 casos (40.32%) en la Etapa de Adulto Maduro en la población de estudio, prevaleciendo el género Femenino (51.98%) respectivamente. En las Tablas (5, 6 y 7) se muestra la distribución para cada Etapa de la Adultez, describiéndose cada una de las variables de estudio y se clasifican de acuerdo a los grupos de edad, género, promedio y la desviación estándar.

Tabla 5. Distribución de la Población Adulto Joven (18-40 años) de acuerdo a las variables analizadas (edad, género, TSH, fT3, fT4, Ab-Tg y Tg).

VARIABLE	MASCULINO (18-40 años) n=179 $\bar{X}$ ± SD			FEMENINO (18-40 años) n=229 $\bar{X}$± SD		
[ ]	BAJO n=4	NORMAL n=132	ALTO n=43	BAJO n=7	NORMAL n=144	ALTO n=78
PROMEDIO DE EDAD	$\bar{x}$=32	$\bar{x}$=29	$\bar{x}$=29	$\bar{x}$=31	$\bar{x}$=29	$\bar{x}$=29
TSH (0.27-4.20 uUl/mL)	0.01 ± 0.04	2.16± 0.91	6.04±4.69	0.035± 0.056	2.19± 0.92	7.858± 91.754
fT3 (2.0- 4.4 pg/mL)	7.30± 5.40	2.89± 0.65	2.67± 0.64	3.551± 0.258	2.884± 0.639	2.848±0.636
fT4 (0.93-1.70 ng/dL)	2.84± 1.42	1.18± 0.25	1.149± 0.268	1.692± 0.396	1.188±0.239	1.140± 0.272
Ab-Tg (Hasta 115.0 Ul/mL)	136.26± 430.63	3.94±50.94	2.24± 9.743	3.731± 62.17	3.404± 49.21	5.043± 86.76
Tg (1.4-78.0 ng/mL)	17.31± 79.89	10.94± 22.97	24.28±54.70	3.096± 62.78	8.862± 17.860	12.898± 35.47

En la Tabla 5, se muestra la información de los valores Bajo, Normal y Alto de los biomarcadores (TSH, fT3, fT4, Ab-Tg y Tg) así como el promedio y desviación estándar de estas variables analizadas de manera grupal y por sexo, obteniendo una población de 408 individuos como Adultos Jóvenes (n=179 individuos (12.46%) del género Masculino y n=229 individuos (15.94%) de género Femenino). A partir de esta muestra, se obtuvieron 132 individuos masculinos con valores séricos de TSH normales ($\bar{x}$=2.16 uUl/mL ± 0.91 uUl/mL) con una edad promedio de 29 años. Mientras que el grupo Femenino presenta 144 individuos con valores séricos normales para TSH ($\bar{x}$=2.210 uUl/mL ± 0.924 uUl/mL) con una edad promedio de 29 años. Se encontró también que 4 individuos masculinos tuvieron niveles Bajos de TSH ($\bar{x}$=0.01 uUl/mL ± 0.04 uUl/mL) presentando una edad promedio de 32 años, en contraste con la población femenil obtuvo concentraciones de TSH ($\bar{x}$=0.035 uUl/mL ± 0.056 uUl/mL) para los niveles bajos con una edad promedio de 31 años, la frecuencia de casos es de 7 mujeres. Los niveles altos se obtuvieron en 43 individuos Masculinos con TSH ($\bar{x}$=6.04 uUl/mL ± 4.69 uUl/mL) y la edad promedio en 29 años y 78 casos femeninos de TSH ($\bar{x}$=7.858 uUl/mL ± 91.74 uUl/mL) con una edad de 29 años.

Tabla 6. Distribución de la Población Adulto Maduro (41-60 años) de acuerdo a las variables analizadas (edad, género, TSH, fT3, fT4, Ab-Tg y Tg)

VARIABLE	MASCULINO (41-60 años) n= 278 x̄ ± SD			FEMENINO (41-60 años) n= 301 x̄ ± SD		
[ ]	**BAJO** n=4	**NORMAL** n=179	**ALTO** n=95	**BAJO** n=14	**NORMAL** n=181	**ALTO** n=106
PROMEDIO DE EDAD	x̄=52	x̄=51	x̄=52	x̄=54	x̄=50	x̄=51
TSH (0.27-4.20 uUl/mL)	0.06 ± 0.08	2.16± 0.91	6.65±4.82	0.03± 0.08	2.19± 0.92	7.73± 15.16
fT3 (2.0- 4.4 pg/mL))	3.52± 0.56	2.62± 0.62	2.43± 0.55	3.27± 1.11	2.84± 1.29	2.59±0.66
fT4 (0.93-1.70 ng/dL)	1.74± 0.39	1.19± 0.21	1.17± 0.23	1.27± 0.48	1.22±0.49	1.11± 0.64
Ab-Tg (Hasta 115.0 Ul/mL)	5.07± 8.04	3.23±211.60	3.20± 34.09	7.50± 8.83	3.93± 57.19	3.52± 198.36
Tg (1.4-78.0 ng/mL)	1.22± 2.86	9.57± 83.62	16.41±48.14	3.02± 32.81	8.80± 32.59	15.22± 74.05

En la Tabla 6. se tienen una población de 579 individuos dentro de la categoría Adulto Maduro (41-60 años) de los cuales n= 278 (19.35%) son del género Masculino y n=301 (20.96%) son del género Femenino. También se muestra la información de los valores Bajo, Normal y Alto obtenidos en las variables cuantitativas de las hormonas tiroideas (fT3, fT4, TSH) además de los Ab-Tg y la Tg su promedio y desviación estándar (SD) del análisis categorizado de manera grupal y por género. De la población de Adulto Maduro, se obtuvieron 179 individuos del género Masculino con valores séricos de TSH normales (x̄=2.16 uUl/mL ± 0.91 uUl/mL) con una edad promedio de 51 años, mientras que el género Femenino presenta 181 individuos con valores séricos normales para TSH (x̄=2.19 uUl/mL ± 0.92 uUl/mL) con una edad promedio de 50 años. Se encontró también que 4 individuos masculinos tuvieron niveles Bajos de TSH (x̄=0.06 uUl/mL ± 0.08 uUl/mL) presentando una edad promedio de 52 años, mientras que la población femenil obtuvo (x̄=0.03 uUl/mL ± 0.08 uUl/mL) de niveles bajos de TSH y con una edad promedio de 54 años, con una frecuencia de 14 casos femeninos. Para la clasificación de resultados con valores altos, se obtuvieron 95 individuos del género Masculino con valor de TSH (x̄=6.65 uUl/mL ± 4.82 uUl/mL) de edad promedio en 52 años y 106 casos femeninos con un valor de TSH (x̄=7.73 uUl/mL ± 15.16 uUl/mL) con una edad de 51 años.

Tabla 7. Distribución de la Población de la Etapa de Senectud (61-90 años) de acuerdo a las variables analizadas (edad, género, TSH, fT3, fT4, Ab-Tg y Tg).

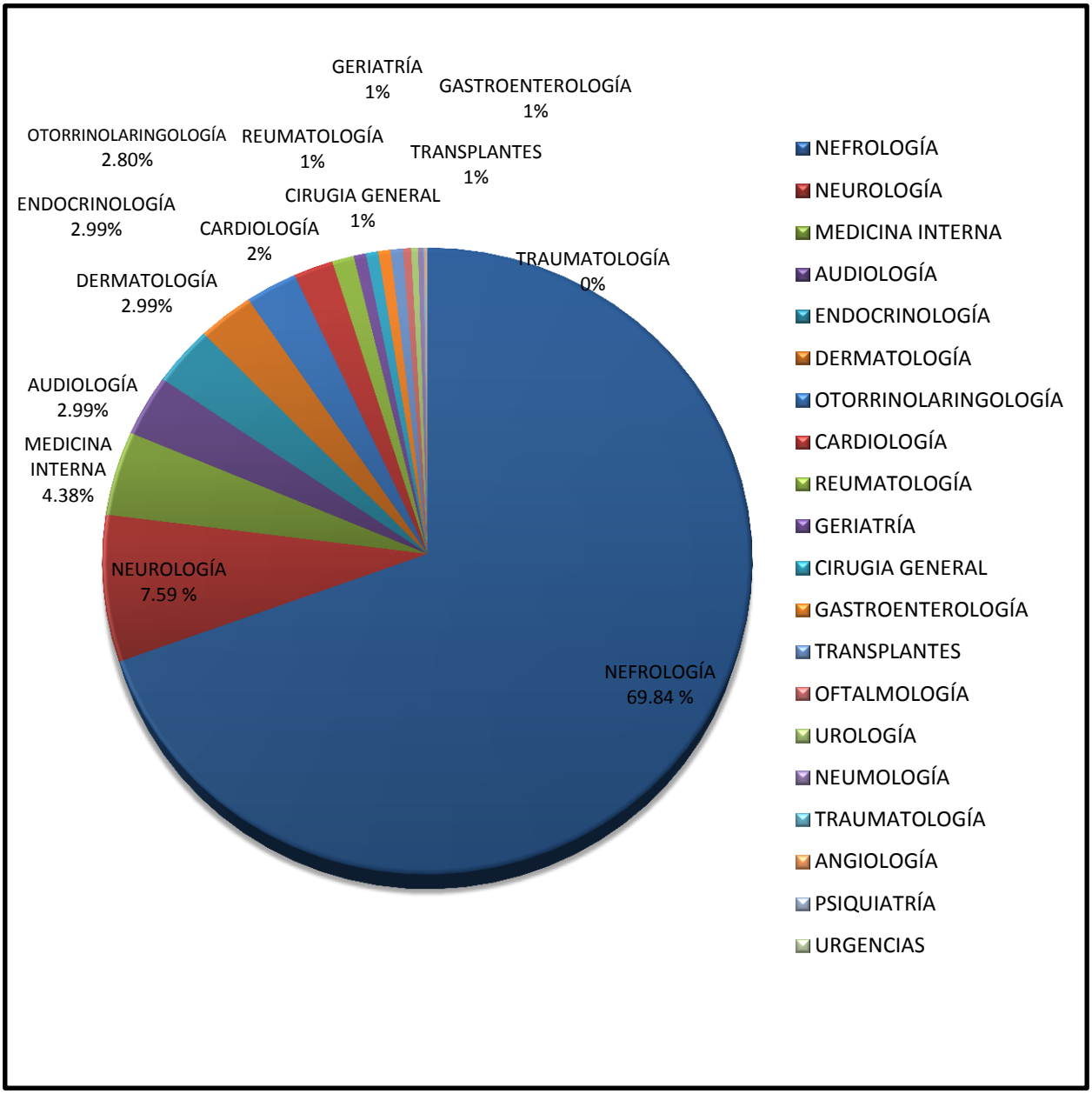
VARIABLE	MASCULINO (61-91 años) n= 247 x̄ ± SD			FEMENINO (61-91 años) n=202 x̄ ± SD		
[ ]	**BAJO** n=9	**NORMAL** n=137	**ALTO** n=101	**BAJO** n=12	**NORMAL** n=130	**ALTO** n=60
PROMEDIO DE EDAD	x̄=71	x̄=70	x̄=72	x̄=76	x̄=71	x̄=71
TSH (0.27-4.20 uUl/mL)	0.03 ± 0.07	2.18± 0.96	7.98±45.67	0.02± 0.06	2.19± 1.05	7.82± 33.73
fT3 (2.0- 4.4 pg/mL))	3.57± 2.22	2.60± 0.61	2.39± 0.77	2.89± 0.58	2.39± 0.59	2.50±0.56
fT4 (0.93-1.70 ng/dL)	1.74± 0.78	1.26± 0.26	1.10± 0.26	1.71± 0.57	1.22±0.22	1.08± 0.22
Ab-Tg (Hasta 115.0 Ul/mL)	2.78± 114.85	3.39±10.57	4.07± 394.66	15.35± 167.94	2.95± 117.90	5.73± 778.80
Tiroglobulina (1.4-78.0 ng/mL)	15.91± 145.19	8.80± 223.01	16.82±54.05	7.83± 37.81	11.28± 64.99	25.25± 159.26

La Tabla 7 presenta los datos obtenidos en la Población de la Etapa de Senectud (61-90 años) que involucra 449 individuos; n=247 (17.20%) del género Masculino y 202 (14.06%) de género Femenino. Se obtuvo información de los valores Bajo, Normal y Alto de los biomarcadores (TSH, fT3, fT4, Ab-Tg y Tg) así como el promedio y desviación estándar de estas variables analizadas de manera grupal y por sexo. Para la población de Senil, se obtuvieron 137 individuos masculinos con valores séricos de TSH normal (x̄=2.18 uUl/mL ± 0.96 uUl/mL) con una edad promedio de 70 años, mientras que el grupo Femenino presenta 130 individuos con valores séricos normales para TSH (x̄=2.19 uUl/mL ± 1.05 uUl/mL) con una edad promedio de 71 años. Para los niveles Bajos de TSH se obtuvieron 9 individuos masculinos (x̄=0.03 uUl/mL ± 0.07 uUl/mL) presentando una edad promedio de 71 años, mientras que la población femenina obtuvo (x̄=0.02 uUl/mL ± 0.06 uUl/mL) de niveles bajos de TSH y con una edad promedio de 76 años, con una frecuencia de 12 casos femeninos. Para los niveles altos se obtuvieron 101 individuos Masculinos con valor de TSH (x̄=7.98 uUl/mL ± 45.67 uUl/mL) con edad promedio en 72 años y 60 casos femeninos con un valor promedio de TSH (x̄=7.82 uUl/mL ± 33.73 uUl/mL) con una edad de 71 años.

3.1 Estudio Estadístico de Frecuencia de las Especialidades

El Centro Médico ISSEMyM, es un Hospital de 3er Nivel que brinda a los derechohabientes atención integral y ofrece diferentes Especialidades Médicas. Las especialidades que se encontraron en este estudio fueron 21 Servicios (Nefrología, Neurología, Medicina Interna, Audiología, Endocrinología, Dermatología, Otorrinolaringología, Cardiología, Reumatología, Geriatría, Cirugía General, Gastroenterología, Trasplantes, Oftalmología, Urología, Neumología, Traumatología, Angiología, Psiquiatría, Infectología y Urgencias), que enviaron estudios al Laboratorio Clínico para determinación de anticuerpos Ab-Tg, fT3, fT4, TSH y Tg. Con los datos obtenidos se realizó el estudio estadístico para conocer la frecuencia de los Servicios que envían de manera aleatoria o constante aquellas pruebas para la determinación de la función tiroidea; y se obtuvieron los siguientes resultados presentes en el Figura 7.

Figura 7.Estudio estadístico de frecuencia de las Especialidades



En la Figura 7. se presentan categorizadas las especialidades que envían al Laboratorio Clínico solicitudes referenciando el Perfil Tiroideo (fT3, fT4 y TSH), Ab-Tg y Tg con mayor frecuencia en el periodo Enero 2014 - Abril 2016, donde se muestra la tendencia del Servicio de Nefrología con predominio ante las demás Especialidades con un total de 1003 casos (69.84%), seguido de Neurología con 109 casos (7.59%), Medicina Interna con 63 casos (4.38%), Audiología y Endocrinología con 43 casos (2.99%), sin embargo Urgencias y Psiquiatría no tienen impacto estadístico para este estudio.

Tabla 9. Descripción estadística de los principales diagnósticos en la Etapa de Adulto Joven (18-40 años)

3.2 DIAGNÓSTICOS

En este estudio se encontraron 368 Diagnósticos, de los cuales se consideraron los primeros 10, siendo de mayor frecuencia en casos la Tabla 8 muestra los resultados.

Tabla 8. Porcentaje de diagnósticos encontrados en la población de estudio.

	Casos	%
Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y Enfermedad Renal Crónica (ERC)	626	43.59
Diabetes Mellitus (DM)	55	3.83
Hipertensión Arterial	35	2.43
Síndrome Urémico	18	1.25
Anemia	9	0.626
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	9	0.626
Hipotiroidismo	6	0.417
Hipertiroidismo	2	0.139
Otras alteraciones Tiroideas (Nódulos Tiroideos, Paratiroidectomía, Tirotoxicosis, Tumor de Glándula Tiroides, Tiroidectomía, Traqueotomía).	14	0.974

Tabla 8 se observa la tendencia de casos por problemas Renales que tienen mayor impacto en la Población analizada (n=1436), 626 casos (43.59%) presentan enfermedades renales (IRC y ERC), Diabetes Mellitus con 55 casos (3.83%), Hipertensión Arterial 35 casos (2.43%), Síndrome Urémico 18 casos (1.25%), Anemia con 9 casos (0.626%) así como Lupus Eritematoso Sistémico con 9 casos (0.626%), Hipotiroidismo con 6 casos (0.417%), Hipertiroidismo 2 casos (0.139%) y 14 casos (0.974%) con un diagnóstico presuntivo de alteraciones tiroideas. Conforme al objetivo que busca determinar la prevalencia existente de las alteraciones tiroideas según el género y la edad de los pacientes adultos del Centro Médico ISSEMyM durante el periodo comprendido de Enero de 2014 a Abril de 2016, se obtuvieron los siguientes resultados estadísticos mostrados en las Tablas 9, 10 y 11 donde se describen los casos conforme a cada categoría de edad.

	GÉNERO	
DIAGNÓSTICO	**MASCULINO**	**FEMENINO**
Etapa: Adulto Joven (18-40 años)		
Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y Enfermedad Renal Crónica (ERC)	102	95
Diabetes Mellitus (DM)	3	1
Hipertensión Arterial	2	2
Síndrome Urémico	5	1
Anemia	0	0
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	0	6
Hipotiroidismo	0	0
Hipertiroidismo	0	0
Otras Alteraciones Tiroideas (Nódulos Tiroideos, Paratiroidectomía, Tirotoxicosis, Tumor de Glándula Tiroides, Tiroidectomía, Traqueotomía).	0	1

En la Tabla 9. Se describe la población de la Etapa Adulto Joven (18-40 años) que contiene los diagnósticos principales tanto para el género Femenino como el Masculino, encontrando un total de 218 diagnósticos de los cuales el 51.37% son Masculinos, donde se derivan 102 casos de IRC (55.35%), 40 casos de ERC (35.71%), 3 casos de DM (2.67%), Hipertensión Arterial 2 casos (1.78%) y Síndrome Urémico 5 casos (4.46%). Los diagnósticos sobre alteraciones tiroideas, Hipo e Hipertiroidismo, Anemia y LES no se hallaron resultados. Con respecto al género Femenino que corresponde al 48.62% del total de esta muestra; se determinaron que 55 casos son de IRC (51.88%), 40 casos de ERC (37.73%), 6 con LES (5.66%), 2 casos con Hipertensión Arterial (1.88%), 1 caso para DM y Síndrome Urémico (0.94%) y se halló 1 caso de Alteración Tiroidea (0.94%).

Tabla 10. Descripción estadística de los principales diagnósticos en la Etapa de Adulto Maduro (41-60 años)

	GÉNERO	
DIAGNOSTICO	**MASCULINO**	**FEMENINO**
Etapa: Adulto Maduro (41-60 años)		
Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y Enfermedad Renal Crónica (ERC)	134	114
Diabetes Mellitus (DM)	10	15
Hipertensión Arterial	0	7
Síndrome Urémico	2	2
Anemia	0	6
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	1	1
Hipotiroidismo	0	5
Hipertiroidismo	2	1
Otras Alteraciones Tiroideas (Nódulos Tiroideos, Paratiroidectomía, Tirotoxicosis, Tumor de Glándula Tiroides, Tiroidectomía, Traqueotomía).	2	5

En la Tabla 10 se muestra la población de la categoría de edad de Adulto Maduro (41- 60 años) con n=283 donde el 53.35% representa el género Masculino, del cual 92 pacientes presentan IRC 60.92%, 42 con ERC (27.81%), 10 DM (6.62%), 2 Síndrome Urémico (1.32%), solo 1 caso de LES (0.66%), Hipertiroidismo con 2 casos (1.32%) y solo el 1.32% tenían una probable alteración tiroidea respectivamente. Del género Femenino se obtuvieron 132 casos, es decir, el 46.64% de la muestra, donde 75 casos fueron IRC (56.81%), 39 ERC (29.54%), 15 DM (11.36%), 7 Hipertensión Arterial (5.30%), así como el diagnostico de anemia del cual se presentaron 6 casos (4.54%) para el género Femenino. El 0.75% fue Hipertiroidismo y LES.

Tabla 11. Descripción estadística de los principales diagnósticos durante la Etapa de Senectud (61-90 años)

GÉNERO

DIAGNÓSTICO	MASCULINO	FEMENINO
Etapa: Senectud (61-91 años)		
Insuficiencia Renal Crónica (IRC)	76	39
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	25	41
Diabetes Mellitus (DM)	23	3
Hipertensión Arterial	13	11
Síndrome Urémico	1	7
Anemia	0	3
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	1	0
Hipotiroidismo	0	1
Hipertiroidismo	0	0
Otras alteraciones Tiroideas (Nódulos Tiroideos, Paratiroidectomía, Tirotoxicosis, Tumor de Glándula Tiroides, Tiroidectomía, Traqueotomía).	2	4

La Tabla 11 representa a la Población Senil de la cual se obtuvo un total de 141 casos para el género Masculino, derivándose 76 con IRC (53.90%), 25 con ERC (17.73%), 23 con DM (16.31%), 13 con Hipertensión Arterial (9.21%), 1 Síndrome Urémico (0.70%), 1 caso fue LES (0.70%) y solo 2 casos de alteración tiroidea lo que significa que solo el 1.41% de esta población tiene alteración tiroidea; los casos de Anemia, Hipo e Hipertiroidismo no mostraron ningún dato significativo. Para esta categoría, el género Femenino obtuvo el mayor número de Enfermedades Renales con 41 casos (37.61%), mientras que IRC se presentó en un 35.77 % de la población (39 casos), además de existir 7 casos con Síndrome Urémico (6.42%), 3 con Anemia (2.75%), de igual forma se observó para DM, 11 de Hipertensión Arterial (10.09%), además 1 caso de Hipotiroidismo (0.91%) y 4 más tuvieron alteración tiroidea (3.66%).

3.3 CORRELACIONES

Para generar la asociación de los parámetros de la población se emplearon correlaciones entre las variables cuantitativas fT3, fT4, Ab-Tg y Tg, respecto a la TSH obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 12 empleando la Correlación de Pearson.

Tabla 12. Correlación de Pearson (Población Total n=1436)

VARIABLES	CORRELACION	fT3	fT4	TSH	Tiroglobulina	Ab-Tg
fT3	Correlación de Pearson	**1**	**.310****	**-.122****	**-.030**	**.048**
	Sig. (bilateral)		.000	.000	.251	.070
fT4	Correlación de Pearson	**.310****	**1**	**.198****	**-.034**	**.041**
	Sig. (bilateral)	.000		.000	.193	.124
Hormona TSH	Correlación de Pearson	**-.122****	**-.198****	**1**	**.120****	**.005**
	Sig. (bilateral)	.000	.000		.000	.839
Tiroglobulina	Correlación de Pearson	**-.030**	**-.034**	**.120****	**1**	**.015**
	Sig. (bilateral)	.251	.193	.000		.578
Ab-TG	Correlación de Pearson	**.048**	**.041**	**.005**	**.015**	**1**
	Sig. (bilateral)	.070	.124	.839	.578	

**. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

En esta Tabla 12 aparecen resumidas las matrices de Correlaciones. Cada casilla contiene la correlación (señalada en negrita).

CAPÍTULO 4.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio se analizaron 1436 resultados de los cuales 732 fueron del género Femenino (50.97%) y 704 son Masculinos (49.02%), a su vez la Población se subdivide en 3 categorías considerando las Etapas de la Adultez en: Adulto Joven 18- 40 años, Adulto Maduro de 41-60 años, y Senectud de 61-91 años; clasificándose así porque se prevé que en la edad Adulta existen diferentes tipos de factores de riesgo y cambios hormonales de acuerdo a cada Etapa de la vida (Brown J., 2014).

Las variables cuantitativas evaluadas fueron las hormonas tiroideas (fT3, fT4, TSH), Ab-Tg y Tg, las cuales se clasificaron en niveles Bajo, Normal y Alto; considerando los Valores de Referencia establecidos por el Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM, donde TSH= 0.27- 4.20 uUl/mL, fT3= 2.0- 4.4 pg/mL, fT4= 0.3- 1.70 ng/dL, Ab-Tg= Hasta 115 Ul/mL y la Tiroglobulina=1.4-78.0 ng/mL *(Tabla 13).*

Considerando la prevalencia según el género y categoría de edad, la población predominante fue la Femenina de la Etapa Adulto Maduro (41-60 años) con n=301 es decir p=20.96% (Tabla 4). De acuerdo a la literatura consultada este dato coincide con lo encontrado durante la investigación de Sempere E*. et al., 2005* donde refieren que el grupo de mayor prevalencia ha sido el género Femenino con edad Madura 45-64 años (4.2%) al igual que en el estudio de Rahmoun MN. *et al., 2014* ellos argumentan que la prevalencia reside en la población Femenil dado a los diferentes factores que influyen para presentar alguna alteración tiroidea; Rahmoun MN. *et al.,* 2014 mediante su investigación también confirmaron que la prevalencia más alta se mostró en la población adulta cuya edad fue entre los 36-45 años con un máximo alrededor del 24% de la muestra total estudiada.

Durante la investigación de Díaz T*. et al.,* 2015 refieren que en condiciones normales los valores de TSH oscilan alrededor de 0.5-4.0 µU/mL; cuando las concentraciones son menores a 0.1 µU/mL sugieren Hipertiroidismo, en contraste con la determinación de concentraciones elevadas (>4.0 µU/mL) se presume de un diagnóstico de Hipotiroidismo; cabe señalar que los valores normales considerados para este estudio suelen ser similares a los mencionados por Díaz T*. et al.,* 2015 dado que los valores de referencia en general para TSH oscilan entre 0.27 y 4.20 uUl/mL y como se observa en la Tabla 3 la cual representa a la Población en General (n=1436), donde se encontraron concentraciones séricas normales de TSH $\bar{x}$= 2.19 ± 0.963 uUl/mL y para el género Masculino fue TSH $\bar{x}$= 2.13±0.92 uUl/mL respectivamente; en cuanto a las concentraciones bajas y altas para el género Femenino fueron $\bar{x}$= 0.028±0.065 uUl/mL y $\bar{x}$= 7.802±46.881 uUl/mL, mientras que para el género Masculino se obtuvieron concentraciones de $\bar{x}$=0.03±0.08 uUl/mL y $\bar{x}$=6.89±18.393 uUl/mL, evidenciando que la población Femenil muestra alteraciones en las concentraciones altas en comparación con el género Masculino dentro del total de la población en general. Dentro de la clasificación de la población, el 39.78% en la Etapa de Adulto Maduro (41-60 años) pertenece al género Femenino la cual manifestó concentraciones séricas normales de TSH $\bar{x}$= 2.19 ± 0.92 uUl/mL, mientras que el 39.95 % de la Población Masculina en la Etapa de Adulto Maduro (41-60 años) presento niveles séricos normales de TSH $\bar{x}$=2.16±0.91 uUl/mL, es decir, la población Femenil en esta etapa tiene aproximadamente el 0.43% de su población con

menor prevalencia de pacientes que muestren concentraciones séricas normales de TSH.

También se determinó que el género Femenino tiene alteraciones en las concentraciones altas de TSH dentro de la población Adulto Maduro de $\bar{x}$=7.73±15.16 uUI/mL y los niveles bajos detectados fueron de $\bar{x}$=0.03±0.08 uUI/mL; para el género Masculino se determinaron concentraciones altas de $\bar{x}$=6.65±4.82 uUI/mL y bajas de 0.06±0.08 uUI/mL respectivamente, lo que hace notar que el género Femenino tiende a mostrar mayor probabilidad de padecer Hipotiroidismo alrededor del 35.01%; según Díaz T*. et al.,* 2015 argumentan que cifras elevadas de TSH con presencia de fT4 en concentraciones bajas, manifiesta un probable diagnóstico de Hipotiroidismo. Por tal motivo, es necesario considerar los resultados de fT4 para argumentar que la prevalencia de Hipotiroidismo en la población es elevada y supera alrededor del 1% de la Población Adulta, como lo menciona también Sempere E. *et al.*, 2005*;* por lo contrario si la TSH se encuentra elevada en cualquiera de las etapas y a su vez las hormonas fT3 y fT4 se encuentran en concentraciones séricas normales se trata de un probable diagnóstico de Hipertirotropinemia, o de Hipotiroidismo primario, así lo mencionan Mayayo E. *et al.*, 2002.

Sí referimos el estudio de Díaz T*. et al.,* 2015 en conjunto con los resultados obtenidos durante esta investigación, podemos determinar que cerca del 3.18% de la población de Adultos Jóvenes n=13 para ambos géneros (*Tabla 5*) presenta niveles séricos bajos de TSH, donde la población Femenil tiene concentraciones de $\bar{x}$=0.035±0.056 uUI/mL mientras que la población

Masculina obtuvo x̄=0.01±0.04 uUl/mL; por lo tanto ambos géneros tienen la probabilidad de presentar algún tipo de alteración tiroidea.

Con respecto a la población de Adulto Maduro (41-60 años) n=18 (*Tabla 6*) presentaron concentraciones bajas de TSH la población Femenina de x̄=0.03±0.08 uUl/mL y Masculina de x̄=0.01±0.04 uUl/mL, es decir, el 3.10% tienen una alteración de la TSH, la Figura 7 muestra de manera grafica dichas concentraciones séricas que refieren un probable Hipertiroidismo, mientras que la Población Senil (61-90 años) n=21 (*Tabla 7*) obtuvo concentraciones séricas bajas para ambos géneros, en la población femenil el nivel obtenido fue TSH x̄=0.02±0,06 uUl/mL y el género Masculino mostró concentraciones séricas de TSH x̄=0.03±0,07 uUl/mL con el 4.6% de mayor probabilidad de presentar Hipertiroidismo, (Figura 8) afirmando que el valor de la TSH aumenta conforme a la edad, según el estudio realizado por Díaz T*. et al.,* 2015 entonces coincidimos que existe una asociación entre las concentraciones séricas de TSH con respecto a la edad de la población analizada, de la cual la población Adulto Maduro (41-60 años) y Senil (61-90 años) tienen mayor fuerza de asociación en comparación con la población de Adulto Joven (18-40 años) ya que no son tan destacadas las alteraciones en las concentraciones de dicha hormona, sin embargo, es importante mencionar que esta asociación prevalece en cuanto al género Femenino, en contraste con el género Masculino, a su vez algunos autores relacionan las concentraciones séricas de TSH con la ingesta de yodo en la dieta de cada una de las poblaciones, como lo cita Grifol M., 2013.

Por lo tanto, será preciso mostrar que la medición de TSH y fT4, son hormonas fundamentales para indicar alteraciones tiroideas ya que no se ven afectadas por los estrógenos orientando en forma precisa la condición del paciente dogmatiza Díaz T*. et al.,* 2015 es por esto que encontramos en nuestro estudio que las concentraciones séricas normales de fT4 en la población de Adultos Jóvenes (18-40 años), fueron para el género Femenino (n=144) de $\bar{x}$=1.188± 0.239 ng/dL, altas (n=78) de $\bar{x}$=1.140±0.272 ng/dL y bajas (n=7) de $\bar{x}$=1.692±0.396 ng/dL, para el género Masculino (n=132) con valor promedio de $\bar{x}$=1.18±0.25 ng/dL, altas (n=43) $\bar{x}$=1.149±0.268 ng/dL y bajas (n=4) $\bar{x}$=2.84±1.42 ng/dL, obteniendo concentraciones mayores el género Femenino (*Tabla 5*).

En cuanto a la población de Adulto Maduro (41-60 años) se obtuvieron 301 resultados para el género Femenil de los cuales 181 tienen concentraciones para el nivel normal de fT4 $\bar{x}$=1.22±0.49 ng/dL, 106 obtuvieron concentraciones séricas altas fT4 $\bar{x}$=1.11±0.64 ng/dL y 14 fueron concentraciones bajas fT4 $\bar{x}$=1.27±0.48 ng/dL. Por otra parte, la población Masculina se hallaron 278 resultados, de los cuales 179 son normales con $\bar{x}$=1.19±0.21 ng/dL, 95 tienen concentraciones altas y bajas $\bar{x}$= 1.17±0.23 y 1.74± 0.39 respectivamente. (*Tabla 6*) Analizando estos resultados podemos observar que el mayor número de casos de concentraciones normales se presenta en la población femenil con un 60.13% de la población en esta etapa y solo el 39.86% presenta resultados aparentemente anormales; dado que debemos recordar que se consideró como base del análisis las concentraciones séricas de TSH donde fT4 no manifiesta niveles alterados, sin embargo, Carlé A. *et al., 2016* durante su estudio

poblacional afirma que lejos del riesgo asociado con el género en este caso Femenino, los factores ambientales como a ingesta de yodo, los hábitos de fumar, la abstinencia del alcohol y los nacimientos influyen en la determinación bioquímica de fT4 y demás hormonas.

La Población Senil (61-90 años) obtuvo concentraciones normales para fT4 en la población Femenil (n=130) de $\bar{x}$=1.22±0.22 ng/dL y los Masculinos (n=137) $\bar{x}$=1.26±0.26 ng/dL; sin embargo las concentraciones altas oscilaron entre 1.08±0.22 ng/dL en el género Femenino y 1.10±0.26 para el Masculino (Tabla 5). Dicho lo anterior, podemos asociar los resultados de fT4 con sus concentraciones promedio de TSH para cada una de las etapas.

Prosiguiendo con el análisis se obtuvieron los resultados de fT3 en niveles normales de la población Adulto Joven (18-40 años) para el género Femenino de $\bar{x}$=2.884±0.0636 pg/mL, niveles bajo y alto oscilaron en $\bar{x}$=3.551±0.258 pg/mL y $\bar{x}$=2.848±0.636 pg/mL, mientras que el género Masculino obtuvo como resultado del nivel normal $\bar{x}$=2.89±0.65 pg/mL y para los niveles bajo y alto 7.30±5.40 pg/mL y 2.67±0.64 pg/mL respectivamente; observando que los niveles no tienen concentraciones anormales para ninguno de los casos dentro de esta población confirmando así lo que Díaz T*. et al.,* 2015 mencionan sobre la determinación de las concentraciones séricas de la T3 que es limitada actualmente como utilidad clínica, y por ello se emplea en su forma libre, lo que no deja de ser un contrasentido si tomamos en cuenta que la principal hormona tiroidea metabólicamente activa es la T3 desde el punto de vista fisiológico, pero al igual que T4 está sometida a diversos cambios que no pertenecen exclusivamente de una patología tiroidea. De igual modo, el análisis

de la población de Adulto Maduro (41-60 años) del género Femenino (n=301) tuvo como resultados de las mediciones de fT3 las concentraciones de los niveles normales de fT3 x̄=2.84±1.29 pg/mL, altos fT3 x̄=2.59±0.66 pg/mL y bajos fT3 x̄=3.27±1.11 pg/mL e igualmente la población Masculina tuvo valores sin alteraciones, donde el nivel considerado como normal fue de fT3 x̄=2.62±0.62 pg/mL, alto fT3 x̄=2.43±0.55 pg/mL y bajo fT3 x̄=3.52±0.56 pg/mL; cabe señalar que no se existe una alteración significativa de los resultados de cada población y los intervalos de referencia establecidos.

En definitiva, de manera semejante contrastamos los resultados obtenidos en la población Senil (61-90 años) que reveló concentraciones normales de fT3 x̄=2.39±0.59 pg/mL, alto fT3 x̄=2.50±0.56 pg/mL y bajo fT3 x̄=2.89±0.58 pg/mL para el género Femenino y para el género Masculino las concentraciones normales fueron de fT3 x̄=2.60±0.61 pg/mL, alto fT3 x̄=2.39±0.77 pg/mL y bajo fT3 x̄=3.57±2.22 pg/mL. A pesar de que en esta investigación ninguna de las poblaciones de edad expresó resultados alterados en para las concentraciones séricas de fT3, Díaz T. *et al.,* 2015 menciona que los niveles bajos en adultos puede ser por efecto de drogas o alguna condición clínica como DM, Infarto al miocardio, sepsis de cualquier origen, o cirrosis hepática. En esta entidad la determinación de fT3 carece de valor porque es normal en un número considerable de casos expone Mayayo E. *et al.,* 2002. El siguiente aspecto durante la investigación fue el análisis de las concentraciones séricas de la Tiroglobulina con respecto a TSH, la cual puede estar presente en individuos normales, sin embargo las concentraciones están relacionadas con el volumen y la función de la glándula tiroidea según Elisei R. *et al.,* 2014 y dado que los

niveles encontrados para la población Adulto Joven (18-40 años) obtuvo valores séricos normales de Tg x̄=8.862±17.860 ng/mL en un 62.88% para el género Femenino (n=144),los niveles bajos Tg x̄=3.096±62.78 ng/mL (3.05%) y altos Tg x̄=12.898±35.47 ng/mL (34.06%), mientras que el género Masculino presento niveles normales de Tg x̄=10.94±22.97 ng/mL (73.74%), bajos Tg x̄=17.31±79.89 ng/mL (2.23%) y el resultado de los niveles altos fue de Tg x̄=24.28±54.70 ng/mL (24.02%) respectivamente, con estos datos podemos ver que la población Masculina tiene concentraciones normales superiores que el género Femenino para esta etapa de edad, mientras que la anormalidad tiende a ser evidente para el género Femenino (*Tabla 5*). Con respecto a la población Adulto Maduro (41-60 años) se encontraron concentraciones normales en un 64.38% para la población Masculina encontrando concentraciones del Tg x̄=9.57±83.62 ng/mL y niveles bajos y altos de Tg x̄=1.22±2.86 ng/mL (1.43%) y Tg x̄=16.41±48.14 ng/mL (34.17%), es importante considerar estas concentraciones ya que López T. *et al.,* 2012 afirman que la relevancia de la Tg en la producción de hormonas tiroideas es claramente demostrada por el hecho de que las alteraciones genéticas surgen cuando la Tg no se produce correctamente siendo el causal de Hipotiroidismo al no sintetizar correctamente las demás hormonas que son la T4 y a su vez la T3 alude Elisei R. *et al.,* 2014. A su vez el género Femenino en esta etapa expuso concentraciones normales de Tg en un 60.13% de la población con x̄=8.80±32.59 ng/ml, mientras que la anormalidad de concentración baja fue de Tg x̄=3.02±32.81 ng/mL (4.65%) y alta Tg x̄=15.22±74.05 ng/mL (35.17%) predominando niveles anormales para la población femenil, cabe señalar que Díaz T. *et al.,* 2015

aseguran que las variaciones analíticas en las concentraciones séricas de la Tg pueden ocurrir especialmente en pacientes que usan medicamentos que alteran sus niveles, como son el uso de anticonceptivos orales, terapia hormonal de reemplazo para la post menopausia, tamoxifeno, entre otros. Estas variaciones elevan la concentración de Tg y generan valores falsamente elevados de T4, conduciendo a un diagnóstico de Hipertiroidismo erróneo.

Con respecto a la población Senil (61-90 años) se determinó que alrededor del 64.35% del género Femenino presentó concentraciones de Tg normales de $\bar{x}$=11.28±64.99 ng/mL, bajas Tg $\bar{x}$=7.83±37.81 ng/mL (5.94%) y altas Tg $\bar{x}$=25.25±159.26 ng/mL (29.70%), por otra parte el género Masculino obtuvo concentraciones normales en un 55.46% de su población con niveles de Tg $\bar{x}$=8.80±223.01 ng/mL, niveles bajo Tg $\bar{x}$=15.91±145.19 ng/mL y alto Tg $\bar{x}$=16.82±54.05 ng/mL, es decir, del 3.64% y 40.89% de su población con niveles anormales, sin embargo la presencia de niveles detectables de Tg sérica en ausencia de cualquier lesión en la glándula tiroides se considera como una alteración bioquímica explica Elisei R. *et al*., 2014, siendo la Tg responsable de capturar los iones yoduro indispensables para la formación de hormonas tiroideas. Por lo que se refiere a los resultados obtenidos de los anticuerpos Ab-Tg con respecto a TSH se encontró que para la población Adulto Joven (18-40 años) cerca del 62.88 % de los resultados en el género Femenino tuvieron concentraciones normales de Ab-Tg $\bar{x}$=3.404±49.21 Ul/mL, y el 37.11% de esta población presento concentraciones anormales de entre Ab-Tg $\bar{x}$=3.731±62.17 Ul/mL y Ab-Tg $\bar{x}$=12.898±35.47 Ul/mL. El género Masculino tuvo 73.74% de concentraciones normales en Ab-Tg $\bar{x}$= 3.94±50.94

Ul/mL y con el 26.25% de concentraciones anormales, es decir, con promedios entre Ab-Tg x̄=136.26±430.63 y x̄=2.24±9.743 Ul/mL, notando que el género femenino mantienen mayor prevalencia de concentraciones anormales.

Para López T. *et al.,* 2012 la presencia de Ab-Tg refleja la existencia de una enfermedad autoinmune y a casusa de ello en pacientes donde los Ab-Tg se encuentran de manera latente pueden ocurrir interferencias al momento de analizar las concentraciones séricas de la Tg, ya que se genera un fenómeno de competencia con los anticuerpos utilizados para la medición.

Por otro lado, la población Adulto Maduro (41-60 años) exhibió concentraciones normales de Ab-Tg x̄=3.93±57.19 Ul/mL, niveles bajos de x̄=7.50±8.83 Ul/mL y altos de x̄=3.52±198.36 Ul/mL para la población Femenina, es decir, el 60.13 % tiene niveles normales mientras que 39.86% de la población presenta alteraciones. Cabe decir que dentro de este grupo de edad la población Masculina mostro concentraciones normales de Ab-Tg x̄=3.23±211.30 Ul/mL, bajas x̄=5.07±8.04 Ul/mL y altas x̄=3.20±34.09 Ul/mL con un 26.25% de concentraciones anormales; no obstante la *Tabla 6* muestra que las alteraciones en las concentraciones séricas para los Ab-Tg es predominante en el género Femenino; esto concuerda con el estudio realizado por Antonelli A. *et al.,* 2016 demuestran que los pacientes Femeninos tuvieron una prevalencia significantemente mayor de positividad de Ab-Tg y por tanto hay mayor prevalencia de autoinmunidad tiroidea; para Antonelli A. *et al.,* 2016 el agrandamiento de la tiroides se asocia con nódulos tiroideos, sin embargo no se asocia con valores positivos Ab-Tg o Hipotiroidismo, es decir, un volumen bajo de tiroides, un patrón heicoico, el género y la edad, predispone a un

individuo a generar dicha autoinmunidad; cabe mencionar que el género Masculino presenta frecuentemente un volumen más alto que el género Femenino fisiológicamente hablando.

Esta amplia gama de razones por las cuales encontramos positividad en Ab-Tg puede ser expresada parcialmente por la aplicación de fármacos como esteroides e inmunosupresores como se mencionó anteriormente por la ingesta de yodo. Curiosamente en la población Senil (61-90 años) se encontraron concentraciones normales para el género Femenino en un 64.35% con niveles de Ab-Tg $\bar{x}$=2.95±117.90 Ul/mL, bajos $\bar{x}$=15.35±167.94 Ul/mL y altos de $\bar{x}$=5.73±778.80 Ul/mL lo que representa un 35.0% de esta población con resultados anormales. Para el género Masculino se obtuvieron concentraciones normales en un 55.46% de la población con niveles de Ab-Tg $\bar{x}$=3.39±10.57 Ul/mL, bajos $\bar{x}$=2.78±114.85 Ul/mL y altos $\bar{x}$=4.07±394.66 Ul/mL, es decir, el 44% de la población masculina tiene niveles anormales; algo semejante se muestra en el estudio de Barbero J. *et al.,* 2014 sobre Ab-Tg confirmando con los resultados obtenidos dentro de esta investigación ya que el envejecimiento se encuentra asociado con la aparición de alteraciones autoinmunes, mencionado también que Antonelli A. *et al.,* 2016 en conjunto los datos mencionados indican mayor prevalencia de alteraciones tiroideas en la Etapa de Adulto Maduro y la Senectud, dado que la presencia de los Ab-Tg refleja la existencia de una enfermedad autoinmune señala López T. *et al.,* 2012.

Se confirma entonces que la prevalencia de alteraciones o trastornos autoinmunes tiroideos es de cuatro a ocho veces mayor en el género Femenino que Masculino, así como lo refiere Antonelli A. *et al.,* 2016 además la presencia

de Ab-Tg es una cuestión importante ya que el 25% de los pacientes con Cáncer de Tiroides Diferenciado en general tienen estos anticuerpos argumenta Elisei R. *et al.,* 2014. Para apreciar las diferencias estadísticas y generar la asociación entre las variables cuantitativas se emplearon correlaciones de los resultados obtenidos de fT3, fT4, Ab-Tg y Tg respecto a la TSH, comparando de esta manera ya que la concentración de la TSH juega un papel importante interviniendo en la secreción de Tg y como consiguiente en la síntesis de las demás hormonas reafirma Elisei R. *et al.,* 2014. El análisis sobre el grado de asociación o dependencia entre las variables cuantitativas durante este estudio recurrió a técnicas de correlación, donde se transformaron los resultados obtenidos en variables categóricas y nominales según cada uno de los caso. La correlación que se ejecutó fue basada en la obtención de la media aritmética así como la desviación estándar, disponiéndose de la correlación de Pearson, la cual nos permitió medir el grado de covariancia entre las distintas variables relacionadas a partir de las concentraciones séricas (Baja, Normal y Alta) de la TSH, encontrándose que existe un resultado significativo entre la TSH con respecto a los Ab-Tg ($p=0.005$) dentro de la población analizada ($n=1436$) lo que muestra una fuerza de asociación relevante. Por otra parte, se determinó que existe un valor significativo muy cercano de $p=0.015$ en la correlación de Tg y los Ab-Tg. De acuerdo a *Tabla 12* los Ab-Tg presentan significancia estadística dentro de las variables (TSH y Tg), incluso después de controlar las variables como el género y la edad. Sin embargo, estudios retrospectivos poblacionales utilizan como único criterio la positividad de los Ab-Tg descartando las concentraciones anormales de TSH, y debido a esta

práctica, queda segada la evaluación dicha hormona, la cual juega un papel importante cuando se ve alterada dado que genera disfunciones tiroideas señala Grifol M. *et al.,* 2013.

Dentro del análisis estadístico para la determinación de asociación se asume la normalidad con la Prueba de Kolmogorov-Smirnov como prueba no paramétrica para comparar los resultados de la población de acuerdo a cada variable, dado que es un test bastante potente para muestras grandes, por tanto se obtuvo una significancia con distribución normal p=.000 para las variables TSH, fT3, fT4, Ab-Tg y Tg asumiendo este resultado se incluyó la Prueba U de Mann-Whitney para comparar la asociación estadística entre las variables TSH, fT3, fT4, Ab-Tg y Tg con respecto al género, considerando una significancia estadística de p=0.05, obteniendo que la distribución de Ab-Tg es la misma entre las categorías de género con p=0.033 y la distribución de fT3 es la misma para las categorías de género con p=0.000 mostrando significancia notable, mientras que para el caso de TSH supera el valor de significancia con p=.553, fT4 p=.876 y Tg p=.887.

Cabe esperar que en los próximos años aumente el porcentaje de la población con alteraciones tiroideas aun con tratamiento, sobre todo porque cada vez son mayores el interés y sospecha diagnostica de este tipo de alteraciones que afectan a la glándula tiroides debido al estilo de vida, la alimentación y sospecha diagnostica tardía de un problema en la función tiroidea asevera Sempere E. *et al.*, 2005.

Es preciso decir que, los métodos para determinar las concentraciones séricas de la hormonas tiroideas (TSH, fT4 y fT3) han evolucionado a través de los

numerosos cambios tecnológicos durante las últimas cuatro décadas. Y cuando existe una asociación de este tipo de hormonas con positividad hacia anticuerpos que se dirigen contra los tejidos diana en los individuos confiere a dichos anticuerpos un papel en la clasificación de las enfermedades inmunitarias grave. Los casos van en aumento porque si bien esta condición está ligada a un gen también lo está al medio ambiente. Respecto a los diagnósticos encontrados durante el desarrollo del estudio, se identificó que gran parte de los resultados obtenidos fueron casos de problemas renales, como se muestra en la Tabla 8 alrededor del 27.78% de los pacientes presentaron IRC, 15.80 % ERC y 1.25% Síndrome Urémico, sin embargo para el caso de diagnósticos hallados con sospecha de algún tipo de alteración tiroidea obtuvo el 1.53% de la población, lo que significa que a pesar de no existir un gran número de diagnósticos de alteraciones tiroideas se comprobó que es necesario dirigir cierta atención a estas afección dado que tampoco se refiere a los pacientes a la Especialidad facultada para el esclarecimiento de este tipo de anormalidades, lo dicho hasta ahora se observa en la Figura 10 que muestra de manera grafica la frecuencia en que los diferentes servicios especializados envían solicitudes al Laboratorio Clínico del hospital referenciando el Perfil Tiroideo, los Ab-Tg y la Tg, donde Nefrología predomina con un 69.84% de los casos y solo el 2.99% es generado por Endocrinología.

CAPÍTULO 5.

CONCLUSIONES

Indiscutiblemente la detección a tiempo de las alteraciones tiroideas son mediante el uso de biomarcadores fT3, fT4, TSH, Ab-Tg y Tg, los cuales permiten profundizar la importancia clínica en el manejo tanto de enfermedades autoinmunes tiroideas, tirotoxicosis o la producción anormal de estas hormonas que constituyen un valor objetivo y mensurable de un paciente.

Es preciso puntualizar que no disponemos de datos reales sobre la prevalencia de las alteraciones tiroideas en el Estado de México, y por tanto no podemos afirmar o comparar si la elevada prevalencia revelada en los diferentes resultados refleja una situación poblacional o es una simple detección oportunista. Así que, de acuerdo con la clasificación por edad empleada durante el análisis se puede observar una clara asociación de las alteraciones a nivel bioquímico con respecto al género de la población estudiada y muy probablemente con los diagnósticos encontrados, donde la correlación clínica es característica entre la TSH y los Ab-Tg y a su vez la Tg, por lo tanto esta determinación condesciende la importancia en el manejo de las alteraciones tiroideas y las enfermedades autoinmunes que involucran a la glándula tiroides.

En consecuencia a lo referido y con respecto a los resultados obtenidos del análisis de esta investigación, podríamos considerar que para el sector Salud se requieren soluciones concretas para la detección a tiempo de alteraciones tiroideas que conduzcan a la práctica clínica en el mejoramiento y la implementación de herramientas en el manejo tanto de enfermedades autoinmunes tiroideas, como la presencia de alteraciones en la glándula tiroides, además de encontrar soluciones basadas en la relación coste-efectividad de los tratamiento, por ello se sugiere establecer líneas de acción

que aseguren la toma aleatoria de estas pruebas y se logre obtener un perfil integral para cada paciente.

Por otra parte, la concentración elevada de Tg es un indicador no específico de disfunción tiroidea y por lo tanto se deben considerar el uso de anticuerpos que reflejen si existe o no una modificación en la actividad de la enfermedad. En consecuencia, los ensayos analíticos para la valoración de la función tiroidea deben vigilarse estrechamente en pacientes que presenten positividad de Ab-Tg, así como la regulación de la función tiroidea que depende en gran medida de la TSH, dado que alrededor del 85% de los pacientes tienen valores de TSH dentro del rango normal, el 11% tienen un valor ligeramente elevado, de 8-10 U/ml, y el 4% restante lo tienen por encima de 10 U/ml. La concentración plasmática de Tg es variable y en el 25% de los casos es normal. Igualmente se infiere que la autoinmunidad se desarrolla bajo la influencia de diferentes factores de riesgo los cuales pueden ser genéticos, ambientales y de tipo bioquímico donde existe una variación en las hormonas de la tiroides, de manera que las hormonas tiroideas constituyen la parte fundamental para la actividad metabólica y de regulación en el cuerpo, simultáneamente con los anticuerpos presentes en cada uno de los órganos y están involucrados en la vejez que asume la mayor frecuencia de una alteración autoinmune, lejos del riesgo asociado también con el género.

Cuanto mayor sea el daño en la glándula tiroides es más evidente la disfunción tiroidea y que con el paso de los años se derivan alteraciones en la salud que conducen a la perdida de funciones a nivel celular, puesto que el sistema inmunológico se altera durante el proceso del envejecimiento, volviéndose

menos sensible a los desafíos antigénicos con un aumento en la incidencia y la morbilidad de las poblaciones, probablemente debido a los defectos de señalización en el sistema inmune adaptativo del envejecimiento.

Dado que la prevalencia de alteraciones tiroideas es alta con un 37.11% de la población respectivamente, se requiere investigación para elucidar el curso temporal de este padecimiento, donde se muestre la importancia de la toma aleatoria de los Ab-Tg, el Perfil Tiroideo (fT3, fT4 y TSH) y Tg de la población en general aun sin ser diagnosticados con alguna patología tiroidea específica, contribuyendo a la prevención.

CAPÍTULO 6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍCAS

- Antonelli A., Fazzi P., Falladhi P., Ferrari S.M, Ferrannini E. Prevalence of Hypothyroidism and Graves Disease in Sarcoidosis.Departament of Internal Medicine and respiratory Pathophysiology Section. CHEST (2006); 130: pp 526-532.
- Avilés, G. "ELISA Enzyme Linked Inmunoabsorvent Assay", (2010).
- Barbero J., Garcia G., Llorens M., Tost M., Cobo J., Palao D., Labad J. Thyroglobulin antibodies and risk of readmission at one year in subjects whith bipolar disorder. Psychiatry Reseach (2014).
- Bergoglio L.M., Mestman JH. NACB: Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea. National Academy of Clin. Biochemistry. (2010).
- Brown, J. Nutrición en las Diferentes Etapas de la Vida. 5ª.edicion. Mc Graw Hill. Cap.16. (2014) pp 407-486.
- Carlé A., Pedersen Bülow I., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Andersen S., Laurberg P. Hypothyroid symptoms fail to predict Thyroid insufficiency in old people. A population-based case-control study. The American Journal of Medicine. AJM 13580 (2016).10.1016.
- Citterio C.E, Rossetti L, Souchon P, Morales C, et al. Novel mutational mechanism in the thyroglobulin gene: Imperfect DNA inversion as a cause for hereditary hypothyroidism., Universidad de Salamanca-CSIC,ELSEVIER. Spain. Mol. and Cell. End. 381 (2013) 220–229.
- Díaz T., Veliz J., Wohllk N. Hormonal Laboratory: Practical Aspects. Rev. Medica Clínica. Condes. Chile (2015); 26(6) pp 776-787.

- Dogansen S., Soyluk O., Bilis B.E., Yarmans S. The higher incidence of autoimmune thyroid disease in prolactinomas than in somatotrophinomas. Growth Hormone 29 (2016) pp 45-49.
- Dorien M., Alec Ross H., Marcel J.R., Romana T., Oosting J.D., Sweep F., Herwaarden A. Evaluation of the highly sensitive Roche thyroglobulin II as says and establish men to reference limit for thyroglobulin-negative patient samples. Practical Laboratory Medicine 5 (2016) 6-13.
- Elisei R., Agate L., Viola D., Matrone A., Agnese B., Molinaro E. How to manage patients with differentiated Thyroid cáncer and a rising serum Thyroglobulin level. Endocrinology Unit, Departament of Clinical and Experimental Medicine. Italy. N.Am 43 (2014).331-344.
- Escobar M, Villamil M, Ruiz O. Prevalence of Antiperoxidase and antithyroglobulin antibodies in young people with clinical and subclinical hypothyroidis. Mód. 19, Num. 8. Editoral Médica Colombiana. Medicina & Laboratorio (2011); 17: 351-57.
- Gardner D, Shoback D. Greenspan´s Basic & Clinical Endocrinology. 9a. ed. McGraw. Mexico. Cap 3-7 (2011)., pp 65-226.
- González E., Aramendia M., Alvarez D., Trincado P., Rello L. Serum sample containing endogenous antibodies interfering with multiple hormone immunoassays. Laboratory strategies to detect interference. Department of Clinical Biochemistry, Zaragoza, Spain. (2016).
- Grifol M., Gutiérrez M.L., Gracia L., Y Vega M. Valores de Referencia y estudio de variabilidad de Hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo.

Endocrinología y Nutrición. España. Elsevier Doyma.(2013);60 (10): 549-554.

- inmunoanálisis .Nueva generación Elecsys Tiroglobulina (TG II) (2014).
- Jonklaas J., Bianco A., J. Bauer y cols. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. American Thyroid Association. Volume 24, Number 12, (2014).
- Karatzas T, Vasileiadis I, Zapanti E, Charitoudis G, Karakostas E, Boutzios G. Thyroglobulin antibodies as a potential predictive marker of papillary thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology. The American Journal of Surgery (2016) DOI: 10/1016.
- Levy, M.N.; Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. 2009. Berne y Levy, Fisiología, 4ª Edición. Harcourt Brace-Elsevier, Madrid, España. pp. 548-558.
- Londoño A, Gallego M., Bayona A, Landázu P. Hypothyroidism prevalence and its relationship to high leves of thyroid peroxidase antibodies and urinary iodine in a population aged 35 and over from Armenia 2009-2010. Rev.de Salud Pub. Vol. 13. (2010).
- López T., Roldan C., Mateo G., Aguilar M., Pathology Thyroid. Serv.de Endoc. y Nutrición. Hospital Universitario Puerta del Mar. España. Vol.11 (No.14).Medicine (2012); 11:805-12.
- Mayayo E., Fernández A., Labartay J.I., Interpretación de las Pruebas Tiroideas. An Esp Pediat.Unidad de Endocrinología.(2002):56 Supl 4:42-52.

- Montoya M., Tapia G., Alamilla L., Sosa C., Muñoz S., Jiménez S. "Alteraciones de la función tiroidea en Pacientes con obesidad" Revista Mexicana del IMSS, Vol. 53. Núm. 1. D.F., México. (2015). pp S18- S22.
- Noguchi Y, Harii N, Giuliani C, Tatsuno I, Suzuki K, Kohn L. Thyroglobulin (Tg) induces thyroid cell growth in a concentration-specific manner by a mechanism other than thyrotropin/cAMP stimulation. Tokyo, Japan Biochemical and Biop. 391 (2010) 890–894.
- Orive M., Sicer M., Bertola D., Carlson D., Lagrutta M., Parodi R., Greca A. Parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica asociada a hipertiroidismo a T3. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario, Rosario (SF), Argentina. Gländ Tir Paratir (2011); (20): 24-26.
- Pámanes J, Gamboa F, Torres LF. Frecuencia de alteración de los niveles de Hormonas Tiroideas en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Instituto Mexicano del Seguro Social; Gaceta Médica de México. (2014);150 Suppl 2:222-7.
- QUANTA LiteTM Thyroid T ELISA. Medical Technology Promedt Consulting GmbH. (2009).
- Rahmoun M.N, Ibtissem Bendahmane. Anti-thyroglobulin antibodies in differentiated Thyroid carcinoma patients: Study of the Clinical and Biological parameters. Annales d´Endocrinologie. Elsevier Masson.35 (2014).pp 15-18.
- Rey Nodar S. Patologia de la Glandula Tiroides. Texto y Atlas.Bubok Publishing S.L. España. (2012) pp 38-119.

- Roche Diagnostics, Deutschland Gmbt. COBAS E, ElecsysT FT3. (2013).
- Roche Diagnostics, Deutschland Gmbt. COBAS E, ElecsysT FT4 II. (2013).
- Roche Diagnostics, Deutschland Gmbt. COBAS E, ElecsysT TSH. (2013).
- Román D.L., González P., Aller R., González M., Cuellar L., Terroba M.C. Hipotiroidismo: implicaciones clínicas y económicas en un área de salud. Unidad de Endocrinología y Nutrición Clínica Instituto de Endocrinología y Nutrición. Valladolid AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 20, N.º 3,(2003) pp. 127-133.
- Sempere E., Feliu Sagala M., Hernández R., Ajenjo N. Prevalencia de Hipotiroidismo tratado en la Población Adulta. Atención Primaria. Elsevier. Vol.35 (2005).pp163-165.
- Suh I., Vriens M.R., Guerrero M.A., Griffin A., Shen W.T., Quan-Yang D., Orlo H., Kebebew E. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in folicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. The American Journal of Sugery. (2010). pp 41-46.
- Targovnik H., Esperante S, Rivolta C. La Genética y Fenómica de Hipotiroidismo y Bocio debido a la Tiroglobulina mutaciones. Laboratorio de Biología Molecular, Buenos Aires, Argentina. Mol. and Cell. End. 322 (2010) 44–55.
- Truter I. Clinical review:Hyper-and Hypothyroidism. Evidence- Based Pharmacy practice.S Afr Pharm J. (2011); 78 (6). pp 10-14.

- Vélez A., Rojas W., Borrero J., Restrepo J., Fundamentos de Medicina. Endocrinología. Ed.CIB. 7ª edición. Cap.5. (2012) pp 63-71.
- Villarejo G., Escandon L.L, Vilchez F.J. "Hipotiroidismo" Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España. Medicine. (2012); 11(14):813-8.
- Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and Thyroid Antibodies as Predictors of Hypothyroidism: A 13-Year, Longitudinal Study of a Community-Based Cohort Using Current Immunoassay Techniques. J Clin Endocrinol Metab. (2010); 95(3):1095–1104.
- Watad A., Mahroum N., Whitby A., Gertel S.,Comanesther D. ,Cohen A.,Amital H. Hypothyroidism among SLE patients: case-control study. Elsevier. Autoimmunity Rev. (2016).

TABLA 13. VALORES DE REFERENCIA DEL LABORATORIO CLINICO DEL CENTRO MÉDICO ISSEMyM.

ANALITO	VALORES DE REFERENCIA
TSH	0.27 - 4.20 uUl/mL
fT3	2.0 - 4.4 pg/mL
fT4	0.93 - 1.70 ng/dL
Ab-Tg	Adultos 20-69 años Hasta 115.0 Ul/mL Niños 11-20 años Hasta 64.0 Ul/mL
Tg	1.4 - 78.0 ng/mL