



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

COMPLEJO REGIONAL SUR

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS

**NIVELES SÉRICOS DE ICAM-1/CD54 EN PACIENTES ADULTOS CON
HIPOTIROIDISMO PRIMARIO CON TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA DE LA UNIDAD DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO**

PRESENTA

César Morales Vázquez

DIRECTOR

D.C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ

CO-DIRECTOR

DRA. ELIDA YOLANDA GARCÍA ESPINOSA

TEHUACÁN, PUEBLA

MARZO 2023

“Solo hay un bien: el Conocimiento.
Solo hay un mal: la Ignorancia”

Sócrates

Agradecimientos

Agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta esta etapa de mi vida, porque solo con su ayuda, bendición y amor, podría haber concluido mis estudios, logrando convertirme en un profesionalista humilde, aprendiendo de sus errores para mejorar y servir con sensatez a toda persona de la sociedad que lo requiera.

A mi familia:

Mis padres, María E. Vázquez V. y Atanacio Morales C, que, gracias a su ejemplo, enseñanzas, motivación, apoyo y amor constante he logrado realizarme como persona y como profesionalista del área de la salud.

Mis hermanos, Luis Daniel Morales V. y Ricardo Morales V, por haber sido parte de mi crecimiento, por apoyarme en cada una de mis decisiones y proyectos y siempre compartir conmigo una sonrisa.

A mi pareja: Fernanda Pioquinto, por siempre brindarme su amistad, su amor y comprensión, por contar con su apoyo incondicional y por motivarme a ser mejor estudiante y profesionalista.

A mi directora metodológica de tesis, la Dra. Adriana Nieva V, por darme su confianza, compartirme sus conocimientos para llevar a cabo este proceso y por, sobre todo, brindarme su amistad.

A mi directora experta, la Dra. Elida Yolanda García E, por guiarme en este trabajo y poder culminarlo con satisfacción.

Dedicatoria

La presente tesis está dedicada primeramente a Dios, ya que, gracias a él, he podido cumplir el sueño de haber concluido mis estudios y lograr ser médico, a mis padres y hermanos, porque sin su apoyo jamás podría haberme convertido en la persona que soy, a mi pareja, por haberme motivado e impulsado siempre para ser un gran profesionalista y, por último, a mis profesores y amigos, presentes y pasados, quienes sin esperar nada a cambio, compartieron conmigo su conocimiento y habilidades.

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo es una de las patologías endocrinas más comunes, que conduce a una síntesis insuficiente de hormonas tiroideas. Se caracteriza bioquímicamente por concentraciones séricas elevadas de TSH con niveles normales o disminuidos de T3 y T4 libres con presencia o ausencia de síntomas. El hipotiroidismo es una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial; siendo de 4 a 10 veces más prevalente en las mujeres. En México la prevalencia global reportada oscila entre el 3.8-4.6% de la población, siendo también más frecuente en el sexo femenino con una incidencia de 3.5 por cada 1000 y de 0.6 por cada 1000 hombres lo cual se traduce en una de las principales causas de consulta médica en el primer nivel de atención. El 95% de los casos de hipotiroidismo es primario.

Objetivo: Determinar los niveles séricos de ICAM-1/CD54 en pacientes con hipotiroidismos primario con tratamiento farmacológico atendidos en el servicio privado de endocrinología en la ciudad de Tehuacán.

Metodología: El presente estudio incluyó a 34 pacientes con diagnóstico establecido de hipotiroidismo primario, de ambos sexos, de edades comprendidas entre 18 y 75 años, tratados con levotiroxina oral de 50, 88, 100 y 150 µg, que asistieron al servicio de Endocrinología en la Unidad de Especialidades Médicas de la ciudad de Tehuacán, Puebla, durante el periodo de junio a agosto del 2022. Los pacientes se les realizó una historia clínica, exploración física y antropométrica (peso, talla e IMC). Se determinó ICAM-1/CD54 en suero mediante la técnica de ELISA tipo sandwich. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Resultados: Los niveles séricos de ICAM-1 se incrementan en pacientes descontrolados con respecto a los pacientes controlados independiente de las comorbilidades presentes. Con respecto al sexo, los niveles séricos promedio de ICAM-1 en mujeres incrementan con respecto a la edad (61 años (n=8) (67.52 ± 32.93 ng/dL), 51-60 años (n=11) (62.44 ± 27.09 ng/dL) y 16-50 años (n=10) (40.08 ± 5.81 ng/dL) mientras que en los hombres se observó mayores niveles en la edad de 51-60 años. Así mismo los niveles de ICAM-1 aumenta en pacientes descontrolados con un IMC >25 <30 kg/m² (70.47 ± 2.24 ng/dL) y >30 kg/m² (91.76 ± 17.51 ng/dL) comparados con los pacientes controlados respectivamente. Se observó una

correlación significativa entre los niveles séricos de ICAM-1 con el IMC en pacientes entre 18 y 50 años ($Rho=-0.604$, $P=0.049$) y en pacientes entre 51-60 años ($Rho=0.577$, $P=0.039$).

Conclusiones: Los niveles séricos de ICAM-1 en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no parecen estar afectados si existe la presencia de comorbilidades, sin embargo; se observó que los niveles de ICAM-1 aumentan en pacientes descontrolados a pesar de que estén recibiendo un tratamiento farmacológico. Los pacientes con sobrepeso y obesidad presentaron mayores niveles de ICAM-1 y se correlaciona con los niveles de TSH por lo que se recomienda mantener un IMC por debajo de los 25 kg/m^2 para disminuir el riesgo de un evento de disfunción endotelial o cardiovascular. Es importante realizar un diagnóstico temprano de hipotiroidismo primario y valorar el riesgo cardiovascular para iniciar un tratamiento de manera oportuna y disminuir las complicaciones a largo plazo, así como una mejor calidad de vida a los pacientes.

INDICE

Lista de abreviaturas	I
Lista de cuadros	II
Lista de figuras	III
Lista de gráficas	IV

CAPITULO I

1. Antecedentes generales	16
1.1 Tiroides	16
1.2 Embriología tiroides	17
1.3 Anatomía tiroides	19
1.4 Fisiología glándula tiroides	21
1.4.1 Síntesis de la hormona tiroidea	22
1.4.2 Transporte hormonal	23
1.4.3 Metabolismo hormonal	24
1.5 Regulación de la función tiroidea	25
1.5.1 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas	26
1.6 Definición de hipotiroidismo	29
1.7 Incidencia y prevalencia	29
1.8 Factores de riesgo	29
1.9 Etiología	30
1.10 Tipos de hipotiroidismo	31
1.10.1 Hipotiroidismo primario	33
1.11 Diagnóstico	35

1.11.1 Cuadro clínico	35
1.11.2 Pruebas Bioquímicas	36
1.12 Cribado de enfermedad tiroidea	38
1.13 Tratamiento	38
1.14 Mortalidad y morbilidad	39
1.15 Pronóstico	39
1.16 Hipotiroidismo y riesgo cardiovascular	40
1.17 Riesgo cardiovascular	42
1.18 Aterosclerosis y disfunción endotelial	44
1.19 Biomarcadores	45
1.20 Moléculas de adhesión celular como biomarcador de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular	46
1.20.1 Funciones	46
1.20.2 Papel de las moléculas de adhesión celular en la respuesta inflamatoria	46
1.20.3 Clasificación de las moléculas de adhesión	48
1.21 La super familia de las inmunoglobulinas.	49
1.22 ICAM-1 o CD54	50
2. Antecedentes específicos	52
CAPITULO II	
3. Planteamiento del problema	56
4. Objetivos	57
4.1 Objetivo General	57

4.2 Objetivos Específicos	57
5. Metodología	58
5.1 Diseño del estudio	58
5.2 Ubicación espaciotemporal	58
5.3 Selección de la muestra	58
5.3.1 Criterios de inclusión	58
5.3.2 Criterios de exclusión	58
5.3.3 Criterios de eliminación	59
5.4 Definición de variables y escalas de medición	59
5.5 Estrategia de Trabajo	59
5.6 Método de recolección de datos	60
5.7 Diagramas de flujo	61
5.8 Análisis estadístico	62
6. Resultados	63
7. Discusión	71
8. Conclusiones	77
CAPITULO III	
9. Sesgos y limitaciones	79
10. Fortalezas	80
11. Perspectivas	81
12. Bibliografía	82
13. Anexos	88
Anexo 1. Bioética	88

Anexo 2. Logística	89
Anexo 3. Protocolo de seguridad ante la pandemia	90
Anexo 4. formato de consentimiento informado	91
Anexo 5. Formato para captura de datos de expediente	92
Anexo 6. Solicitud de laboratorio	93
Anexo 7. Técnica para la determinación de ICAM-1/CD54	94
Anexo 8. Definición de variables y escalas de medición	99

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ATA	Asociación americana de tiroides
CPA	Célula presentadora de antígeno
DT1	Diabetes tipo 1
DT2	Diabetes tipo 2
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
I	Yodo
ICAM-1	Molécula de adhesión 1
IGF-GAMMA	Interferón gamma
IL-3	Interleuquina 3
IL-5	Interleuquina 5
IL-1 beta	Interleucina 1 beta
IMC	Índice de masa corporal
kDa	Kilodalton
L	Litro
LDL	Lipoproteína de baja densidad
Nmoles	Nanomoles
Pmoles	Picomoles
RT3	T3 inversa
sICAM-1	ICAM-1 soluble
T3	Triyodotiroxina
T4	Tiroxina, Tetrayodotironina
TBG	Globulina fijadora de tiroxina
Tg-Ac	Anticuerpos antitiroglobulina
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TPO-ac	Anticuerpos antiperoxidasa microsomal tiroidea
TRH	Hormona liberadora de tirotropina
TSH	Hormona estimulante de tiroides
μg	Picogramos

LISTA DE CUADROS

Cuadro	Título
Cuadro 1	Unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas en adultos normales.
Cuadro 2	Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas.
Cuadro 3	Clasificación del hipotiroidismo de acuerdo con la etiología.
Cuadro 4	Causas de hipotiroidismo primario.
Cuadro 5	Manifestaciones clínicas y valores bioquímicos de hipotiroidismo primario por aparatos y sistemas.
Cuadro 6	Manifestaciones cardiovasculares del hipotiroidismo
Cuadro 7	Impacto hemodinámico y mecanismos moleculares secundarios al efecto del hipotiroidismo en el sistema cardiovascular.
Cuadro 8	Criterios de escalas de riesgo cardiovascular.
Cuadro 9	Características de un biomarcador
Cuadro 10	Clasificación de las moléculas de adhesión.
Cuadro 11	Principales moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas.
Cuadro 12	Diversos estudios que correlacionan el ICAM-1 con riesgo cardiovascular.
Cuadro 13	Frecuencia de comorbilidades asociadas a hipotiroidismo primario.
Cuadro 14	Correlación de niveles de ICAM-1 con las variables de estudio en sujetos por grupo etario
Cuadro 15	Correlación de niveles de ICAM-1 con las variables de estudio en relación con pacientes obesos.

LISTA DE FIGURAS

Figura	Titulo
Figura 1	Tiroides en el ser humano.
Figura 2	Desarrollo de la glándula tiroides.
Figura 3	Desarrollo y migración de la glándula tiroides.
Figura 4	Anatomía con vista anterior de la glándula tiroidea.
Figura 5	Estructura de los folículos tiroideos.
Figura 6	Estructura molecular de las hormonas tiroideas.
Figura 7	Síntesis y secreción de hormonas tiroideas en una célula del folículo de la glándula tiroides.
Figura 8	Síntesis e interconversión de hormonas tiroideas en adultos normales.
Figura 9	Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo.
Figura 10	Tipos de hipotiroidismo según su alteración a nivel estructural.
Figura 11	Esquema del metabolismo de la hormona tiroidea y de los efectos de triyodotironina sobre el corazón y los vasos sanguíneos.
Figura 12	Función de las moléculas de adhesión entre la cascada de adhesión celular.
Figura 13	Estructura genética de ICAM-1
Figura 14	Diagrama de Flujo

LISTA DE GRAFICAS

Figura	Titulo
Gráfica 1	Frecuencia de grupos etarios en la población de estudio
Gráfica 2	Frecuencia de grupos etarios en la población de estudio
Gráfica 3	Concentraciones séricas medias de ICAM-1 en las comorbilidades más frecuentes de la población en estudio.
Gráfica 4	Frecuencia de pacientes controlados y no controlados de hipotiroidismo primario.
Gráfica 5	Niveles promedio de ICAM-1 sérica en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no controlados (n=13) y controlados (n=21).
Gráfica 6	Frecuencia del estatus de ICAM-1 en adultos con hipotiroidismo controlados y no controlados por sexo
Gráfica 7	Frecuencia del estatus de ICAM-1 en adultos con hipotiroidismo controlados y no controlados clasificados por IMC.

CAPÍTULO I

1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1 Tiroides

La glándula tiroides es considerada uno de los órganos endocrinos más grande del cuerpo humano, en el adulto, esta glándula llega a tener un peso aproximado de entre los 20 y 30 gramos, tiene un flujo sanguíneo estimado de 5ml/gramo por minuto, cada lóbulo llega a medir 4x2x2 centímetros y su principal función varía conforme la etapa de vida del individuo (**Figura 1**). En la niñez participa en el crecimiento y maduración de distintos sistemas del cuerpo, mientras que en la etapa de adultos, regula el metabolismo de casi todos los sistemas, logrando esto por medio de la formación y acción de las hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) (Cassola Santana & Gil Jiménez, 2008, Martín Almendra, 2016 y Brandan, Llanos, Rodríguez, & Ruiz Días, 2010).

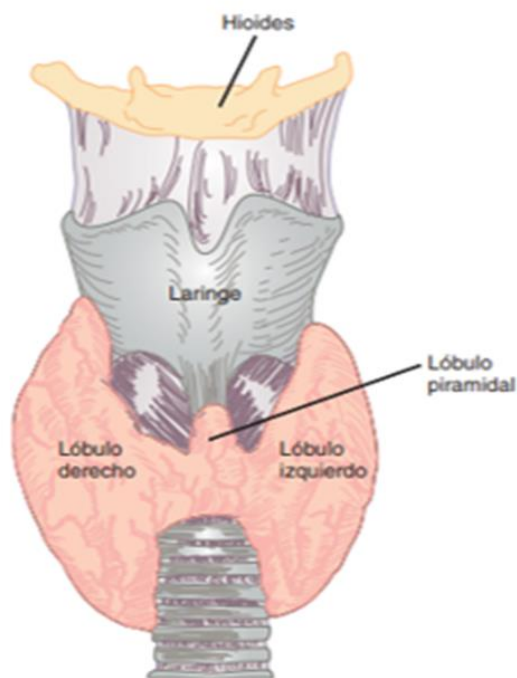


Figura 1. Tiroides en el ser humano.

Fuente (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2013).

1.2 Embriología tiroides

La glándula tiroides es el primer órgano endocrino que se desarrolla en el embrión de origen endodérmico y la cápsula mesodérmico. Este proceso inicia a partir de un engrosamiento endodérmico en la línea media, en el suelo de la faringe primitiva bajo la influencia de las vías de señalización de los factores de crecimiento fibroblásticos aproximadamente 24 días después de la fecundación. Después dicho engrosamiento forma rápidamente una pequeña evaginación que corresponde al primordio de la tiroides. Al comienzo de la formación de la tiroides consta de una masa sólida de células endodérmicas. Posteriormente el primordio se divide en una red de cordones epiteliales y lo invade la mesénquima vascular adyacente. En este periodo se mantienen conectadas la glándula tiroides y la lengua por un conducto estrecho denominado conducto tirogloso. Inicialmente el primordio de la tiroides es hueco, posteriormente se convierte en una masa celular sólida que divide a la glándula en lóbulo derecho e izquierdo, conectados entre sí por el istmo que se encuentra por delante del segundo y tercer anillo traqueal en desarrollo (Moore, Persaud, & Torchia, 2013, Sadler, 2012, Hib, 1994) (Figura 2).

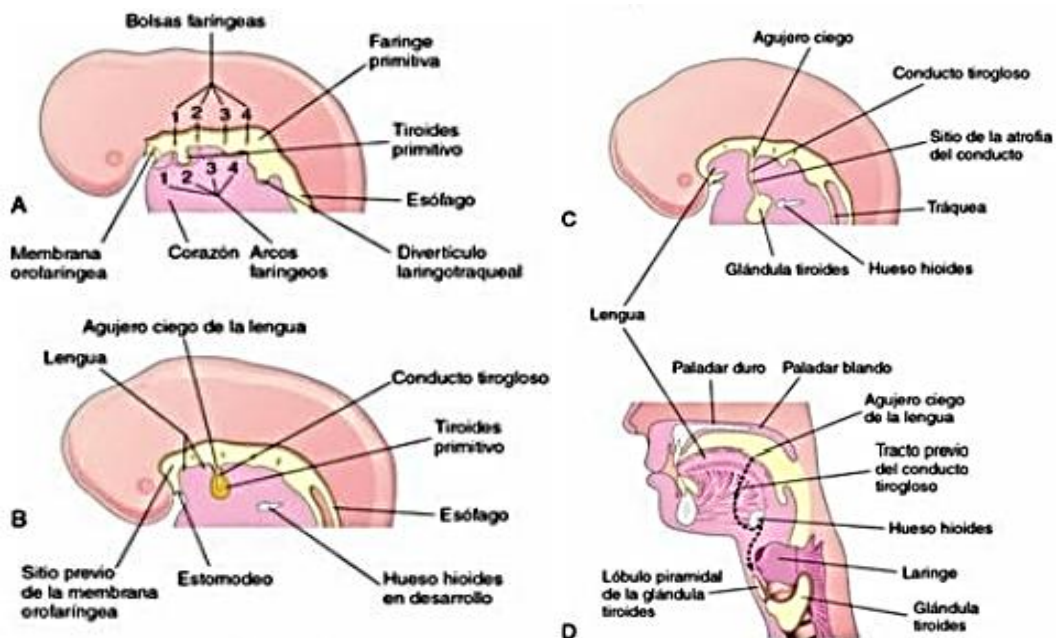


Figura 2. Desarrollo de la glándula tiroides. A - C, Secciones sagitales esquemáticas correspondientes a las regiones de la cabeza y el cuello de embriones de 4, 5 y 6 semanas; se ilustran también las fases sucesivas del desarrollo de la glándula tiroides. D, Sección similar en la cabeza y el cuello de un adulto, con demostración del trayecto seguido por la glándula tiroides en su proceso de descenso embrionario (indicado por el tracto previo del conducto tirogloso). Fuente: (Sadler, 2012).

En la séptima semana de gestación asume su forma definitiva la glándula tiroides y alcanza su localización final en el cuello, el conducto tirogloso se degenera y desaparece. La abertura proximal del conducto tirogloso persiste como una pequeña depresión en el dorso de la lengua denominado agujero ciego (Moore, Persaud, & Torchia, 2013 y Sadler, 2012) (Figura 3).

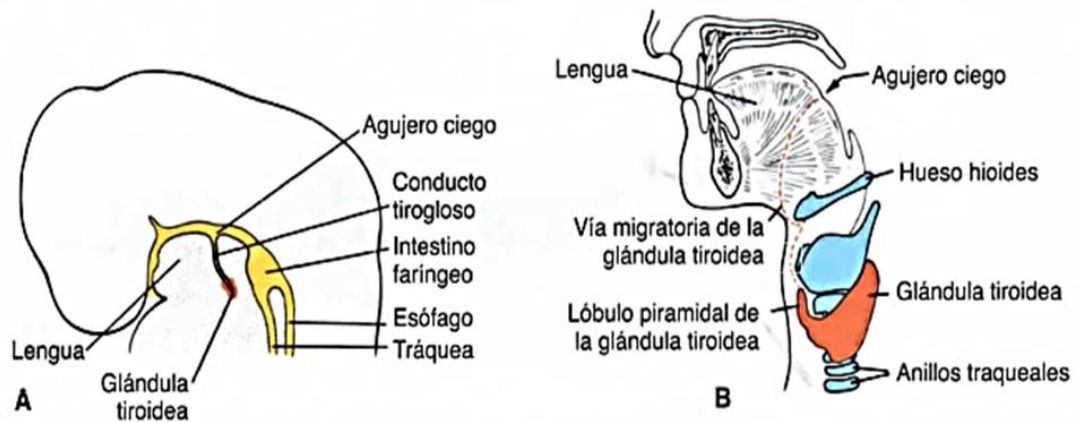


Figura 3. Desarrollo y migración de la glándula tiroides. A. El primordio de la glándula tiroides se origina como un divertículo epitelial en la línea media de la faringe, en posición inmediatamente caudal al tubérculo impar, B. Posición de la glándula tiroides en el adulto. Línea de puntos, vía de migración. Fuente: (Moore, Persaud, & Torchia, 2013).

Alrededor de la semana 10, estos cordones se agrupan en cúmulos celulares pequeños, donde más tarde se formará una luz en cada uno de ellos y las células que la rodean se distribuyen en una sola capa alrededor de los folículos tiroideos (Moore, Persaud, & Torchia, 2013).

En la semana 11 comienza a aparecer material coloide en el interior de los folículos, para así, estimular la concentración de yodo (I) y la síntesis de hormonas tiroideas. Aproximadamente en la semana 20 incrementan las concentraciones de la hormona estimulante de tiroides y tiroxina fetal y cerca de la semana 35, se alcanzan los valores normales de un adulto (Martín Almendra, 2016, Brandan, Llanos, Rodríguez, & Ruiz Días, 2010, Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

1.3 Anatomía tiroides

Este órgano es descrito como una mariposa, conformada por dos lóbulos laterales unidos entre sí por un istmo, mediante el cual, se estima que en el 50% de la población se suele encontrar una protuberancia denominada lóbulo piramidal. En situaciones normales, se encuentra ubicada en la región anterior del cuello, adosada a la tráquea, por debajo del cartílago cricoides, situada entre la quinta vertebra cervical y la primera vertebra torácica. Cuenta con dos capsulas; una verdadera de tejido conectivo; y una falsa que se origina de la aponeurosis pretraqueal formando el ligamento de Berry (Brandan, Llanos, Rodríguez, & Ruiz Días, 2010, Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016, Martín Almendra, 2016, Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007).

La vascularización de la glándula tiroidea está dada por dos sistemas de arterias, el primero, proveniente de la arteria carótida externa, la cual da origen a las arterias tiroideas superiores, entrando a la glándula por los tercios superiores de ambos lóbulos; y el segundo sistema, generado por el tronco tirocervical, el cual da paso a las arterias tiroideas inferiores, las cuales ingresan por los tercios inferiores de cada lóbulo. En casos excepcionales se llega a encontrar una arteria impar, denominada arteria tiroidea media y puede provenir de la arteria carótida común derecha o del arco aórtico o del tronco braquiocefálico (Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016); (Martín Almendra, 2016). El drenaje venoso esta dado por tres sistemas de venas; el primero está conformado por la vena tiroidea superior, la cual puede desembocar en la vena yugular interna o en la vena facial común; el segundo, está representado por la vena tiroidea inferior, suele ser la vena más grande y suele drenar la sangre en la vena braquiocefálica; por último, el tercer sistema, originado por la vena tiroidea media, en ocasiones puede o no estar presente y dirige la sangre hacia la vena yugular interna (Brandan, Llanos, Rodríguez, & Ruiz Días, 2010, Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007) (**Figura 4**).

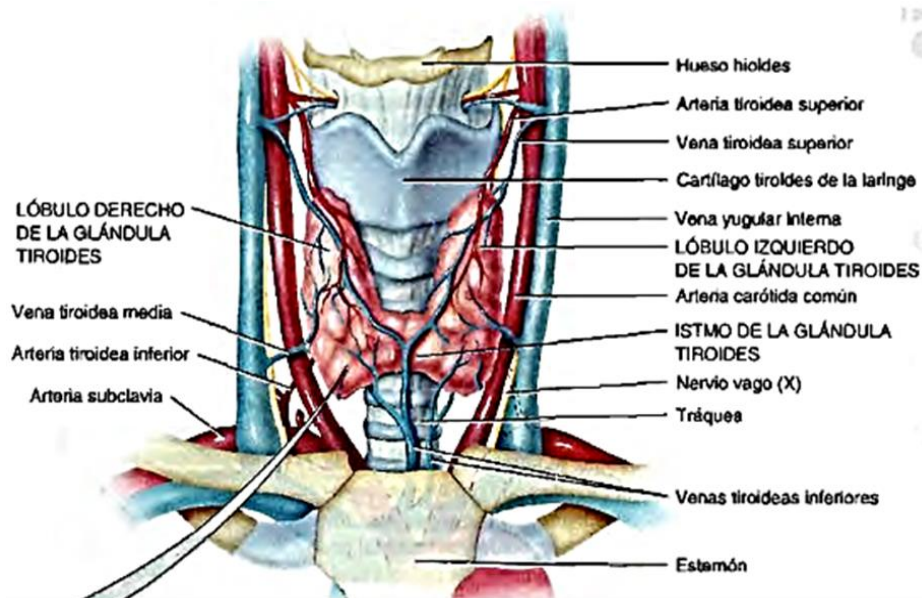


Figura 4. Anatomía con vista anterior de la glándula tiroidea. Fuente: (Tortora & Derrickson, 2014)

La inervación está conformada por el nervio vago y por el plexo simpático, los cuales tienen la función principal de regular el flujo arterial (Martín Almendra, 2016). El drenaje linfático lleva linfa a los sistemas linfáticos cervicales: paratraqueales derechos e izquierdos, pretraqueal y prelaríngeo.

La unidad funcional de la tiroides son los folículos tiroideos. Esta unidad tiene una estructura esférica y está conformada por una capa de células epiteliales cuboidales, también llamados tirocitos. En su interior almacenan una sustancia denominada coloide, la cual es rica en glucoproteína y tiroglobulina, y es aquí, donde se producen las hormonas tiroideas. Junto a las células epiteliales existe otro tipo de células, nombradas células C o parafoliculares, las cuales tienen la función de sintetizar la hormona calcitonina (Brandan, Llanos, Rodríguez, & Ruiz Días, 2010, Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016, Martín Almendra, 2016, Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007, Tortora & Derrickson, 2014 y Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2013) (Figura 5).

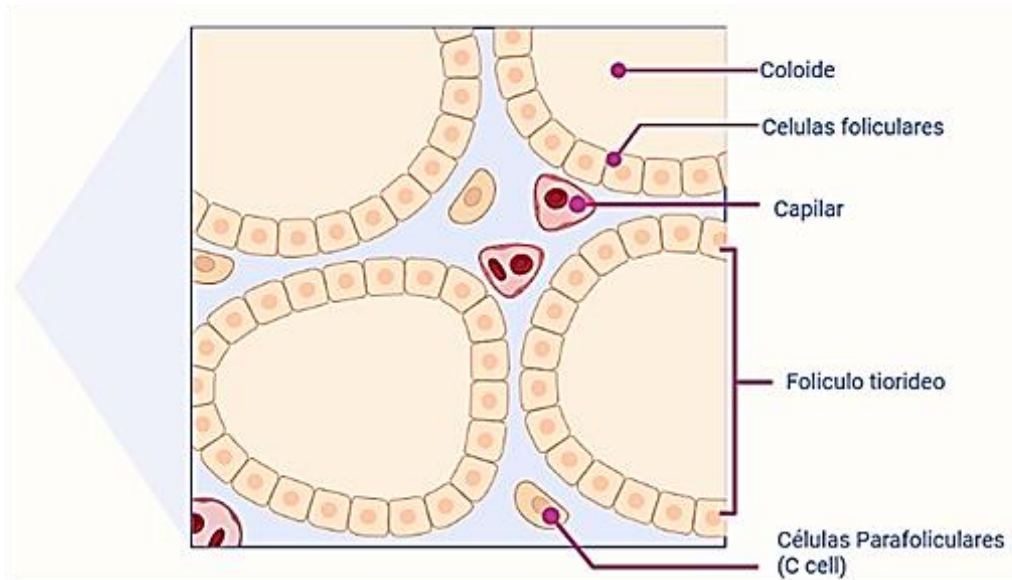


Figura 5. Estructura de los Folículos Tiroideos.

Creada a partir de: (Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007)

1.4 Fisiología glándula tiroides

Los principales productos de la glándula tiroides es la tetrayodotironina o tiroxina o también conocida como (T₄), así como la elaboración de la triyodotironina o (T₃), a partir del metabolismo del I (Figura 6).

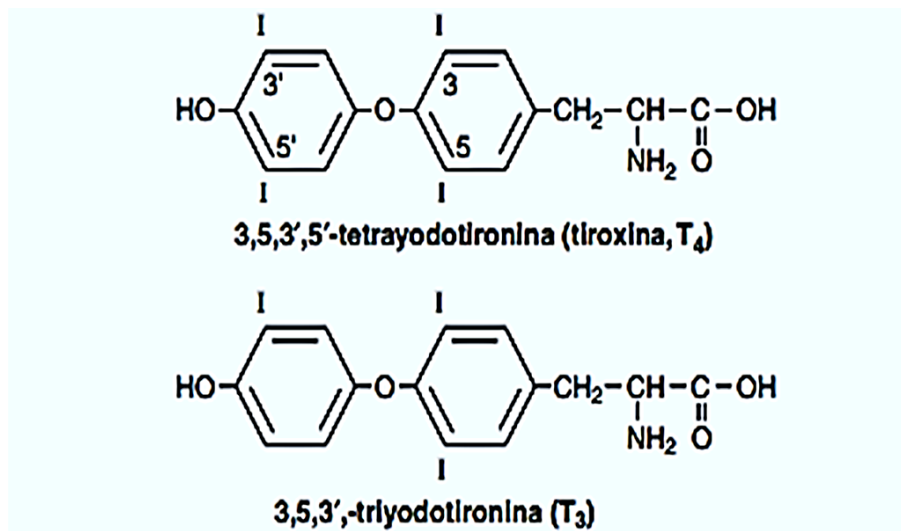


Figura 6. Estructura molecular de las hormonas tiroideas. Los números en los anillos de la fórmula de T₄ señalan el número de las posiciones en la molécula. La T₃ inversa (RT₃) es la 3,3',5'-triyodotironina. Fuente: (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2013).

La T4 llega a ser casi el 98% de la producción de ambas hormonas, pero esta suele tener una actividad biológica menor en las células blanco, a diferencia de la T3, que en su sitio de acción tiene una mayor actividad biológica y esta es transformada de T4 a T3 por medio de la acción enzimática de las *desyodasas*. Ambas hormonas dependen de la concentración de la hormona estimulante de la tiroides, la cual es secretada por la hipófisis (Saladin, 2013, Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

1.4.1 Síntesis de la hormona tiroidea

La formación de las hormonas tiroideas requiere de la existencia de 4 elementos indispensables (**Figura 7**):

- I. Yodo: Este elemento es incapaz de producirse en el ser humano, sin embargo, se puede obtener mediante la dieta, las dosis diarias recomendadas de este mineral son de 100 a 150 picogramos (μg) por día en el caso de adultos, en niños los requerimientos oscilan entre los 90 a 120 μg al día y en mujeres embarazadas requieren 200 μg al día aproximadamente. El I y los yoduros se absorben en el tubo digestivo, principalmente en el tercio proximal del intestino delgado. Una vez captado, el I se concentrará en las células foliculares, llegando a almacenar hasta 8,000 μg .
- II. Tiroglobulina: La tiroglobulina es una glucoproteína, tiene un peso molecular de 660 kilo dalton (kDa). El gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 8.
- III. Tiroperoxidasa: Es una hemoproteína glicosilada y se encuentra unido a la membrana del tirocito. Sus funciones principales son tres; la oxidación del yoduro utilizando al peróxido de hidrogeno como sustrato para así, poder pasar a su siguiente función; la unión del I con los grupos tirosilos de la tiroglobulina para producir *monoyodotirosina* y *diyodotirosina* y así, realizar su última función; el ensamble de dos *diyodotirosinas* para formar T4 o el acoplamiento de una *monoyodotirosina* con una *diyototirosina* para obtener T3.
- IV. Peróxido de Hidrogeno: Son dos glicoproteínas con un peso molecular de 180 y 190 kDa. Se encuentran ubicados en la cara externa de la membrana plasmática del tirocito. Su función principal radica en la oxidación del yoduro

para que, posteriormente el yoduro pueda unirse a la tirosina en forma de yodonio (Brandan, Llanos, Rodríguez, & Ruiz Días, 2010, Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007, Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

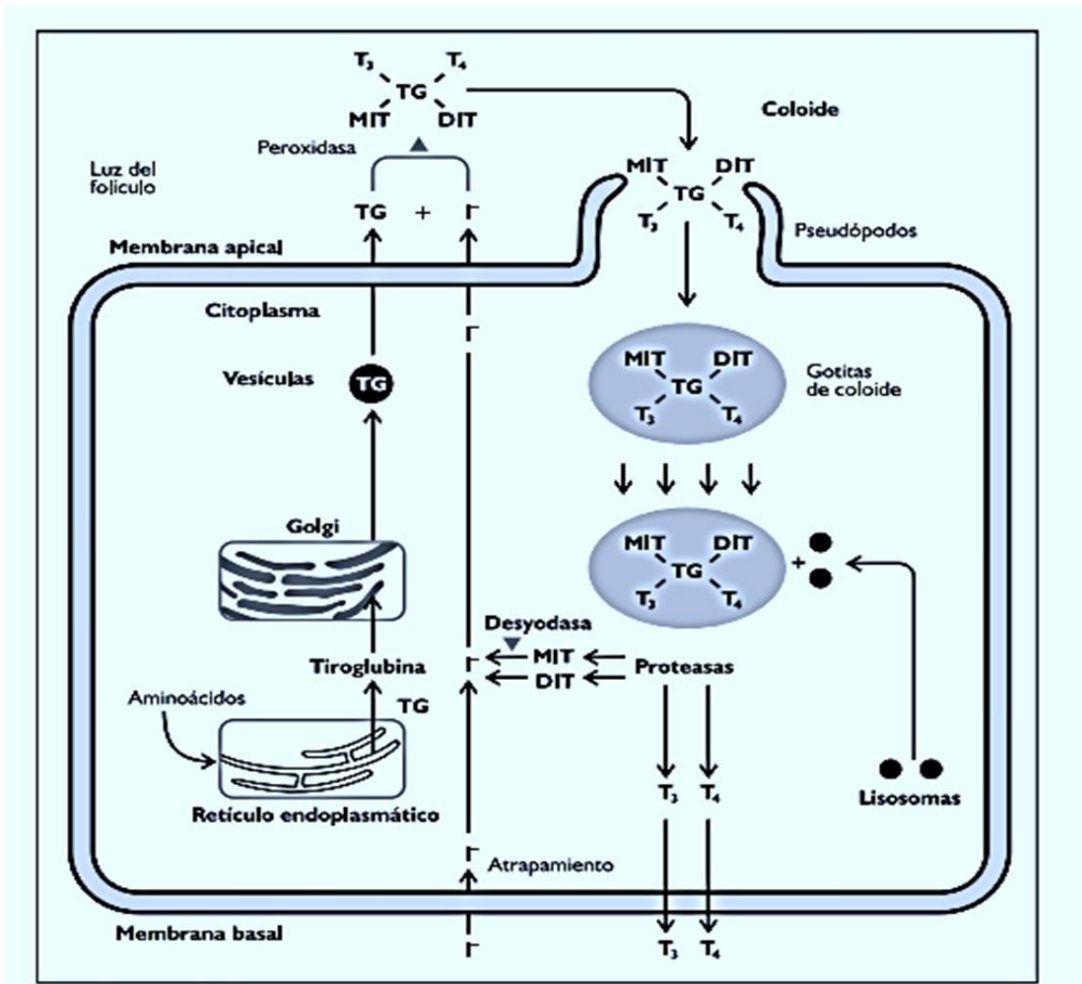


Figura 7. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas en una célula del foliculo de la glándula tiroides. Fuente: (Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007)

1.4.2 Transporte hormonal

Una vez conformadas las hormonas tiroideas, se van a liberar al torrente sanguíneo para su fácil distribución hacia todas las células del cuerpo, la T4 y T3 viajarán acopladas principalmente a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), pero secundariamente pueden unirse a la albumina y/o a la transtiretina (**Cuadro 1**). La hormona T3 tiene una vida media menor a 24 horas, mientras que la T4 tiene una vida media de siete días.

Cuadro 1. Unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas en adultos normales.

Proteínas	Concentración en plasma (mg/100ml)	Cantidad de hormona unida circulante (%)	
		T4	T3
Globulina transportadora de T4 (TBG)	2	67	46
Transtiretina (prealbúmina transportadora de T4L (TBPA)	15	20	1
Albúmina	3500	13	53

Tomado de: Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2013.

En casos de afección donde existe una disminución de proteínas, el equilibrio hormonal no se ve afectado debido a que existe una fracción hormonal libre o biodisponible que es la fracción que actúa directamente con la célula diana. La relación sérica / libre para T3 es de: 2 (nmoles)/ (L). 8 (pmoles)/L (250:1) y para T4 es de: 100nmoles/L / 30pmoles/L (3300:1) (Krawiec, Juvenal, & Pisarev, 2005, Brandan, Llanos, Rodríguez, & Ruiz Días, 2010 y Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

1.4.3 Metabolismo hormonal

La T3 y T4 son desyodadas en hígado y riñones principalmente. La desyodación de la T4 es la vía principal de eliminación de esta hormona, la cual, da como resultado la formación de T3 y T3r, la cual es inactiva. Tanto la T3 como la T4 llegan a ser conjugadas en el hígado para formar sulfatos o glucuronidos, para así, llegar a la bilis y ser eliminados en las heces o bien, ser reabsorbidos en la circulación enterohepática (**Figura 8**). Aproximadamente el 87% de la T3 activa se produce como desyodación de la T4, siendo la T3, la hormona tiroidea con mayor actividad biológica (Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007, Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2013 y Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

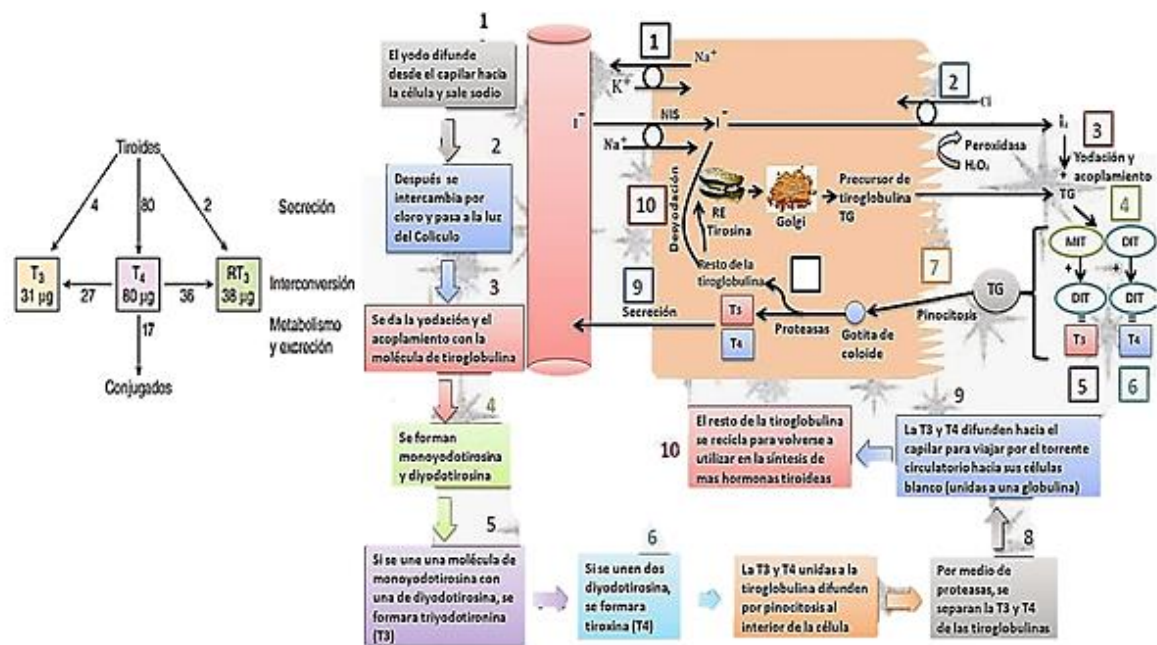


Figura 8. Síntesis e interconversión de hormonas tiroideas en adultos normales.

Fuente: (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2013 y <https://eduardoynwa.blogspot.com/2014/04/glandula-tiroides.html>).

1.5 Regulación de la función tiroidea

La función tiroidea está regida principalmente por la hormona estimulante de tiroides (TSH), la cual es secretada por la hipófisis, siendo controlada de la misma manera por la hormona liberadora de tirotropina (TRH), siendo secretada por el hipotálamo, quien, a su vez, está regulado por la retroalimentación negativa según sea la concentración circulante de las hormonas tiroideas libres (Brandan, Llanos, Rodríguez, & Ruiz Días, 2010, Martín Almendra, 2016, Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2013 y Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007) (**Figura 9**).

La TRH es un tripéptido, secretado en la eminencia media del hipotálamo y es transportado a la hipófisis por medio del sistema porta-hipofisiario, una vez alcanzada la hipófisis, esta va a estimular a las células tiroideas, activando tanto la síntesis como la segregación de TSH. La capacidad de estimulación de la TRH va a ser inversamente proporcional a las concentraciones de hormonas tiroideas; a mayor cantidad de hormonas tiroideas, menor efecto biológica efectuara, pero a menor cantidad de hormonas tiroideas, mayor capacidad de estímulo efectuara (Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007).

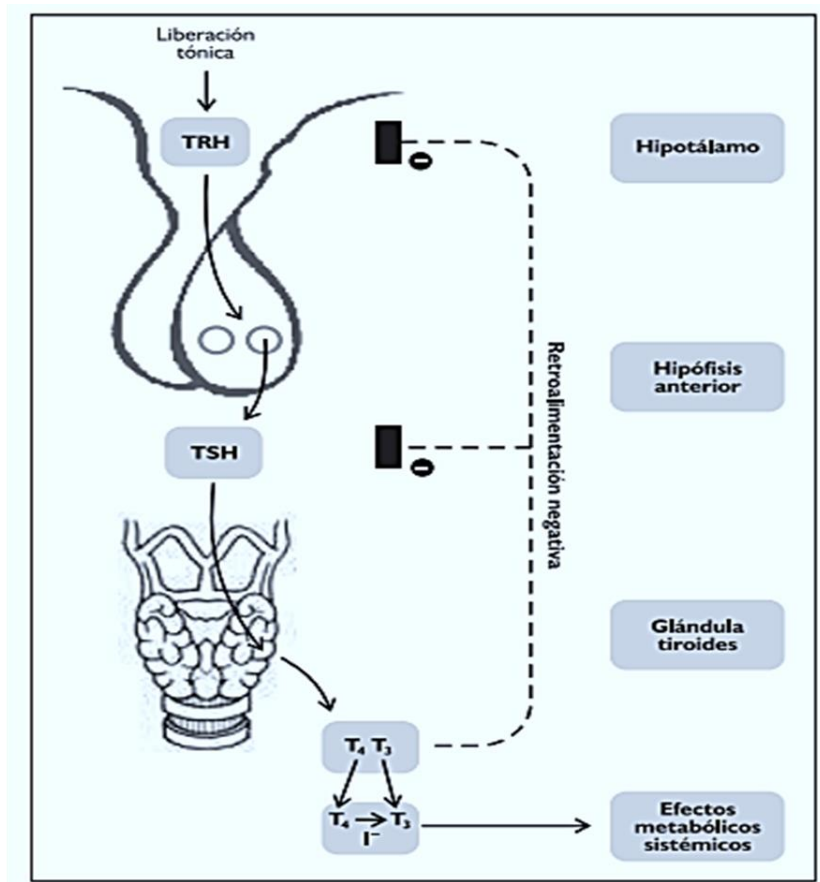


Figura 9. Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo. La TRH estimula la liberación de TSH por la hipófisis. La TSH estimula la secreción de T4 y en menor grado de T3 por la glándula tiroidea. La T3 formada a partir de T4 en tejidos periféricos o en la propia hipófisis bloquea el efecto de la TRH y suprime la liberación de TSH por retroalimentación negativa.

Fuente: (Gal Iglesias, López Gallardo, Martín Velasco, & Prieto Montalvo, 2007).

La TSH es una glucoproteína conformada por dos subunidades llamadas α y β . La vida media de esta hormona es cercana a los 60 minutos. Su acción biológica se llevará a cabo en la célula folicular de la tiroides, estimulando la captación de yoduro, la yodación de tirosina, el ensamble de las tirosinas yodadas, el almacenamiento de coloide, así como su hidrólisis, ocasionando el aumento de T3 y T4 (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2013).

1.5.1 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

El efecto general y principal de estas hormonas es la activación general de un gran número de genes. Por lo tanto, casi todas las células del cuerpo humano se sintetizan con la ayuda de enzimas proteicas, proteínas estructurales, transportadores y otras sustancias. El resultado final es un aumento general de la actividad funcional en todo el cuerpo, dado que cada órgano tiene una expresión diferente de receptores y sus diferentes isoformas, y también hay diferencias en la actividad de la desyodasa, se puede suponer que hay una

diferencia en las reacciones de los diferentes órganos. Durante los primeros años se promueve el crecimiento y desarrollo normal del cerebro; si el feto no recibe suficiente hormona tiroidea, el crecimiento y la maduración del sistema nervioso central se retrasan antes y después del nacimiento, lo que reduce el tamaño y la función normal y provoca un retraso mental permanente si no se recibe tratamiento de manera oportuna.

Las hormonas tiroideas interfieren en la osteogénesis directamente al estimular las proteínas involucradas en la formación de la matriz ósea, como la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y el colágeno. En el caso de la osteólisis ocurre indirectamente a través de la acción paracrina de factores secretados por los osteoblastos, que activan los osteoclastos, que promueven la reabsorción ósea. Aunque la hormona tiroidea no se requiere para el crecimiento óseo lineal hasta el final del crecimiento, es esencial para la maduración de los centros de crecimiento del esqueleto fetal. Particularmente las hormonas tiroideas estimulan la remodelación del hueso maduro mineralizado; la T3 estimula la resorción ósea al aumentar la liberación local de citoquinas reabsorbentes como las interleucinas, los osteoblastos de esta forma se puede explicar su participación en el desarrollo y la erupción de los dientes al igual que el ciclo normal de renovación de la epidermis y los folículos pilosos. Por otra parte, las hormonas tiroideas aceleran el metabolismo en todos los tejidos del cuerpo excepto en la retina, el bazo, los testículos y los pulmones. En presencia de grandes cantidades de T4, la tasa metabólica basal puede aumentar entre un 60 % y un 100 % de lo normal. Esta aceleración del metabolismo determina el aumento de la absorción de glucosa en la luz intestinal estimulando casi todas las fases del metabolismo de los carbohidratos, incluido el aumento de la secreción de insulina, lo que provoca una rápida absorción de glucosa en las células. También promueven el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, por lo que tienen un efecto hiperglucémico. En cuanto lípidos las hormonas tiroideas aumentan su metabolismo reduciendo el almacenamiento de tejido graso, sin embargo, aumenta la concentración de ácidos grasos libres en plasma y acelera significativamente su oxidación en las células. Asimismo, reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos y, entre otras cosas, aumenta los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las células hepáticas. Dado que las vitaminas son componentes de las enzimas y coenzimas metabólicas, el aumento del

metabolismo acelerará la utilización de las vitaminas y aumentará el riesgo de deficiencia de vitaminas.

Las hormonas tiroideas estimulan todo el tracto gastrointestinal, provocando un aumento de la motilidad y la secreción. También apoya el aumento de la actividad metabólica al estimular el apetito y la ingesta de alimentos.

La función cardiovascular está íntimamente relacionada con la función tiroidea. La aceleración del metabolismo aumenta el consumo de oxígeno y la producción de metabolitos finales, lo que resulta en una mayor vasodilatación. El aumento del flujo sanguíneo es especialmente importante en la piel para disipar el calor corporal asociado con el aumento del metabolismo. El volumen sanguíneo, la frecuencia cardíaca y la contractilidad aumentan, y la ventilación aumenta para mantener el suministro de oxígeno a los tejidos corporales (Brandan, Llanos, Rodríguez & Ruiz Diaz, 2010, Santiago Peña, 2019).

Las funciones de las hormonas tiroideas en el organismo son muy amplias y en todas las células tienen participación como se observa en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2. Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas		
Tejido blanco	Efecto	Mecanismo
Corazón	Cronotrópico	Incrementa el número y la afinidad de los receptores β adrenérgicos.
	Inotrópico	Aumenta las respuestas a las catecolaminas circulantes. Incrementa la proporción de las cadenas pesadas de la miosina (con mayor actividad de ATPasa)
Tejido adiposo	Catabólico	Estimula la lipólisis.
Músculo	Catabólico	Incrementa la degradación de proteínas.
Hueso	Desarrollo	Promueve el crecimiento y desarrollo esqueléticos normales.
Sistema nervioso	Desarrollo	Promueve el desarrollo encefálico normal.
Intestino	Catabólico	Incrementa la velocidad de absorción de los carbohidratos.
Lipoproteína	Catabólico	Estimula la formación de los receptores de las LDL
Otros	Calorífero	Estimula el consumo de oxígeno por los tejidos metabólicamente activos (excepciones: testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo y adenohipófisis). Incrementa la tasa basal.
Adaptado de: Brandan, Llanos, Rodríguez & Ruiz Diaz, 2010.		

1.6 Definición de hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una de las patologías endocrinas más comunes, que puede ser causada por varias razones, pero finalmente conduce a una síntesis insuficiente de hormonas tiroideas. Se caracteriza bioquímicamente por concentraciones séricas elevadas de TSH con niveles normales o disminuidos de T3 y T4 libres con presencia o ausencia de síntomas. (Gutiérrez et al., 2019, Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016, Espitia De La Hoz, 2020, Naharro, 2009).

1.7 Incidencia y prevalencia

Dentro de las disfunciones tiroideas el hipotiroidismo es una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial; siendo de 4 a 10 veces más prevalente en las mujeres, el riesgo de desarrollar hipotiroidismo aumenta de un 7-10% después de los 60 años; sin embargo, existen datos de prevalencia de 8 al 10% en mujeres después de los 40 años y un 12% en mujeres mayores de los 60 años pudiendo alcanzar una prevalencia de hasta el 30%. La asociación que se ha descrito entre el hipotiroidismo y el género femenino son las concentraciones de estrógenos y cambios hormonales durante la perimenopausia. El 95% de los casos de hipotiroidismo es primario y la causa más frecuente posterior a la deficiencia de yodo es la etiología autoinmune denominada Tiroiditis de Hashimoto (TH). En México la prevalencia global reportada oscila entre el 3.8-4.6% de la población, siendo también más frecuente en el sexo femenino con una incidencia de 3.5 por cada 1000 y de 0.6 por cada 1000 hombres lo cual se traduce en una de las principales causas de consulta médica en el primer nivel de atención (Belén et al., 2015; Social, 2016 y Tamez et al., 2018).

1.8 Factores de riesgo

Se ha visto que los factores asociados para desarrollar hipotiroidismo son:

- Vivir en zonas con poca ingesta de yodo.
- Puerperio
- Ser mujer y tener una edad mayor o igual a los 60 años.
- Tener un exceso de peso corporal (Índice de Masa Corporal >30.1) con mayor predominancia de masa grasa.

- Antecedentes familiares de enfermedad hipotiroidea o de enfermedades autoinmunes.
- Padecimiento de bocio o desarrollo de anticuerpos antitiroideos.
- Historial de infertilidad, de aborto o parto prematuro.
- Antecedente de radiación en cabeza y cuello.
- Tener antecedentes de cirugía de tiroides o de cuello.
- Haber sido tratadas con amiodarona, litio o interferón.
- Tener otras enfermedades agregadas como diabetes, insuficiencia suprarrenal crónica, anemia perniciosa, enfermedad celiaca, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, vitíligo, síndrome de Down o de Prader Will (Arroyo et al., 2009, Chaker, Bianco, Jonklaas, & Peeters, 2017 y Abalovich, y otros, 2016).

1.9 Etiología

El hipotiroidismo puede ser causado por un defecto tiroideo primario, que representa el 99% del hipotiroidismo, o por un defecto en el control regulador del eje hipotálamo-hipofisario (hipotiroidismo secundario o central). La causa más común de hipotiroidismo en la población mundial es la deficiencia de yodo. En personas con deficiencia de yodo puede ocasionar bocio, nódulos tiroideos, e hipotiroidismo. El problema más grave en la deficiencia de yodo es el cretinismo (desarrollo físico y mental en la etapa de embrión y durante la niñez).

Por otro lado, en zonas geográficas con ingesta suficiente de yodo, la causa más común es la tiroiditis de Hashimoto principalmente en las mujeres 10,8% comparado con los hombres (4,1%). En esta afección se verá en aumento de anticuerpos anti-peroxidasa y anticuerpos antitiroglobulina teniendo como causantes los factores genéticos (variantes de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea) y ambientales (el ser consumidor activo de alcohol y del tabaco, así como tener deficiencias de vitamina D y de Selenio); puede presentarse con bocio (tiroiditis de Hashimoto clásica) o sin agrandamiento de la glándula (tiroiditis atrófica crónica), y su frecuencia aumenta con la edad y es más común en personas con otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Addison, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, entre otras (Sastre et al., 2018 y Mana & Rizzo, 2019).

Frecuentemente los pacientes con tiroiditis crónica mantienen una función tiroidea normal. En pacientes con hipotiroidismo subclínico, existe una frecuencia muy alta de anti-TPO lo cual puede ayudar a predecir la progresión del hipotiroidismo subclínico al hipotiroidismo manifiesto.

Tomando en cuenta otras causas comunes de hipotiroidismo primario incluyen la cirugía de tiroides para el hipotiroidismo secundario a patología de nódulo benigno o maligno, la terapia con yodo radiactivo para el hipertiroidismo o la radiación utilizada para tratar lesiones malignas de la cabeza, el cuello y las glándulas mamarias causadas por la terapia de exposición. En el caso del uso de fármacos ricos en yodo, litio, citocinas, inhibidores de la tirosina cinasa como la amiodarona, aminoglutetimida, sulfonamidas, entre otros pueden producir hipotiroidismo, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune por medio del efecto conocido como Wolff Chaikoff, el cual consiste en una reducción en la producción de hormonas tiroideas a través de la sobrecarga de yodo (Sastre et al., 2018; Mana & Rizzo, 2019; Chaker, Bianco, Jonklaas, & Peeters, 2017).

1.10 Tipos de hipotiroidismo

El hipotiroidismo se puede clasificar en tres categorías de acuerdo con su etiología como se observa en el **Cuadro 3**.

Cuadro 3. Clasificación de hipotiroidismo de acuerdo con la etiología.

Hipotiroidismo primario	Tiroiditis autoinmunitaria, ablación tiroidea y fármacos.
Hipotiroidismo central	Trastornos inflamatorios, infiltrativos, necrosis, radioterapia o cirugía de hipófisis e hipotálamo.
Hipotiroidismo periférico	Mutaciones génicas que reducen la respuesta tisular a hormonas tiroideas o por su consumo, por aumento de MDY3 en neoplasias.

Tomado de: (Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016)

También se puede clasificar según sea el nivel estructural en el que se encuentre la alteración que ocasiona esta patología.

- I. Hipotiroidismo primario: ocasionado por una alteración en la tiroides principalmente por una deficiencia de la hormona TSH.
- II. Hipotiroidismo secundario: originado por un altercado a nivel de hipófisis dada por una pobre estimulación de la hormona TRH.
- III. Hipotiroidismo terciario: causado por una disfunción del hipotálamo, secundario a un alto nivel de hormonas tiroideas circundantes, principalmente el nivel T4. (Chaker, Bianco, Jonklaas, & Peeters, 2017); (Kasper, y otros, 2016) **(Figura 10)**.

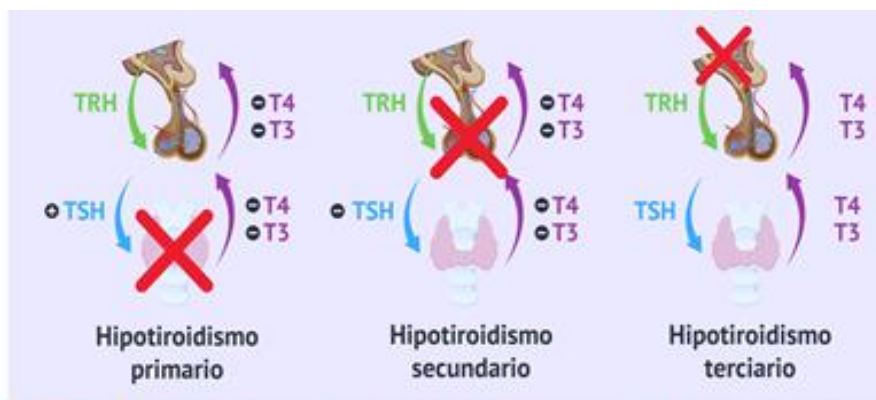


Figura 10: Tipos de hipotiroidismo según su alteración a nivel estructural. Fuente: <https://www.reproduccionasistida.org/wp-content//hipotiroidismo-tipos.png>.

En el presente proyecto los pacientes han sido diagnosticados con hipotiroidismo primario y por lo tanto nos enfocaremos en este tema.

1.10.1 Hipotiroidismo primario

Si el hipotiroidismo es causado por daño a la glándula tiroides, se llama hipotiroidismo primario. Es la forma más común de hipotiroidismo y tiene dos formas:

La primera es el hipotiroidismo subclínico que se caracteriza por niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima del límite superior de lo normal en presencia de concentraciones normales de tiroxina libre (T_4L) y triyodotironina libre (T_3L) (siempre que la función tiroidea previa haya sido estable durante varias semanas y el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo se encuentre intacto y sin comorbilidades agregadas).

La segunda forma es cuando la TSH esta aumentada pero las hormonas tiroideas disminuyen (T_4L y T_3L). La prevalencia en adultos hispanos es del 4.2% en hipotiroidismo tratado, 4.6% subclínico y solo el 0.3% manifiesto no tratado (Chaker, Bianco, Jonklaas, & Peeters, 2017). En el **Cuadro 4** se pueden observar otra clasificación de hipotiroidismo primario de acuerdo con su etiología.

Cuadro 4. Causas de hipotiroidismo primario	
1. Por destrucción de la glándula tiroides	
a.	Autoinmune, forma atrófica.
b.	Ablativa: quirúrgica total o parcial, por yodo radioactivo (hipertiroidismo o carcinoma diferenciado de tiroides) y por radiación externa (linfomas y carcinomas de cabeza y cuello).
c.	Idiopático primario
d.	Cretinismo atireótico esporádico (displásico y aplásico)
e.	Por infiltración maligna (carcinomas primarios de tiroides, linfomas tiroideos y enfermedad metastásica).
f.	Por infiltración benigna (Tiroiditis crónica fibrosa, amiloidosis, esclerodermia, hemocromatosis, sarcoidosis).
2. Por defectos en la biosíntesis de las hormonas tiroideas, bociógeno o compensatorio.	
a.	Autoinmune, formas bociógenas.
b.	Por deficiencia y por exceso de yodo (endémico o iatrogénico, incluyendo el uso de amiodarona).
c.	Por uso de tionamidas (propiltiouracilo y metimazol).
d.	Por exposición a antitiroideos no farmacológicas (ácido para-amino-salicílico, fenilbutazona, resorcinol, plantas crucíferas y la casava).
e.	Por defectos enzimáticos o dishormonogénesis (Tipo 1: defecto de atrapamiento de yodo, tipo 2: defecto en la organificación del yodo y comprende 5 subtipos, tipo 3: defecto de acoplamiento, tipo 4: defectos en la síntesis, secreción y glucosilación de la tiroglobulina y tipo 5: defecto de la dehalogenasa).
3. Por bloqueos en la secreción de hormonas tiroideas	
a.	Uso de glucocorticoesteroides.
b.	Uso de carbonato de litio.
4. Hipotiroidismos transitorios	
a.	Durante los primeros seis meses de terapia con yodo radioactivo o postcirugía de una tirotoxicosis hipertiroidea causada por enfermedad de Graves)
c.	Tiroiditis agudas o supurativas (raras).
d.	Tiroiditis transitorias: Subaguda o dolorosa (Granulomatosa de Quervain en su tercera fase), silenciosa o linfocítica no dolorosa en su tercera fase, espontánea y postparto de la tiroiditis linfocítica.
e.	Ocasionalmente las tiroiditis autoinmunes- Tiroiditis de Hashimoto.
f.	Post suspensión de hormonas tiroideas en individuos eutiroideos.
g.	Por terapia con tionamidas, con hormona del crecimiento y con análogos de somatostatina.
Tomado de: (Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).	

1.11 Diagnóstico

El hipotiroidismo es fácil de diagnosticar en adultos, pero las personas asintomáticas pueden permanecer asintomáticas durante años e incluso pueden confundirse con otras afecciones. En formas pequeñas y progresivas, el diagnóstico es muy difícil de determinar, por lo que la enfermedad pasa desapercibida. En el caso de hipotiroidismo latente asintomático, el diagnóstico se puede realizar con pruebas de laboratorio (Paredes, Rusero y Tenorio, 2021).

El diagnóstico de hipotiroidismo se basa en las mediciones de hormona tiroidea y TSH. No se recomiendan escalas clínicas u otras pruebas de respuesta como reflejos tendinosos lentos, tasa metabólica basal disminuida o colesterol o CPK elevados. La medición de TSH es la primera prueba de detección en la investigación de la disfunción tiroidea y debe medirse mediante pruebas ultrasensibles de tercera generación. En el hipotiroidismo primario, los niveles de TSH pueden exceder el límite superior de la población normal. Aunque el límite superior de TSH sérica es controvertido, la mayoría de los estudios poblacionales lo han fijado en 0.45-4,5 $\mu\text{U}/\text{ml}^2$. Al interpretar los valores de TSH, se debe tener en cuenta que estos valores aumentan con la edad y disminuyen en pacientes hospitalizados y en estado crítico. Por lo tanto, no se recomienda la medición de TSH en pacientes hospitalizados a menos que exista una fuerte sospecha de enfermedad tiroidea (Sastre et al., 2018).

1.11.1 Cuadro clínico

La presentación clínica de esta afección suelen ser síntomas principales o característicos como debilidad, letargia, intolerancia al frío, alteraciones en la memoria, alopecia, aumento de peso, calambres musculares, voz grave, estreñimiento, cabello seco, piel seca y signos clínicos como xerostomía, lenguaje lento, edema palpebral, lengua gruesa, edema facial, piel pálida, edema periférico (inespecíficos). Otros síntomas asociados con el hipotiroidismo muy severo, como el síndrome del túnel carpiano, la apnea del sueño, la hiperplasia pituitaria con hiperprolactinemia con o sin galactorrea, y la hiponatremia pueden estar presentes en el hipotiroidismo severo o el coma mixedematoso ocurre varias semanas antes del inicio (Sastre et al., 2018, Paredes, Rusero y Tenorio, 2021).

El metabolismo basal tiende a disminuir, ocasionando una termogénesis reducida, ocasionando la intolerancia al frío, así como una retención de agua, sal y acúmulos de grasa, esto a su vez, puede desencadenar en un hipercolesterolemia por aumento del colesterol total y de la lipoproteína de baja densidad (LDL), así como una hipertrigliceridemia por una disminución de la actividad de lipoproteína lipasa. La fisiopatología del hipotiroidismo también puede afectar a la propiedad contráctil del corazón ocasionando bradicardias, hipertensión diastólica, reducción del gasto cardiaco e incluso derrame pericárdico.

En la piel se puede observar edema, causado por la acumulación excesiva de los glucosaminoglicanos, principalmente el ácido hialurónico, lo que origina la retención de sodio y agua (Biondi & Cooper, 2019; Vélez, Rojas, Borrero, & Restrepo, 2012; Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016). En el **Cuadro 5** describen los síntomas por aparatos y sistemas.

Cuadro 5. Manifestaciones clínicas y valores bioquímicos en hipotiroidismo primario por aparatos y sistemas.

Sistema nervioso	Lentitud de pensamiento, olvidos, depresión, parestesias, ataxia, hipoacusia y reflejos osteotendinosos lentos.
Sistema cardiovascular	Bradicardia. Hipertensión diastólica, bajo gasto cardiaco, derrame pericárdico, bajo voltaje en ECG y ondas T aplanadas.
Sistema respiratorio	Hipoxia, hipercapnia y derrame pleural.
Sistema digestivo	Estreñimiento, aclorhidria, ascitis.
Sistema renal	Hiponatremia, flujo sanguíneo renal y filtración glomerular bajos, creatinina normal o ligeramente elevada.
Aparato locomotor	Artralgias, derrames articulares, calambres musculares, rigidez muscular, CPK elevada.
Hematopoyesis	Anemia normocítica normocrómica, anemia megaloblástica.
Aparato reproductor	Anormalidades menstruales, amenorrea, galactorrea, infertilidad, prolactina elevada.
Metabolismo	Hipotermia, intolerancia al frío, hipercolesterolemia, aumento de C-LDL y TG, aumento de peso.
Piel y anexos	Piel pálida, seca, fría, escamosa. Edema de cara y ojos. Palmas carotenémicas. Pelo quebradizo y sin brillo. Vello corporal escaso.

Tomado de: (Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

1.11.2 Pruebas Bioquímicas

Dado que el cuadro clínico es inespecífico, el diagnóstico se debe complementar con pruebas bioquímicas principalmente con la medición de TSH sérica, para el presente trabajo se tomarán como valores de referencia de 0.45 a 4.5 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, la cual se va a

encontrar con una elevación significativa acorde a los parámetros normales, además se debe realizar la medición las hormonas tiroideas, preferentemente la T4 total o su estimado con la T4 libre, que para fines del presente trabajo, se tomaran valores de referencia de entre 0.9 a 1.9 ng/dL, la cual al tener un valor disminuido dentro de los parámetros normales se puede diagnosticar como hipotiroidismo evidente, mientras que al estar dentro de los valores de referencia, se podrá considerar como un hipotiroidismo subclínico.

Se puede inferir que el diagnóstico bioquímico suele ser sencillo, pero existen complicaciones que pueden hacer que se vuelva una situación complicada de ver; en primer lugar, se ha demostrado que los valores normales de TSH llegan a tener elevaciones fisiológicas normales según aumente la edad, es por esto que el diagnóstico en personas mayores de 70 años, no solo se debe basar en pruebas bioquímicas, además se debe valorar los antecedentes familiares de disfunción tiroidea, antecedentes de enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1 (DT1), la presencia de bocio y/o evidencia de autoinmunidad tiroidea, así como episodios de demencia o depresión.

Por otro lado, otros estudios bioquímicos engloban a los anticuerpos antiperoxidasa microsomal tiroidea (TPO-ac) y los anticuerpos antitiroglobulina (Tg-Ac), de estos, los primeros permiten realizar una diferencia más específica de entre los hipotiroidismos autoinmunes de los no autoinmunes, mientras que los segundos, permiten hacer una diferencia entre los valores positivos según sea la edad del paciente a estudiar.

Dentro de otros estudios paraclínicos, se puede indicar el uso de la ecografía tiroidea, la cual permite evaluar el tamaño de la glándula, la ecogenicidad, los contornos y la homogeneidad de esta.

Por último, se tiene la opción de realizar una citología de tiroides por aspiración de biopsia con aguja fina, esto con el objetivo de determinar la etiología de los tipos de hipotiroidismo con bocio (Biondi & Cooper, 2019; Vélez, Rojas, Borrero, & Restrepo, 2012; Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

1.12 Cribado de enfermedad tiroidea

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda que el cribado se debe realizar ante pacientes mayores de 35 años y dar un seguimiento cada 5 años que cumplan con factores de riesgo familiar y personal y/o alteraciones bioquímicas sugestivas de esta enfermedad.

El pilar fundamental para el cribado de enfermedad tiroidea es el análisis de la TSH, siendo que un resultado normal descartaría alguna afección tiroidea (Pérez Unanua, Mateo Pascual, Muñoz González, Ruiz Begué, & Ortega Inclán, 2008).

1.13 Tratamiento

Los tratamientos alternativos para el hipotiroidismo comenzaron en 1891, cuando a un paciente con hipotiroidismo severo se le administró una inyección subcutánea de extracto de tiroides de oveja. Entre 1914 y 1960 se utilizaron preparados secos de tiroides de origen animal. En 1958 se sintetizó por primera vez la sal sódica de levotiroxina (L-T4), que se convirtió en la base del tratamiento actual (Lucas et al., 2018).

Están disponibles formulaciones de levotiroxina genéricas y de marca. Una variedad de tabletas de marca y genéricas están disponibles en el mercado con cantidades variables de ingrediente activo (25 a 200 µg/tableta) para facilitar el ajuste de la dosis. Hay varios factores a considerar al hacer cambios en su tratamiento. Para iniciar tratamiento con levotiroxina exógena se debe evidenciar hipotiroidismo primario clínico o manifiesto en pacientes que tienen una clínica sugestiva a hipotiroidismo más la confirmación bioquímica; puesto que está en discusión el tratamiento en pacientes con hipotiroidismo subclínico. La dosis diaria que se recomienda es de 1.5 – 1.8 µg por kilogramo de peso corporal, pero se debe tomar en cuenta la edad, peso y estado cardiaco de los pacientes.

La valoración del tratamiento se debe realizar de 4 a 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento, aunque la mejoría clínica suele evidenciarse desde las dos a tres semanas posteriores al tratamiento; seguido a esto, se debe valorar a los 6 meses y, por último, se puede dar un seguimiento anual de la enfermedad, esto conforme a la evolución sintomatológica y bioquímica de cada paciente. (Chaker, Bianco, Jonklaas, & Peeters, 2017)

La administración de levotiroxina está indicada principalmente en ayuno, esto en base a múltiples estudios que han demostrado que, al ingerir alimentos, el pH gástrico adecuado

para la disolución del comprimido aumenta, disminuyendo el pico de absorción que ocurre dentro de los primeros 90 minutos posteriores a su ingesta y al mismo tiempo, prolongando el tiempo para alcanzar la máxima concentración que en condiciones óptimas es de aproximadamente 2 horas. Las recomendaciones de la ATA según la evidencia científica disponible son: administración de Levotiroxina 60 minutos previos a la ingesta de cualquier alimento o en segundo caso, se debe administrar antes de acostarse. Las metas establecidas en el tratamiento son la normalización de los niveles de TSH y la resolución de las molestias sintomatológicas.

Los efectos secundarios de la levotiroxina son raros, pero en caso de sobredosificación puede presentarse un hipertiroidismo iatrogénico o disminución de la densidad ósea (mujeres menopáusicas) y las contraindicaciones son hipersensibilidad al principio activo, pacientes con insuficiencia suprarrenal y antecedentes a infarto agudo al miocardio (Mana & Rizzo, 2019, Lucas et al., 2018).

1.14 Mortalidad y morbilidad

En la actualidad se tiene un registro de una mortalidad de entre el 20 y 25% debido al coma mixedematoso que se suele desarrollar una complicación principal (Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

1.15 Pronóstico

El pronóstico es bueno para la vida y la función, lo único que se necesita es tener un adecuado apego al tratamiento, sin embargo, va a estar relacionado con las comorbilidades y factores de riesgo que tenga agregado cada paciente, si existió un diagnóstico oportuno y el apego al tratamiento (Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

El hipotiroidismo primario subclínico se ha asociado con problemas de salud como depresión, incluso resistente a antidepresivos, deterioro de la memoria, ansiedad y puede progresar a hipotiroidismo primario clínico o manifiesto con un riesgo de hasta el 33-55%, dependiendo de los valores de TSH y la presencia de anticuerpos antitiroideos. Varios estudios han observado niveles de colesterol total significativamente más altos en pacientes hipotiroideos en comparación con los eutiroideos y un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio en mujeres con hipotiroidismo subclínico (Instituto

Mexicano del Seguro Social, 2016, Rubio et al., 2015; Dorantes Cuéllar, Martínez Sibaja, & Ulloa Aguirre, 2016).

1.16 Hipotiroidismo y riesgo cardiovascular

Se ha evidenciado que las hormonas tiroideas cuentan con un gran número de efectos en el sistema cardiovascular ocasionando múltiples alteraciones en la función cardíaca como se pueden observar en el **Cuadro 6**.

Cuadro 6. Manifestaciones cardiovasculares del hipotiroidismo	
Bradicardia	Hipercolesterolemia
Hipertensión arterial diastólica	Aterosclerosis acelerada
Presión de pulso disminuida	Enfermedad coronaria
Aumento de la resistencia vascular sistémica	Fatiga
Disminución de la contractilidad	Prolongación del intervalo QT
Insuficiencia cardíaca congestiva	Derrame pericárdico
Tomado de: Soto J. & Verbeke S., 2015.	

Las hormonas tiroideas también regulan transcripcionalmente los genes relacionados con los marcapasos, así como el sistema betaadrenérgico en los cardiomiocitos. Como resultado de estos mecanismos, la frecuencia cardíaca aumenta en presencia de hormonas tiroideas y disminuye en el hipotiroidismo. Por lo tanto, en el estado hipotiroideo pueden ocurrir bradicardia sinusal, aumento de la presión arterial diastólica, disminución de la presión del pulso o presión diferencial debido al aumento de la resistencia vascular sistémica, fatiga, intolerancia al frío y disminución de los niveles de renina. Esto da como resultado hipertensión diastólica, que suele ser sensible al sodio (**Figura 11**).

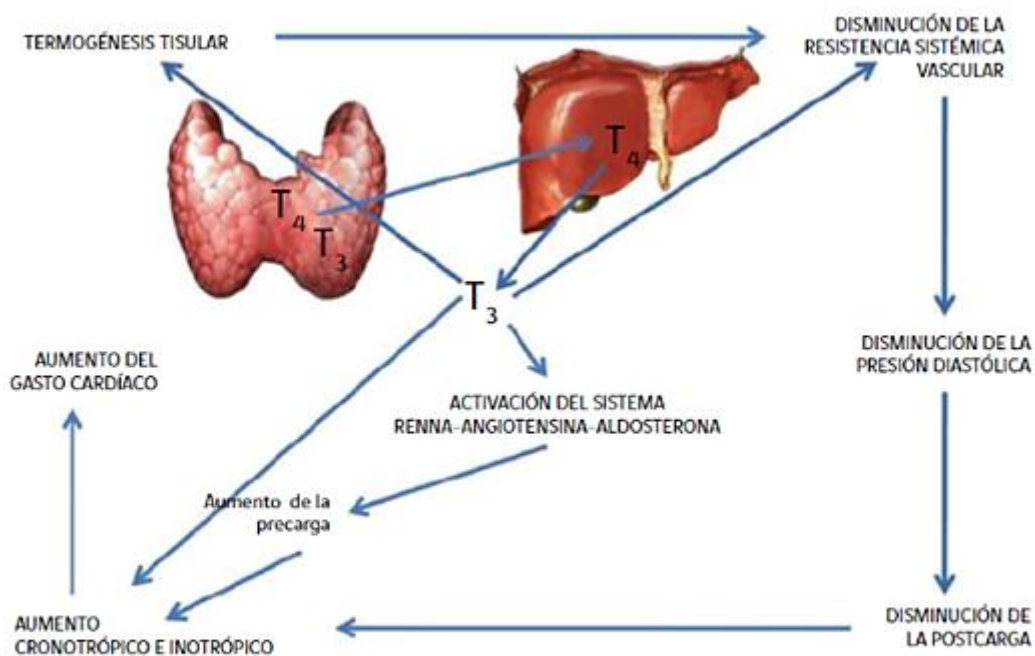


Figura 11: Esquema del metabolismo de la hormona tiroidea y de los efectos de triyodotironina sobre el corazón y los vasos sanguíneos.

Por otra parte, el hipotiroidismo se ha asociado con la reducción del gasto cardíaco debido a la disminución de la relajación del músculo liso vascular y la escasa disponibilidad del óxido nítrico endotelial. Tiene un efecto en cascada de aumento de la rigidez arterial, lo que resulta en un aumento de la resistencia vascular sistémica. A nivel molecular, estos cambios están asociados con una disminución de la expresión de Ca²⁺-ATPasa del retículo sarcoplásmico y una superior expresión de fosfolambanos que suprimen la ATPasa.

Las hormonas tiroideas afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y alteran la función endotelial mediada por el receptor de hormonas tiroideas (THR)- α 1 y THR- β . La activada de THR- α 1 eleva el flujo sanguíneo coronario, disminuye la resistencia coronaria en un modelo de ratón y aumenta la producción de óxido nítrico en las células endoteliales y las células del músculo liso vascular. La activación de THR- β por la hormona tiroidea induce la angiogénesis al iniciar la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno. Asimismo, existe una disminución de la expresión de los receptores hepáticos de LDL y una disminución de la actividad de la colesterol alfa-monooxigenasa, que degrada el colesterol, lo que da como resultado una disminución de la eliminación de LDL y como consecuencia produce la elevación del colesterol total,

colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y apolipoproteína B. Los niveles de proteína C reactiva y homocisteína también suelen elevarse.

El hipotiroidismo severo también puede causar derrame pericárdico, aunque el mecanismo no está claro, se ha sugerido que existe una mayor permeabilidad capilar en el espacio pericárdico y una disminución del drenaje linfático. A continuación, se muestra en el **Cuadro 7** los diferentes mecanismos moleculares secundarios al hipotiroidismo directamente en el sistema cardiovascular.

Cuadro 7. Impacto hemodinámico y mecanismos moleculares secundarios al efecto del hipotiroidismo en el sistema cardiovascular.

Efecto hemodinámico	Mecanismo molecular
↓ del gasto cardiaco	Por Disfunción endotelial
↑ en la resistencia vascular periférica	↓ en la producción del óxido nítrico
↓ de la distensibilidad arterial	↓ de la relajación del musculo liso vascular
Presión de pulso estrecha	↓ en la contractibilidad cardiaca
Aterosclerosis	↓ de la relajación del musculo liso vascular
↑ en la presión diastólica	
↑ en el riesgo de la enfermedad coronaria arterial	

Tomado de: Udovcicm et., 2017.

1.17 Riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es causada principalmente por la aterosclerosis y es la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. El proceso patológico de esta enfermedad es el engrosamiento de la pared arterial debido a la formación de placas ateroscleróticas; aunque las placas ateroscleróticas suelen progresar, a menudo se complican con trombosis y provocan una oclusión súbita de la luz del vaso. Dependiendo de la localización, esta oclusión puede derivar en un síndrome coronario agudo (SCA) o un accidente cerebrovascular (ACV), lo que lleva a la muerte súbita o graves consecuencias para el paciente. Durante muchos años, los factores de riesgo cardiovascular se han utilizado para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general, complementados con otros datos como la fracción de eyección; la incidencia de eventos isquémicos agudos inesperados sigue siendo alta en individuos con aterosclerosis conocida, así como en individuos sanos con enfermedad subclínicamente avanzada.

Por otro lado, existen diversos marcadores de riesgo vascular que están de investigación ya que pueden ser un conjunto de herramientas que podrían permitir reclasificar a los pacientes con riesgo cardiovascular intermedio que han sido categorizados por medio de escalas de riesgo cardiovascular que solo contemplan como base a la aterosclerosis (Framingham, SCORE, REGICOR, entre otras) (**Cuadro 8**), pero no acaban por explicar completamente la aparición de las enfermedades. El cribado de estos pacientes supondría un control más estricto de los factores de riesgo identificados, por lo que cabría esperar una reducción de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, que sigue siendo la causa más frecuente de muerte en los países desarrollados (Carbayo Herencia, 2011).

Cuadro 8. Criterios de escalas de riesgo cardiovascular									
Escala	Edad	Sexo	Tabaquismo	TA (PD/PS)	Diabetes	CT	C-HDL	TG	LDL (Solo medición directa)
Framingham	X	X	X	PD/PS	X	X	X	X	X
RCV a 10 años en personas de 20 -79 años. Pacientes con ECV establecida y Diabetes presentan un riesgo alto independientemente de otros factores de riesgo. Alto: ≥10% Moderado: 5-9% Bajo: <5%									
SCORE	X		X	PS		X			
RCV a 10 años en personas de 40-65años: Personas sin EVC establecida o en relación con otras comorbilidades (DT1/DT2, ERC o hipercolesterolemia familiar). Muy alto: ≥10% Alto:5-9% Moderado: 3-4% Bajo: <3%									
REGICOR	X	X	X	PD/PS	X	X	X		
Alto: >20 % Moderado: 10-20% Bajo: <10%									
Elaborado a partir de: Carbayo Herencia, 2011 y http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc .									

1.18 Ateroesclerosis y disfunción endotelial

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio y crónico que comienza en la infancia y se desarrolla a lo largo de los años, normalmente es asintomático la mayor parte del tiempo y se caracteriza por retención de lípidos, oxidación y modificaciones en forma de estrías grasas en la pared arterial, que luego se transforman en placas fibrosas que engrosan la pared arterial afectada, reduciendo crónicamente su diámetro interno o luz, aunque si estas placas se rompen, puede provocar trombosis y oclusión aguda parcial o completa de la arteria afectada. No obstante, si la concentración de colesterol LDL en el suero es significativa y persistentemente elevada, intenta penetrar la pared arterial, se deposita y acumula entre las células, libera radicales libres de oxígeno, provoca la oxidación de LDL y libera partículas proinflamatorias; El engrosamiento arterial natural promueve la iniciación de estos cambios en las ramas y las células endoteliales comienzan a liberar moléculas de adhesión y las células del músculo liso atraen monocitos, linfocitos, mastocitos y neutrófilos a la pared arterial y secretan proteoglicanos, colágeno y elastina. Las fibras penetran la matriz monocítica en el vaso sanguíneo y estas células se convierte en macrófagos, los cuales fagocitan lípidos y células espumosas que se acumulan en la pared arterial, todo lo cual conduce a una cascada inflamatoria de transformación temprana del fibroadenoma, que se desarrolla entre los 10 y 30 años.

La proliferación de macrófagos se traduce como una progresión de la lesión y al mismo tiempo, amplifica la respuesta inflamatoria al estimular otras células inflamatorias y endoteliales, que promueven la liberación de proteoglicanos y la muerte celular, formando agregados lipídicos con centros necróticos y tejido fibrótico en la periferia, pero debajo del endotelio, llamando a la lesión más grande placa fibrosa que persiste durante toda la vida.

Las causas de la disfunción endotelial incluyen factores de riesgo cardiovascular y factores hemodinámicos, y el daño endotelial propiamente se encuentra frecuentemente donde el flujo sanguíneo es más turbulento. Por esto es importante la relación que existe directamente con los lípidos dado que a mayor concentración en el plasma provoca acumulación en el espacio subendotelial, donde, tras diversas modificaciones, estimulan la expresión de moléculas de adhesión e inician el proceso inflamatorio.

Por otra parte, existen otros estudios de laboratorio que nos ayudan a conocer si existe un estado de inflamación agudo en los pacientes y uno de los más usados por su precio y fácil acceso es la Proteína C Reactiva de la cual se darán más detalles a continuación.

1.19 Biomarcadores

Los biomarcadores son parámetros biológicos que brindan información sobre el estado normal o patológico de un individuo o población y se utilizan para comprender aspectos de diversas enfermedades, tales como: tratamiento, prevención, diagnóstico y progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento, fármaco toxicológico experimental o plaguicida, epidemiología, así como evaluación y medición de riesgos ambientales.

Los rápidos avances en tecnología, validación y clarificación de procesos y procedimientos en biología molecular, química analítica y bioinformática han aumentado el uso de biomarcadores moleculares en estudios clínicos, toxicológicos y epidemiológicos, proporcionando un enfoque sólido e integral para la evaluación de riesgos y crear herramientas dinámicas en entornos de trabajo, salud personal y pública.

Para valorar el deterioro de la salud suele usarse estos biomarcadores obteniendo como resultado la probabilidad de efectos adversos ante la exposición a ciertos factores de riesgo.

El término "biomarcador" se usa para medir la interacción entre un sistema biológico y un agente químico, físico o biológico que se evalúa como una respuesta funcional o fisiológica, ocurre a nivel celular o molecular y está asociado con la probabilidad de desarrollar una enfermedad y para ser validos deben tener ciertas características (**Cuadro 9**).

Cuadro 9. Características de un biomarcador	
Específico	Para una enfermedad en particular
Sensible	Fácilmente cuantificable
Predictivo	Relevante para la progresión de la enfermedad y/o el tratamiento.
Sólido	Rápido, simple y con análisis económicos.
Estable	Iguals concentraciones a cualquier hora del día

No invasivo	Fácil obtención de muestras (sangre, orina, etcétera).
Relevancia preclínica y clínica	Valido en modelos animales/ celulares y humanos.
Tomado de: (Martin et al., 2009).	

1.20 Moléculas de adhesión celular como biomarcador de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular

Las moléculas de adhesión celular son glicoproteínas de membranas situadas en la superficie celular, estas cuentan con una fracción extracelular, lo que permite la interacción con el ligando, una parte transmembranal y una porción citoplasmática, logrando que la molécula coadyube en la señalización al interior de la célula, generando cuantiosos procesos celulares como la expresión génica, cambios fenotípicos de inducción o sobreexpresión de ciertas moléculas transmembranales y por ende, favorezcan cambios en el estado de activación de la célula. Estas moléculas necesitan la preactivación de la misma célula para ejecutar sus funciones, para así elevar la afinidad del receptor por sus ligandos, dando simultáneamente señales coactivadoras al interior de la célula (Macías Abraham, 2006); (Reyes Valdez, 2019).

1.20.1 Funciones

Tienen un papel relevante en la interacción del medio intracelular y el medio extracelular, además, participan juegan un papel en la estructura y función celular y actúan en procesos como la embriogénesis, la morfogénesis, la organogénesis, así como en la cicatrización de heridas, en la respuesta inflamatoria y en la respuesta inmune celular, ayudando en la migración y activación leucocitaria, actualmente, se ha descrito que las moléculas de adhesión celular suelen actuar como sustrato para ciertas proteasas, las cuales elaboran fragmentos difusibles capaces de señalizarse sin importar al tipo de molécula de adhesión al que pertenezcan (Macías Abraham, 2006).

1.20.2 Papel de las moléculas de adhesión celular en la respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria se lleva a cabo mediante procesos inmunitarios humorales y celulares, se inicia a partir de un estímulo localizado, causando una respuesta vascular,

iniciando el proceso de vasodilatación, acrecentando el volumen sanguíneo y la permeabilidad vascular ocasionando edema, secundariamente, se activarán ciertos mediadores vasoactivos endoteliales, tales como ICAM-1, con la función de aglomerar células inflamatorias capaces de adherirse a los leucocitos y permitir que estos pasen al tejido dañado, provocando la destrucción del antígeno o dando pie al daño tisular.

Para que estos procesos se lleven a cabo, se debe desencadenar la cascada leucocitaria, la cual se describe a continuación:

A. Captura del leucocito y rodamiento:

Los leucocitos adyacentes a la zona de señalización generaran interacciones con la pared vascular para acoplarse a esta, siendo mediados por selectinas.

B. Adhesión firme:

Para que este paso se lleve a cabo, requiere la activación de las integrinas (LFA-1 y VLA-4) leucocitarias, las cuales tienen una alta afinidad por los ligandos ICAM-1 y VCAM-1 los cuales van a estar expresados en la superficie del endotelio vascular.

C. Migración

Ya establecida la conexión del endotelio con el leucocito, este va a avanzar mediante la acción de las integrinas y sus ligandos.

D. Diapédesis

El leucocito viaja a través de las células endoteliales atravesando del torrente sanguíneo a la lámina.

Este proceso se puede observar con mayor claridad en la **Figura 13**.

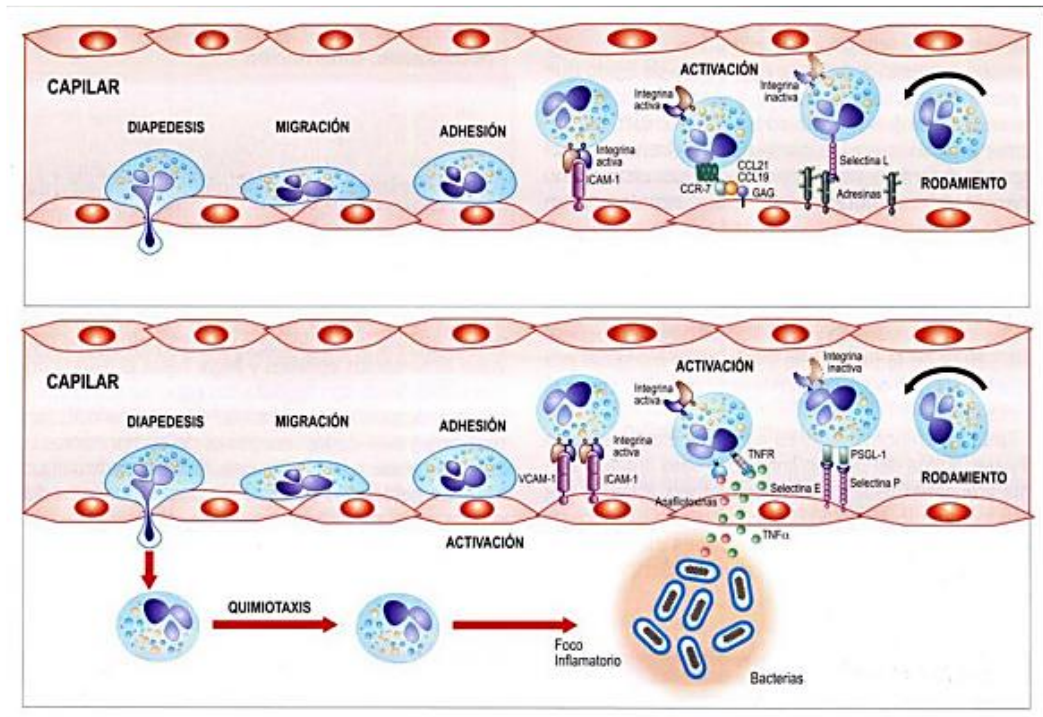


Figura 12: Función de las moléculas de adhesión entre la cascada de adhesión celular
Tomado de: (González et al., 2010).

1.20.3 Clasificación de las moléculas de adhesión

En la actualidad se ha establecido un registro de 4 familias y superfamilias según sea su homología estructural y se pueden observar en el **Cuadro 10** con base a las funciones que cumplen y sus principales ligandos.

Dependiendo del autor, se pueden considerar 2 familias más, las cuales constan de: receptores del ácido hialurónico o isoformas del CD44 y a los receptores de la proteína *tirosinfosfatasa*. (Sanguineti & Rodríguez, 1999).

Cuadro 10: Clasificación de las moléculas de adhesión	
Super familia de las inmunoglobulinas	Participan en interacciones linfocito/linfocito y con la matriz extracelular. Sus ligandos fundamentales son las integrinas.
Integrinas	Participan en la adhesión y migración de leucocitos. Sus ligandos son moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Selectinas	Esenciales para la unión de leucocitos al endotelio vascular. Sus ligandos son moléculas tipo diriginas.
Cadherinas	Se expresan fundamentalmente en tejidos solidos en relación con fenómenos de morfogénesis. Pueden interactuar con integrinas en el tráfico leucocitario.
Tomado de: http://fiorellassenice.blogspot.com/2014/06/moleculas-de-adhesion-como-su-nombre.html .	

En este estudio se determinará la molécula de adhesión celular-1 (ICAM-1) perteneciente al grupo de la super familia de las inmunoglobulinas.

1.21 La super familia de las inmunoglobulinas.

Las inmunoglobulinas CAM (IgCAM) son glicoproteínas que se caracterizan por tener un dominio extracelular de tipo inmunoglobulina, llamado así por la presencia de 5 o 6 repeticiones de inmunoglobulinas y van a estar conformados por 60 hasta 100 aminoácidos. Tienen facultades de adherencia tanto homotípicas como heterotípicas y se han relacionado principalmente con funciones del sistema inmunitario y nervioso. Su expresión se va a estimular por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 e interferón- γ . En el **Cuadro 11** se pueden apreciar las principales moléculas que integran a la superfamilia de las inmunoglobulinas, así como sus sinónimos y su localización.

Cuadro 11: Principales moléculas de la super familia de las inmunoglobulinas.

IgSF	Sinónimo	Principales Ligandos	Distribución
ICAM-1	CD54	LFA-1 Mac-1 CD43	Células endoteliales, fibroblastos, monocitos, células dendríticas
ICAM-2	CD102	LFA-1	Células endoteliales, linfocitos y monocitos.
ICAM-3	CD50	LFA-1	Leucocitos, linfocitos, neutrófilos y monocitos.
ICAM-4	Gp de LW	LFA-1	Glóbulos rojos.
ICAM-5	Telencefalina	LFA-1	Microglías y leucocitos del telencéfalo.
VCAM-1	CD106 INCAM-110	VLA-4 LPAM-1	Monocitos, células sinoviales cel. endoteliales activadas, cel. dendríticas, macrófagos.
NCAM-1	CD56 D2CAM NKH1	N-CAM heparan sulfato	Neuronas, astrocitos, leucocitos células T activadas células NK.
LFA-2	CD2 T11	LFA-3 CD59	Linfocitos T y B, timocitos
LFA-3	CD58	LFA-2	Leucocitos, eritrocitos, células endoteliales, células epiteliales fibroblastos.
PECAM-1	CD31	PECAM-1 Vitronectina	Monocitos, plaquetas, neutrófilos, células NK, células T inocentes
MADCAM-1		LPAM-1 L-Selectina	Células endoteliales, mucosas, placas de Peyer, células linfoides inmaduras, células mieloides inmadura

IgSF: Super familia de las inmunoglobulinas, ICAM: Molécula de adhesión intracelular, VCAM: Molécula de adhesión vascular, LFA: Antígeno asociado a la función de los linfocitos, PECAM: Células de adhesión de plaquetas/células endoteliales, MADCAM: Molécula de adhesión celular de adresina de la mucosa, NK: Natural Killer.

Tomado de (Sanguineti & Rodríguez, 1999).

1.22 ICAM-1 o CD54

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) es una glicoproteína de membrana de 80 a 114 kD, miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que suele encontrarse en múltiples tejidos, tanto en células no hematopoyéticas (células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos), como en células hematopoyéticas (macrófagos, linfocitos y leucocitos).

La expresión de esta molécula en diferentes líneas celulares puede verse incrementada por la acción de diferentes citocinas. ICAM-1 actúa como un ligando para MAC-1 y el antígeno 1 asociado a la función leucocitaria (LFA-1). También participa en la adhesión de células T y células presentadoras de antígenos.

La adhesión celular mediada por ICAM-1 ocurre como un evento temprano durante la inducción de la inflamación tisular y la respuesta inmune. También se ha descrito una forma soluble de s-ICAM-1, que contiene la mayor parte de la estructura y función de la porción extracelular de la ICAM-1 unida a la célula y se produce por escisión proteolítica de la ICAM-1 unida a la membrana. Aunque su función fisiológica no ha sido claramente definida, su liberación de las células está regulada por los mismos estímulos que aumentan la expresión de ICAM-1. El nivel de esta molécula aumenta durante la inflamación, los procesos infecciosos, el cáncer y la infección por VIH en pacientes adultos.

s-ICAM-1, junto con LFA-1, participa en la formación de sincitios e induce la replicación viral al mediar la adhesión celular. Esta molécula favorece la adhesión celular en las respuestas inmunes e inflamatorias, al mismo tiempo, participa en la adhesión de monocitos, linfocitos y neutrófilos al endotelio activado (Giraudi Desaguadero, 1999) (**Figura 13**).

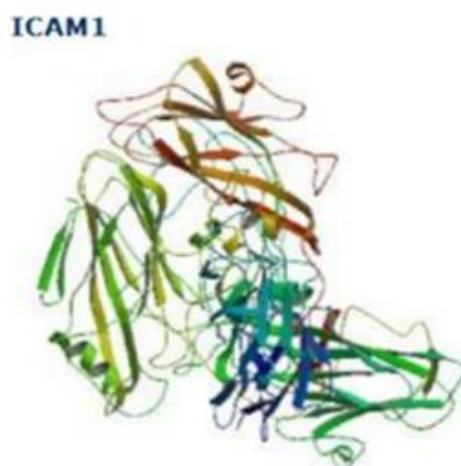


Figura 13: Estructura genética de ICAM1.

La correcta unión del ICAM-1 requiere de calcio para llevarse a cabo y su activación puede generarse por la presencia de interferón gamma (IGF- γ), interleucina 1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y lipopolisacáridos, siendo considerado como un marcador inicial de inflamación. En pacientes con dermatitis atópica, los niveles de ICAM-1 están

elevados y son un parámetro inmunológico importante para monitorear la actividad de la enfermedad. Además, se ha observado un aumento gradual relacionado con la gravedad de la enfermedad. Algunos investigadores han sugerido que la IL-2 soluble, la proteína catiónica de eosinófilos, CD14 e ICAM-149-51 son marcadores de la actividad de la dermatitis atópica. Por otra parte, en el endotelio activado del tracto respiratorio de asmáticos, las moléculas de ICAM-1 son estimuladas por citoquinas como interleucina 3 (IL-3), interleucina 5 (IL-5), y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. (GM-CSF).

Existe una forma de ICAM-1 soluble (sICAM-1), identificado en suero de individuos sanos, con un rango de 100-200 ng/ml, su elevación se ha asociado a inflamación y daño tisular. (Sanguineti & Rodríguez, 1999).

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Se ha demostrado que la afección por hipotiroidismo ha influenciado en el desarrollo de enfermedades cardiacas, aumentando así, el riesgo cardiovascular, debido a que se ha evidenciado la función de las hormonas tiroideas con la fisiología normal del sistema vascular periférico, así como en la función del cardiomiocito mediante la expresión génica secundario a la activación del sarcolema cardíaco ocasionando su función inotrópica y vasodilatadora. Por lo anterior mencionado se ha buscado desarrollar nuevos métodos diagnóstico-preventivos como escalas para la valoración del riesgo cardiovascular a futuro y recientemente la valoración pronóstica por medio de biomarcadores estrechamente relacionados en esta afección.

Estudios como el Smiljic et al, 2017, mencionan que sujetos con condiciones tales como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, obesidad abdominal, hipertensión llegan a presentar niveles elevados de ICAM-1, además de que estas moléculas sugieren que pueden ser un indicador de activación o daños de las células endoteliales. En el **Cuadro 12** se evidencia diferentes estudios que correlacionan los valores séricos de ICAM-1 con el RCV así como un biomarcador de predicción a futuro para desarrollar un evento cardiovascular y relación con otras enfermedades.

Cuadro 12. Estudios reportados y su relación con patologías tiroideas.

AUTOR	ESTUDIO	HALLAZGO
Weetman a. et al., 1988*	Cultivo de células tiroideas humanas obtenidas de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune.	Demostraron la presencia de ICAM-1 en células tiroideas humanas cultivadas <i>in vitro</i>
Attabak M. et al., 2018*	Cultivo de células huvec	Evidenciaron que TSH tiene un receptor específico en las células endoteliales y que regula factores antiinflamatorios (TNF- α e IL-6) así como, la inducción de la angiogénesis (VEGF) y la adhesión de leucocitos (ICAM-1 y E-selectina).
Yong P & Jun K, 1995*	Pacientes con enfermedad de Graves.	Los niveles séricos de sICAM-1 están elevados en pacientes con enfermedad de Graves antes del tratamiento con PTU, pero no se correlacionaron con la concentración sérica de hormona tiroidea y TSH-R-Ab antes y después del tratamiento. No se encontró correlación entre los niveles séricos de sICAM-1 e IL-6 en monocitos de sangre periférica.
Bagnasco et al., 1990*	Tejidos tiroideos tomados de pacientes con tiroiditis de Hashimoto, 30 con enfermedad de Graves, 5 cáncer papilar y 2 con adenoma folicular con un rango de edad de 19-67 años	Positividad para ICAM-1 en células foliculares se observó en tres de cada cuatro pacientes con tiroiditis de Hashimoto.
Zhang et al., 2015*	245 pacientes (171 mujeres y 74 hombres) de 28 a 75 años. Se incluyeron pacientes eutiroideos, con Tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y con cáncer nodular que se sometieron a tiroidectomía.	La expresión de ICAM-1 aumentó significativamente en cáncer papilar de tiroides en comparación con los otros grupos ($P < 0,001$), y también fue notablemente más alta en tiroiditis de Hashimoto ($P < 0,001$).
Jublanc C. et al., 2011*	Niveles séricos de biomarcadores en individuos franceses: 33 hipertiroideos (21 mujeres y 12 hombres), 38 hipotiroideos (30 mujeres y 8 hombres) y 33 sujetos considerados como eutiroideos.	Describieron que la disfunción tiroidea autoinmune se asoció con concentraciones sanguíneas periféricas aumentadas de VCAM-1, ICAM-1 y TIMP-1.

<p>Fukazagua H. et al., 1995*</p>	<p>Concentraciones séricas de ICAM-1 en población japonesa con desordenes tiroideos: 25 sujetos hipertiroideos de entre 13 y 56 años; 15 individuos hipotiroideos con una edad comprendida de 32-74 años, 11 personas eutiroideas con 16 hasta 77 años.</p>	<p>Plantearon que la concentración de ICAM-1 se encuentra elevada en sujetos con enfermedad de graves no tratada.</p>
<p>Espinoza et al., 2014*</p>	<p>Estudio observacional, transversal en 202 adultos de 18-66 años San Diego, Venezuela (42 sanos que se usaron para tener puntos de corte de los parámetros ICAM-1), usando puntos de corte de normalidad de 14,0 ng/mL para ICAM-1.</p>	<p>Niveles aumentados de ICAM-1, y triglicéridos, así como una PAS ligeramente incrementada, con una mayor frecuencia de bajo RCVG. ICAM-1 comienza a alterarse en RCVG moderado. Se clasificó el riesgo cardiovascular de acuerdo a los niveles de ICAM-1: riesgo bajo; <20 ng/ml, riesgo moderado; entre 20.1 a 25 ng/ml y riesgo alto > 25 ng/ml.</p>
<p>Ridker et al., 1998*</p>	<p>Estudio cohorte en 14916 hombres sanos y se midió ICAM-1 en 474 participantes con antecedente de IAM y 474 pacientes controles sanos inscritos en el Physicians' Health Study</p>	<p>Se encontró una asociación significativa entre concentración creciente de sICAM-1 y riesgo de infarto de miocardio futuro (p=0,003). El riesgo de infarto de miocardio se asoció con concentraciones elevadas de sICAM-1 y aumentó con la duración del seguimiento.</p>
<p>Elaborado a partir de las fuentes* PTU; Propiliouracilo, TSH-R-Ab; Enfermedad de Graves con autoanticuerpos contra el receptor de la TSH, PAS; presión arterial sistémica, RCVG; riesgo cardiovascular global.</p>		

CAPÍTULO II

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipotiroidismo es una afección endocrina caracterizada principalmente por una disminución tanto en los niveles de las hormonas tiroideas como en su acción biológica. La presentación bioquímica del hipotiroidismo primario se evidencia con un aumento de la hormona estimulante de la tiroides y con una disminución de la tiroxina libre. El hipotiroidismo primario tiene un alto nivel de incidencia, siendo la segunda enfermedad endocrina más común en todo el mundo y cuenta con una prevalencia que oscila entre el 0.1% al 2% de la población mundial. En México se reporta una prevalencia del 1%, afectando 10 veces más a las mujeres en comparación con los hombres.

En la actualidad se ha reportado que el hipotiroidismo es un factor de riesgo para desarrollar disfunción endotelial debido a la función que tiene la triyodotironina en el endotelio, disminuyendo la Resistencia Vascular Periférica. El hipotiroidismo se ha asociado al riesgo de establecimiento de enfermedades que afecten principalmente el endotelio vascular, tal es el caso de la aterosclerosis e hipertensión arterial como principales comorbilidades.

Se ha descrito que la dislipidemia es un factor detonante de la disfunción cardiovascular y que está relacionado con una mayor expresión de ICAM-1, lo que sugiere ser un biomarcador inicial de aterosclerosis y enfermedad vascular isquémica.

En el presente proyecto tiene como objetivo demostrar la importancia que adquiere la evaluación del sistema endotelial por medio de los niveles séricos de ICAM-1, para así, establecer la búsqueda intencionada de daño vascular con enfoque en la detección temprana de enfermedades cardiovasculares en el primer y segundo nivel de atención de la salud en población mexicana.

Por lo anterior descrito y sumado a que en la actualidad no hay un gran número de estudios que sustenten estos conocimientos, esta investigación adquiere su relevancia ya que permitirá determinar la prevalencia de hipotiroidismo primario en pacientes mayores de edad, además nos permitirá evaluar el grado de riesgo cardiovascular y poder incidir de manera temprana en la evolución de la enfermedad lo que disminuirá las futuras complicaciones y la mortalidad.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar los niveles séricos de ICAM-1/CD54 en pacientes adultos con hipotiroidismo primario con tratamiento farmacológico atendidos en el servicio de endocrinología de la unidad de especialidades médicas.

4.2 Objetivos Específicos

- Seleccionar a los participantes a partir de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario que fueron atendidos de endocrinología de la Unidad de Especialidades Médicas.
- Determinar los niveles ICAM-1/CD54 en suero de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario con tratamiento farmacológico que son atendidos en dicha unidad.
- Comparar los niveles séricos de ICAM-1/CD54 en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario con y sin comorbilidades asociadas.
- Conformar grupos de estudio de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario con tratamiento farmacológicos que estén controlados o no controlados en base a los niveles de TSH.
- Comparar los niveles séricos de ICAM-1/CD54 en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario con tratamiento farmacológicos que estén controlados o no controlados en base a los niveles de TSH.
- Correlacionar los niveles séricos de ICAM-1/CD54 con los niveles de TSH y T4L en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño del estudio:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, prospectivo, transversal, comparativo en pacientes adultos con diagnóstico establecido de hipotiroidismo primario con tratamiento farmacológico atendidos en el servicio de endocrinología de la unidad de especialidades médicas.

5.2 Ubicación espacio temporal:

El estudio se llevó a cabo en el servicio de endocrinología de la Unidad de Especialidades Médicas de la ciudad de Tehuacán, Puebla; durante el periodo de junio a agosto del 2022.

5.3 Selección de la muestra

El presente se incluyó a 34 pacientes con diagnóstico establecido de hipotiroidismo primario, de ambos sexos, de edades comprendidas entre 18 y 75 años, tratados con levotiroxina oral de 50, 88, 100 y 150 µg, que asistieron al servicio de Endocrinología en la Unidad de Especialidades Médicas de la ciudad de Tehuacán Puebla, México. Todos los pacientes contaron con una historia clínica en donde se incluyeron datos de exploración física y exámenes de laboratorio. El presente estudio se realizó previo consentimiento informado de los participantes.

5.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario.
- Pacientes con tratamiento farmacológico levotiroxina.
- Pacientes con alguna comorbilidad diagnosticada.

5.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas durante el periodo del proyecto.
- Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo de tipo secundario o terciario.

5.3.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que no tengan resultados de TSH y T4 libre menor a 4 meses a la fecha de realización.
- Pacientes que decidan retirarse del proyecto.

5.4 Definición de variables y escalas de medición

En este estudio las variables demográficas fueron edad y sexo.

Las variables antropométricas fueron estatura, peso e índice de masa corporal (IMC).

Las variables clínicas que se tomaron en cuenta fueron diarrea, cefalea, cansancio, mialgias y artralgias.

Las variables bioquímicas fueron Hormona Estimulante de Tiroides (TSH), Tiroxina (T4L), ICAM1/CD54 (Anexo 8).

5.5 Estrategia de Trabajo:

Se invito a los pacientes a participar en el presente proyecto, se les extendió una invitación a una reunión informativa en donde se les explico su participación y los beneficios que se obtendrían al participar en el presente estudio, los cuales fueron: Descuento en los laboratorios necesarios para participar y en la consulta de seguimiento por parte de la endocrinóloga, al mismo tiempo, se les extendió un *consentimiento informado* basado en la declaración de Helsinki, el cual firmaron una vez teniendo todo conocimiento del proyecto. Posterior a su ello se les asigno un folio para su posterior identificación, así como su solicitud de laboratorio con fecha y hora para la toma de muestra. Obtenida la muestra, se analizó y se entregó los resultados de ICAM-1 para su posterior seguimiento con endocrinología. Se realizó una base de datos para realizarse los análisis estadísticos requeridos mediante el programa estadístico SPSS.

5.6 Método de recolección de datos

Toda la información necesaria para llevar a cabo el proyecto se recabo a partir de los formatos de recolección de datos:

- Expediente clínico: Historia clínica y notas médicas de sus consultas previas.
- Formato de ficha bibliográfica para la obtención de datos específicos de interés para dicho proyecto.
- Solicitud de laboratorio clínico con datos de la muestra, folio y resultados.

5.7 Diagramas de flujo

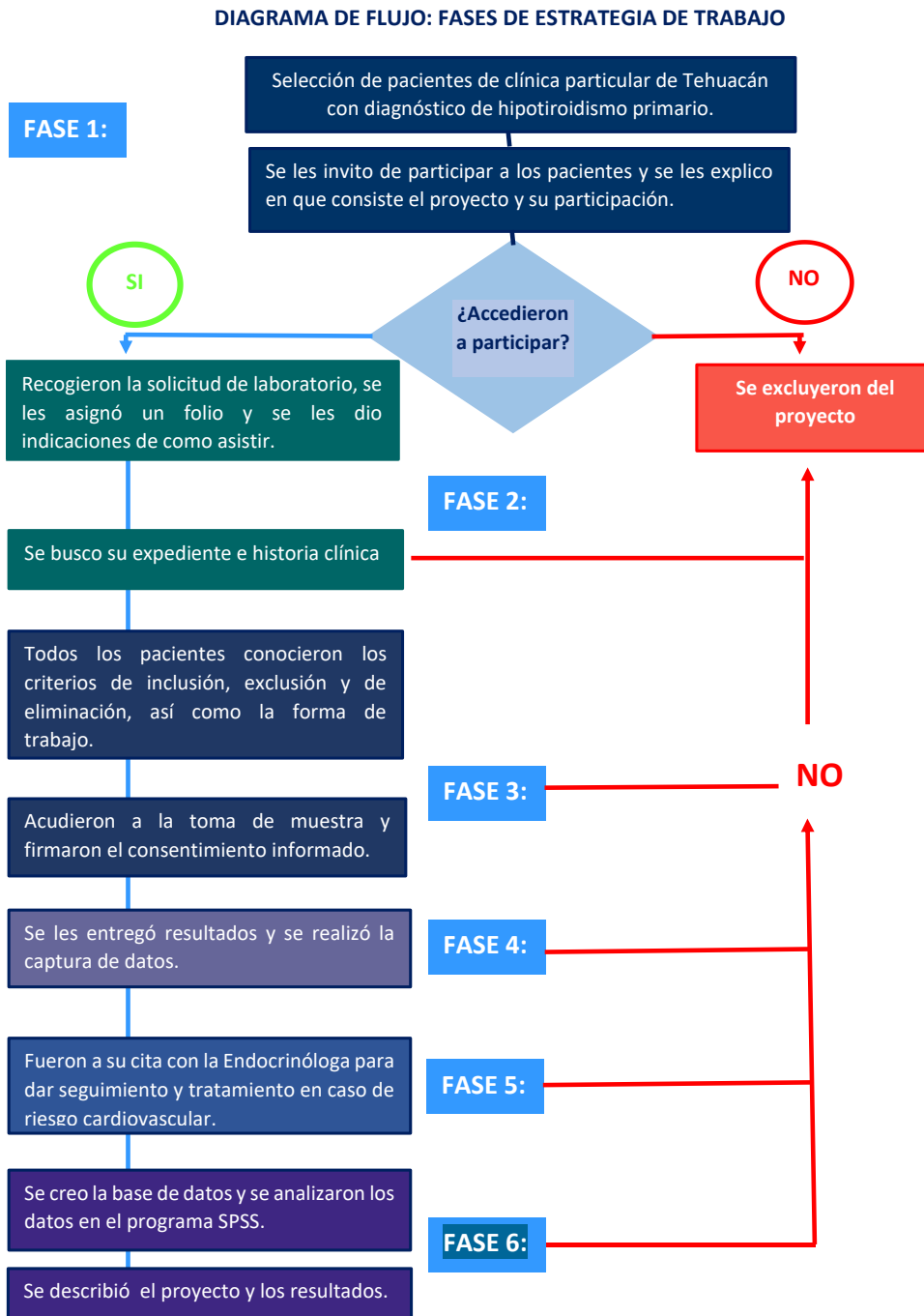


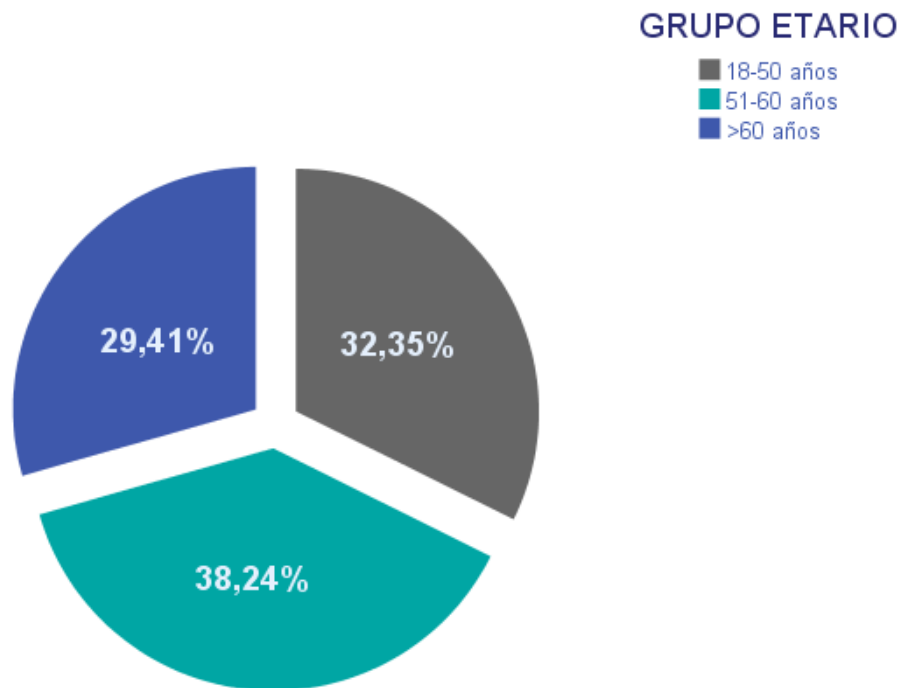
Figura 14: Diagrama de flujo

5.8 Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó utilizando IBM SPSS Statistics versión 28.0. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio. Los análisis comparativos de medias se realizaron utilizando la prueba t de Student para muestras pareadas en datos estandarizados o la prueba U de Mann-Whitney para datos no estandarizados. χ^2 se realizó sobre variables dicotómicas y correlaciones de Pearson o Spearman en función de su normalidad. Se considero la significación estadística de $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

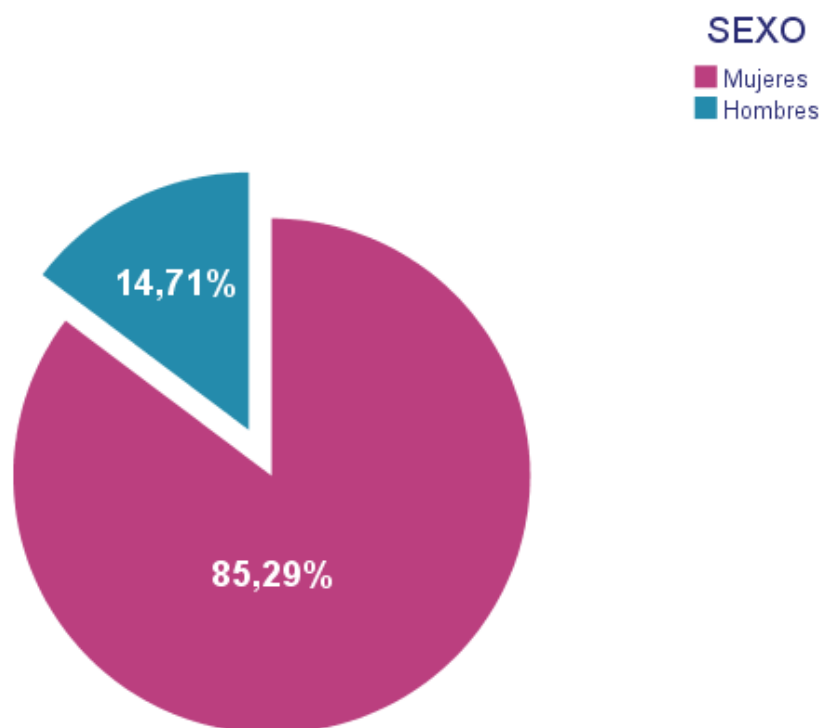
La población de estudio estuvo conformada por 34 pacientes adultos con diagnóstico de hipotiroidismo primario con una edad media de 53.14 ± 14.15 años. La población se dividió en 3 grupos de estudio conforme a su edad: grupo 1: 32.35% (n=11) con una edad comprendida entre los 18 y 50 años; grupo 2: 38.24% (n=13) con edades de 51 a 60 años; grupo 3: 29.41% (n=10) siendo el grupo más longevo con una edad de 61 años en adelante (**Gráfica 1**).



Gráfica 1. Frecuencia de grupos etarios en la población de estudio (n=34).

18-50 años (n=11), 51-60 años (n=13) y >60 años (n=10).

El análisis de la población de estudio, mostro que el 85.29% (n=29) de los individuos estudiados son mujeres y solo 14.71% (n=5) de la población son hombres (**Gráfica 2**).



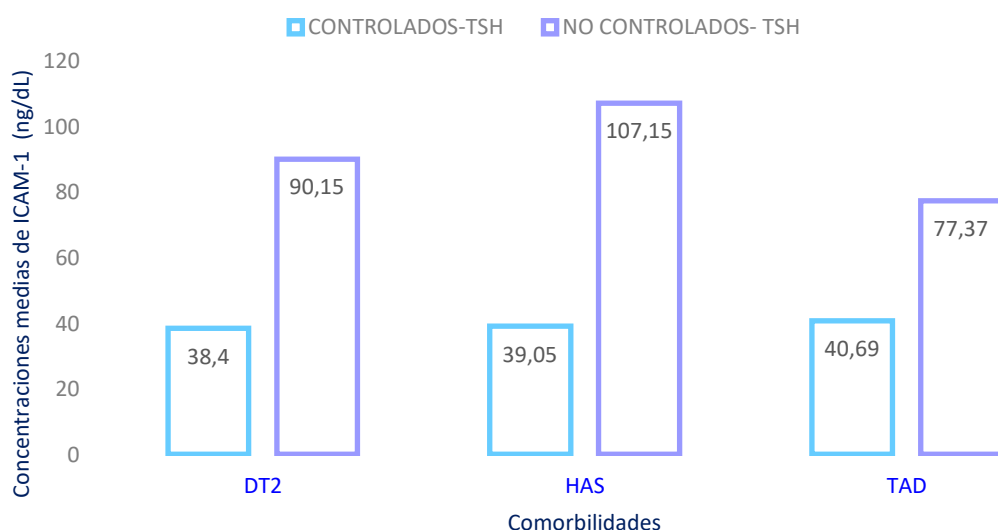
Gráfica 2. Frecuencia de sexo en la población de estudio (n=34). Femenino (n=29) y Masculino (n=5).

Se reporta que la relación entre el hipotiroidismo primario y alguna otra comorbilidad aumenta el riesgo de elevar los niveles séricos de ICAM-1 en las personas. En el **Cuadro 13** se puede observar que la comorbilidad más frecuente en la población de estudio es el Trastorno de Ansiedad y Depresión (TAD) afectando al 38.2% (n=13), seguido por la DT2, incidiendo en el 32.4% (n=11) y por último la HAS alterado al 17.6% (n=6) de los sujetos de estudio.

Cuadro 13: Frecuencia de comorbilidades asociadas a hipotiroidismo primario.

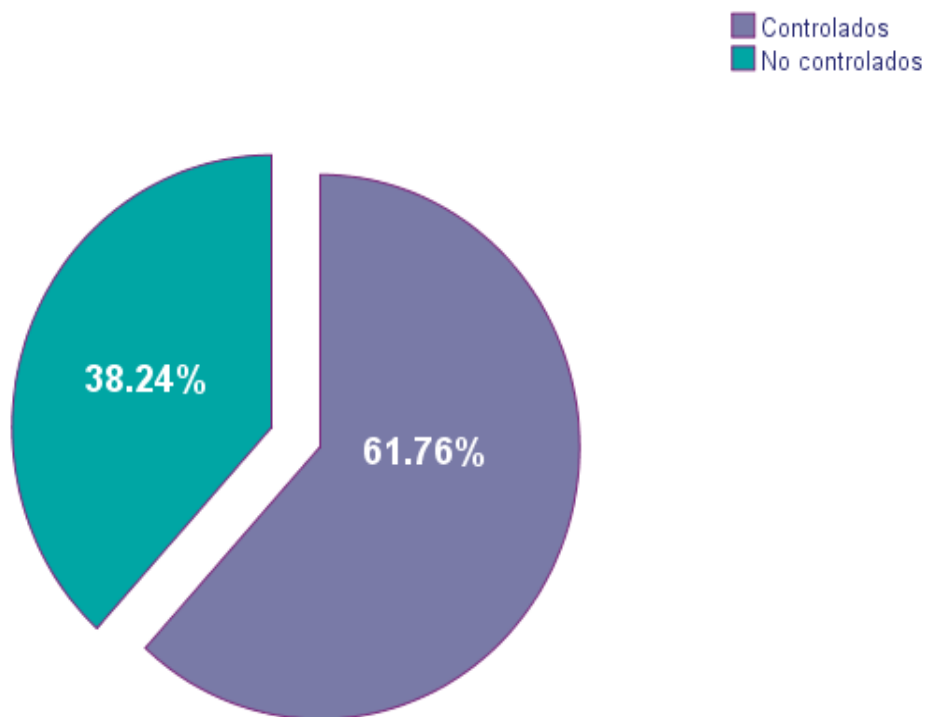
Comorbilidades	Número (n)	%
Diabetes Tipo 2	11	32.4
Hipertensión arterial	6	17.6
Trastorno de Ansiedad Depresivo	13	38.2

El análisis de los niveles séricos de ICAM-1 con respecto a las comorbilidades y al control o descontrol de los pacientes determinado por los niveles de TSH muestra que los pacientes controlados, sin importar la comorbilidad presente los valores de ICAM-1 son menores comparado con los pacientes que están descontrolados (**Grafica 3**).



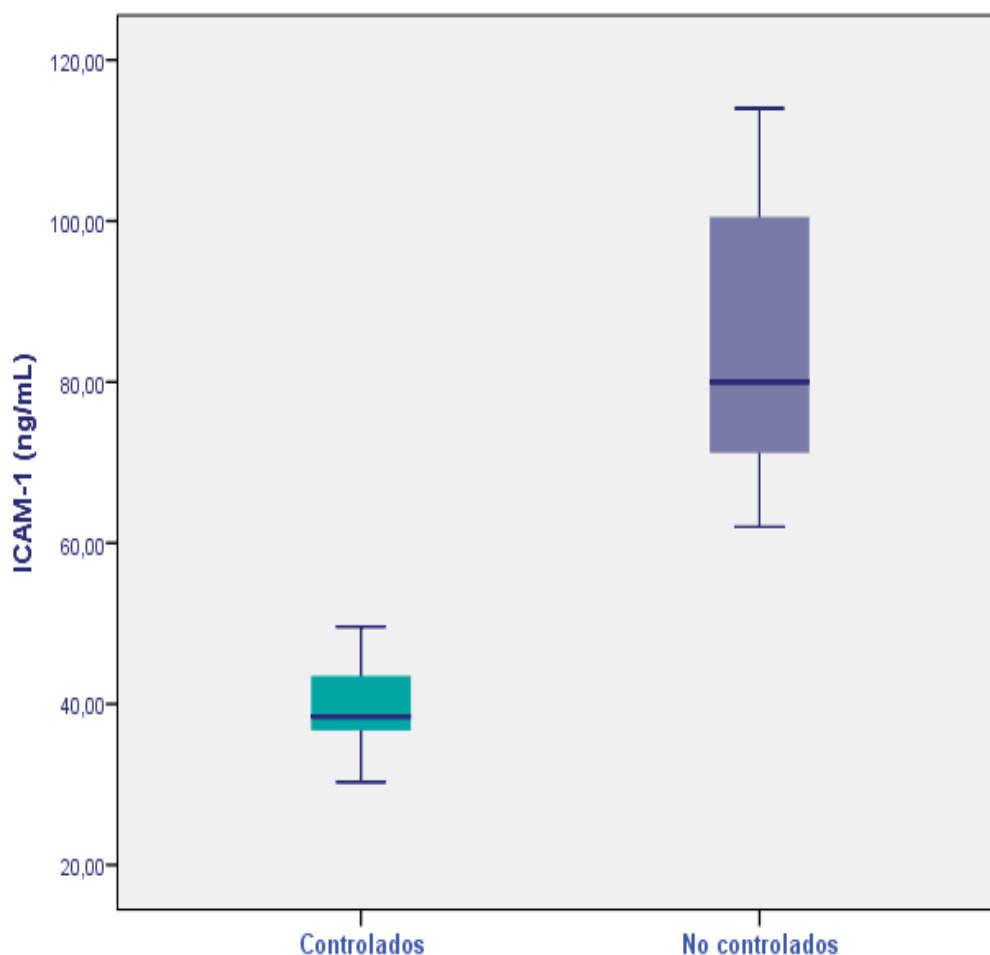
Gráfica 3. Concentraciones séricas medias de ICAM-1 en las comorbilidades más frecuentes de la población en estudio. DT2: Diabetes tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica y TAD: Trastorno de ansiedad y depresión.

En relación al control de la enfermedad de hipotiroidismo primario, se puede examinar en la **Gráfica 4**, que la población de estudio se clasifico en 2 grupos, esto conforme al nivel sérico de TSH para evaluar su control hormonal, según la guía de práctica clínica mexicana, el rango normal de esta hormona es de 0.45 a 4.5 mUI/L para considerar a un individuo dentro de los valores normales de esta hormona: en el grupo 1 se encuentra los sujetos controlados 61.76% (n=21), a diferencia del grupo 2, donde el 38.24% (n=13) son individuos en descontrol hormonal.



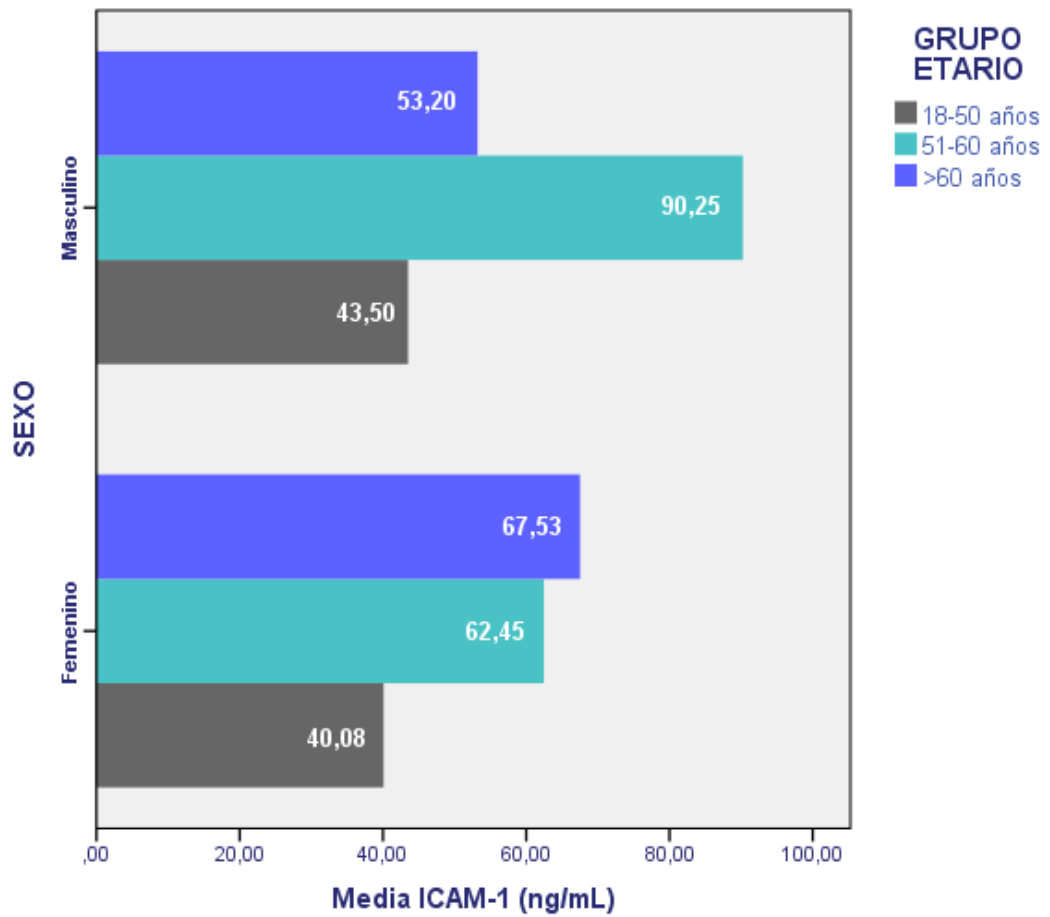
Gráfica 4. Frecuencia de pacientes controlados y no controlados de hipotiroidismo primario (n=34). Controlados (n=21) y No controlados (n=13).

En la literatura se ha evidenciado que los niveles séricos de ICAM-1 se han asociado al control del hipotiroidismo primario, como se puede apreciar en la **Gráfica 5**, los sujetos con niveles de TSH normales (n=21) tienen niveles séricos de ICAM-1 promedio de 39.49 ± 5.21 a diferencia de los individuos en descontrol (n=13) donde los valores promedio para ICAM-1 son de 86.84 ± 17.83 .



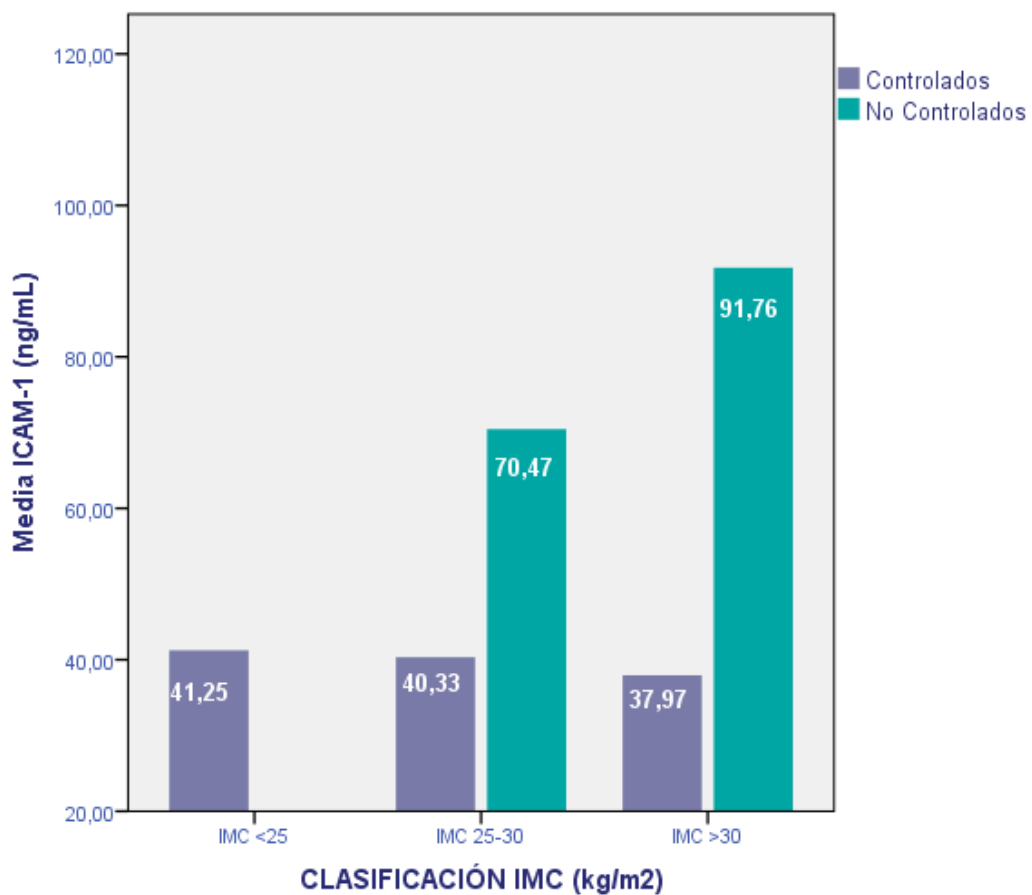
Gráfica 5. Niveles promedio de ICAM-1 sérica en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no controlados (n=13) y controlados (n=21).

Múltiples estudios han mencionado que los niveles séricos de ICAM-1 se van a ver influenciados conforme al sexo y la edad en la que los sujetos lleguen a desarrollar hipotiroidismo primario. En la **Gráfica 6** se pudo observar que de los sujetos femeninos de entre 16-50 años (n=10), presentan un valor sérico promedio de ICAM-1 de 40.08 ± 5.81 , a diferencia de las mujeres con edades entre los 51-60 años (n=11) quienes demuestran valores séricos promedios de ICAM-1 de 62.44 ± 27.09 , en contraste, las mujeres mayores de 61 años (n=8) promedian valores séricos promedio de ICAM-1 de 67.52 ± 32.93 , por otro lado, los hombres muestran valores séricos promedio de 43.5 ± 0 para sujetos de entre 18-50 años (n=1); 90.25 ± 14.49 para individuos de entre 51-60 años (n=2); y 53.20 ± 20.93 para hombres mayores de 61 años (n=2).



Gráfica 6. Frecuencia del estatus de ICAM-1 en adultos con hipotiroidismo controlados y no controlados por sexo. Mujeres controladas (n=19), Mujeres descontroladas (n=10), Hombres controlados (n=2) y Hombres descontrolados (n=3).

Se ha identificado que los valores séricos de ICAM-1 están relacionados a las concentraciones de TSH y a la masa corporal que presenta cada sujeto, para esto, se clasifico la población de estudio en 3 grupos conforme a su índice de masa corporal, como se puede observar en la **Gráfica 7**, donde se evidencia que los sujetos con IMC <25.00 (n=4) presentan niveles séricos promedio de ICAM-1 de 41.25 ± 5.58 , esto a diferencia de los individuos con IMC >25.01 hasta 30 (kg/m²), en donde se encuentran con mayor elevación de niveles séricos promedios de ICAM-1 70.47 ± 2.24 en sujetos con descontrol de TSH (n=3) propiamente del hipotiroidismo a diferencia de las personas que tienen niveles normales de esta hormona (n=8), donde el ICAM-1 se encontró en 40.33 ± 5.77 , esto en contraste, con las persona de IMC >30 en donde a pesar de presentar una obesidad, si los sujetos están en control de TSH (n=9), estos presentan niveles séricos promedio de ICAM-1 de 37.97 ± 4.72 , y en contraparte, los sujetos con IMC >30 (kg/m²) presentaran niveles promedio de ICAM-1 de 91.76 ± 17.51 .



Gráfica 7. Frecuencia del estatus de ICAM-1 en adultos con hipotiroidismo controlados y no controlados clasificados por IMC. Controlados: IMC <25 kg/m² (n=4), IMC 25-30 kg/m² (n=8) e IMC >30 kg/m² (n=9); Descontrolados: IMC <25 kg/m² (n=0), IMC 25-30 kg/m² (n=2) e IMC >30 kg/m² (n=3).

En el presente estudio se encontró una correlación significativa entre los niveles séricos de ICAM-1 con el IMC en sujetos de entre 18 y 50 años ($Rho=-0.604$, $P=0.049$) y en sujetos con 51 – 60 años ($Rho=0.577$, $P=0.039$), por otro lado, se encontró una correlación en los sujetos mayores a 60 años con la concentración de TSH ($Rho=-0.667$, $P=0.035$) (**Cuadro 14**).

Cuadro 14. Correlación de niveles de ICAM-1 con las variables de estudio en sujetos por grupo etario

Grupo etario	Variable	Rho	P
18-50	IMC (kg/m ²)	-.604*	.049*
51-60	IMC (kg/m ²)	.577*	.039*
>60	TSH (UI)	-.667*	.035*

TSH: Hormona estimulante de tiroides, IMC: índice de masa corporal. Correlación de Pearson con *significancia $p<0.0$.

De la misma forma en el **Cuadro 15** se puede apreciar una correlación significativa entre los niveles séricos de ICAM-1 y la concentración de TSH ($Rho=0.602$, $P=0.006$) en sujetos obesos con un IMC >30.00, sin embargo, no se evidencio ninguna correlación entre el IMC ($Rho=-0.047$, $P=0.849$) y la T4L ($Rho=0.324$, $P=0.176$) en individuos con esta condición.

Cuadro 15. Correlación de niveles de ICAM-1 con las variables de estudio en relación con pacientes obesos.

Variable	Rho	P
TSH (UI)	.602	.006**
IMC (kg/m ²)	-.047	.849
T4L (ng/dl)	.324	.176

TSH: Hormona estimulante de tiroides; IMC: índice de masa corporal; T4L: Tiroxina libre. Correlación de Pearson con *significancia $p<0.0$.

6. DISCUSIÓN

Dentro de las enfermedades endocrinas el hipotiroidismo primario es considerado como una patología frecuente a nivel mundial, sin embargo, la prevalencia puede ser variable de acuerdo con su región geográfica; en México es considerado un problema de salud en el primer nivel de atención afectando en mayor proporción al sexo femenino y el riesgo de desarrollar hipotiroidismo aumenta conforme aumenta la edad.

Algunos estudios como el de (Jublanc et al., 2011) realizado en pacientes franceses reporto una edad promedio de sus pacientes hipotiroideos de 51 años y en el de (Tamez H. et al., 2016) realizado en pacientes mexicanos la edad promedio fue de 47 ± 19 años en pacientes atendidos en institución pública y 51 ± 12 años en clínica privada, esto es similar con lo edad promedio reportada en nuestra población (53.14 ± 14.15).

Tomando en cuenta el sexo las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad y aunque no se ha descrito la relación directa que existe si se ha mencionado por (Aoki et al., 2007) que la cantidad de andrógenos puede tener relevancia para provocar un aumento de TSH y como consecuencia el desarrollo propiamente de la enfermedad. En el presente estudio se ha evidenciado la prevalencia en mujeres del 85.29% que es mayor comparada con la población masculina (14.71%) lo cual está relacionado con los datos reportados donde los hombres tienen de ocho a diez veces menos probabilidad de presentar hipotiroidismo primario.

La causa más común de hipotiroidismo primario es la autoinmune, es secundaria a la tiroiditis de Hashimoto la cual produce una inflamación crónica en la glándula tiroides por la presencia de anticuerpos que la atacan y como consecuencia no existe una producción adecuada de hormonas tiroideas y autorregulación de TSH; suele asociarse tempranamente con bocio rígido y cuando le enfermedad avanza con una glándula tiroides fibrosa. La segunda causa más común es el hipotiroidismo posterior al tratamiento, particularmente después de la terapia con yodo radiactivo o la cirugía por hipertiroidismo o bocio; en el caso de otros tratamientos con propiltiouracilo, metimazol y yodo también se puede induce a hipotiroidismo, pero al suspender el tratamiento se resuelve el problema. En este contexto en nuestra población se conoce que el 28.3% la etiología es

secundaria a diferentes tratamientos que recibieron por hipertiroidismo, pero no se pudo determinar si el resto de la población era de origen autoinmune por los costos que implica la determinación de anticuerpos anti-TPO.

Por otro lado, es importante mencionar que para realizar el diagnóstico de hipotiroidismo primario no basta con los signos y síntomas que el paciente pueda presentar puesto que son muy variables e inespecíficos y en algunas ocasiones pueden ser asintomáticos y se recomienda corroborar con un perfil tiroideo. Los pacientes participantes contaron con su perfil tiroideo completo y el 89.6% coincidió con los datos clínicos de piel seca, el 76.2% con fatiga y el 92.7% con aumento de peso; el diagnóstico ya se había realizado previamente por endocrinología.

En termino de tratamiento para hipotiroidismo primario aún existe discrepancia en los pacientes con hipotiroidismo subclínico entre que, si es o no correcto iniciar tratamiento farmacológico con levotiroxina, pero se sugiere que en estos casos solo se mantengan en vigilancia y en el caso contrario solo instaurar tratamiento farmacológico en pacientes con hipotiroidismo primario manifiesto; nuestra población el 85.3% se encontraban con tratamiento a diferentes dosis de levotiroxina y el resto solo en vigilancia al ser de tipo subclínico (14.7%).

Posteriormente al diagnóstico y la instauración de terapia farmacológica con levotiroxina los pacientes deben realizarse la cuantificación sérica de TSH cada seis a 8 semanas para ajuste de dosis y saber si se encuentra controlado o no; una vez alcanzando los niveles de control se deben verificar estos niveles cada seis meses. En nuestra población solo el 61.67% se encontraban con niveles de TSH entre 0.45 a 4.5 uUI/ml y según lo que estipula la guía de práctica clínica mexicana diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto se consideran pacientes controlados y el resto en descontrol o con necesidad de ajuste de dosis de levotiroxina por otra parte, Tamez et al., 2016 estatifico en su estudio en sustitución adecuada o controlados a los pacientes que tuvieran niveles de THS entre 0.47 a 4.64 uUI/ml los cuales son similares a los niveles con los que nosotros hicimos la clasificación sin embargo en su estudio reporto que solo el 39% estaban descontrolados según sus valores de TSH.

De acuerdo con el autor Ponce A., 2021 menciona que los desequilibrios hormonales son estimados como causas que desencadenan enfermedades crónicas como la diabetes e hipertensión arterial lo cual puede explicar que en nuestro estudio el 17.6 % presentan diabetes tipo 2 y el 32.4% hipertensión arterial. No existen estudios donde se relacione el trastorno de ansiedad y depresión con el hipotiroidismo sin embargo el 38.2% de nuestra población tiene este problema de salud.

Por otro lado, diversos estudios mencionan que están vinculados los procesos fisiológicos de la glándula tiroides y el sistema cardiovascular, por lo tanto, el hipotiroidismo primario clínico y subclínico están asociado al desarrollo de patologías como la hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca y aterosclerosis.

En condiciones normales las hormonas tiroideas aumentan el gasto cardiaco disminuyendo la resistencia vascular periférica por medio de la vasodilatación, favoreciendo la expresión de proteínas que aumentan la contractilidad del miocardio. En el caso del hipotiroidismo estos procesos pueden estar ausentes o disminuidos y dan lugar a la disminución del gasto cardiaco y es la razón por la que estos pacientes cursan con síntomas y signos de insuficiencia cardiaca como: intolerancia al frío, bradicardia, fatiga, estreñimiento y disnea. La resistencia vascular periférica puede aumentar hasta en un 30% cuando los niveles de la triyodotironina (T3) se encuentran bajos, principalmente por la disminución de factores relajantes derivados del endotelio y de óxido nítrico provocando una rigidez arterial; razón por lo que es importante determinar el riesgo cardiovascular a largo plazo en los pacientes con hipotiroidismo y realizar medidas de prevención desde el primer nivel de salud.

Otra razón que relaciona al sistema cardiovascular y la tiroides son los receptores de la hormona tiroidea que se localizan en tejidos endoteliales vasculares como el miocardio y al existir la mínima disminución de dicha hormona se ha reportado que puede asociarse con un incremento del 20-80% em morbilidad vascular y riesgo de mortalidad.

Por otro lado, el hipotiroidismo se ha asociado a un aumento en los niveles de colesterol total (CT) y a una mayor oxidación de LDL promoviendo la aterogénesis y por lo tanto cuando existe hipotiroidismo primario o subclínico en relación con sus niveles de TSH es más frecuente que se presente alguna de las siguientes condiciones agregadas: aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria y riesgo a IAM.

Lopez R. et al., 2015 realizo un estudio en Perú donde reporto que la TSH media en mujeres fue de >2.5 uUI/ml y estos valores estuvieron relacionados con un mayor grosor de la íntima media carotidea y en las mujeres con niveles menores de TSH la presencia de placas lipídicas no obstante, Diez J, 2005 menciona que al aumentar 1 uUI/L en los valores de TSH se asocia a un incremento de colesterol total de 0.09 mmol/L (3.5mg/dL) en mujeres y en hombres de 0.16 mmol/L (6.2 mg/dl) en varones sin embargo, en el presente estudio no fue posible determinar los niveles de colesterol total (CT), c-LDL, c-HDL y de triglicéridos (TG) por términos económicos y solo se contaba con los valores de TSH por lo tanto, no se pudo determinar esta relación. Tampoco se pudo valorar el riesgo cardiovascular en la población mediante las escalas de riesgo (Framingham, SCORE, REGICOR) puesto que también se necesitan los valores de CT, TG y en algunas c-LDL y c-HDL.

El riesgo de desarrollar dislipidemias por los valores de TSH es el motivo de la discrepancia en el tratamiento a base de levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo subclínico ya que algunos estudios como el de Diez et al., menciona que al suplementar a estos pacientes a pesar de no presentar síntomas si se pueden disminuir las concentraciones de colesterol, total en un 0.0 mmol/L (7.9mg/dL) y en el caso de c-LDL en 0.26mmol/L (10mg/ml) y esto a su vez influye en disminuir el desarrollo de alguna condición agregada como las mencionadas anteriormente, especialmente aterosclerosis.

En estos casos diversos estudios han implementado la medición sérica del biomarcador ICAM-1 para valorar el riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo ya que existe un vínculo fisiopatológico entre la autoinmunidad, la inflamación y el desarrollo propiamente de aterosclerosis puesto que estos procesos están mediados por moléculas de adhesión celular. El ICAM-1 regula la unión y la migración trans endotelial de leucocitos y linfocitos durante los procesos inflamatorios vasculares y mediadores autoinmunes y por lo tanto se realizó la determinación sérica de este biomarcador en nuestra población.

Al comparar los niveles séricos de ICAM-1 entre hombres y mujeres, así como por grupo etario se evidencio que en el caso de las mujeres los niveles séricos promedio más altos de ICAM-1 fueron en mayores de 60 años (67.52 ± 32.93 ng/ml) y que conforme aumenta la edad también los niveles séricos de ICAM-1 aumentan comparado con los hombres donde el pico más alto esta entre los 51 y 60 años (90.25 ± 14.49 ng/ml) y posteriormente a esta edad los niveles promedio disminuyen.

No existen estudios que reporten la relación entre sexo o edad con los valores séricos promedio de ICAM-1 y mucho menos en pacientes con hipotiroidismo primario, pero sería importante valorarlos para próximos estudios puesto que se encontró una correlación significativa entre los valores de ICAM-1 e IMC en los grupos de 18-50 años y en el de 51-60) (Rho=.604, p=.049; Rho=.577, p=.039 respectivamente) así como entre los valores de ICAM -TSH (Rho=-.667, p=.035).

Al realizar la comparación de los niveles séricos promedio de ICAM-1 en cada una de las patologías antes mencionadas como condiciones agregadas a nuestros pacientes se reportó que sin importar la comorbilidad agregada que tenga el paciente los niveles séricos de ICAM-1 se mantendrán más bajos siempre y cuando los valores de TSH se encuentren en parámetros de control (39.38 ng/ml) comparados con los pacientes con comorbilidades pero descontrolados (89.22 ng/ml); en el caso de la hipertensión esta diferencia fue más evidente ya que en los pacientes donde su hipotiroidismo estaba controlado tienen valores séricos promedio de 39.05 ng/ml y en los no controlados las concentraciones séricas medias alcanzaron los 107.15 ng/ml.

En el caso de los pacientes con hipotiroidismo controlados por TSH los valores séricos promedio reportados de ICAM-1 fueron de 39.49 ± 5.21 ng/ml y en contraste en los pacientes descontrolados estos valores aumentaron en promedio niveles séricos de 86.84ng/ml y se evidencio una correlación significativa entre los valores de ICAM-1 y los valores de TSH sugiriendo que a mayores cantidades de TSH o por debajo de 4.5 uUI/L los niveles de ICAM-1 aumentarían (Rho= .970, P=.000); estos resultados son todo lo contrario a lo reportado por Fukasawa et al., 1995 donde menciona que los valores séricos promedio tanto en los pacientes con Tiroiditis de Hashimoto controlados (2.24 ± 0.44 ng/ml) y no controlados (1.73 ± 0.6 ng/ml) son significativamente más elevados comparados con los pacientes sin esta enfermedad pero no es significativamente diferente las concentraciones séricas de ICAM-1 entre ambos grupos.

Por último pero no menos importante Ramírez M., 2015 realizo un estudio en mujeres venezolanas clasificadas con normopeso y obesidad donde determino los valores séricos de ICAM-1 y reporto una concentración sérica promedio en mujeres con normo peso de 264 ± 107.5 ng/ml y en el caso de las mujeres obesas de 334.6 ± 90.7 y puede estar relacionado con la correlación que se encontró en este estudio entre los valores séricos de

ICAM-1 y el IMC (Rho=.476, p=.009) , es importante mencionar que se excluyeron pacientes con cualquier otra comorbilidad agregada y sin embargo los niveles promedio de ICAM-1 reportados son mas altos a los obtenidos en nuestra población donde se incluyeron a pacientes con otras condiciones de salud agregadas y se clasifico en controlados y no controlados según sus niveles de TSH y se notó que en los pacientes tanto como con sobrepeso así como obesidad mientras sus niveles de TSH se encuentren en parámetros de control sus niveles séricos promedio de ICAM-1 serán menores (40.33 ± 5.77 y 37.97 ± 4.75 ng/ml) al ser comparados con el grupo de pacientes en descontrol con sobrepeso y obesidad (70.47 ± 2.24 ng/ml y 91.76 ± 17.51 ng/ml y solo en el grupo de obesos de demostró una correlación significativa entre ICAM-1 y los niveles de TSH (Rho=.602, P=.006). Los datos obtenidos en este estudio tampoco son similares a los reportados por Espinoza M, et al., 2014 que incluyo tanto a hombres como mujeres, no excluyo a sujetos con otras comorbilidades, pero no los clasifico por IMC y reporto niveles séricos promedio de 22.7 ± 8.3 ng/ml los cuales son notablemente menores a los nuestros; en este estudio se encontró una correlación significativa entre los niveles de ICAM-1 y TSH (Rho=.476, p=.009).

Por otra parte el único estudio que clasifica los niveles de ICAM-1 para determinar si existe o no riesgo cardiovascular es el de Espinoza M. et al., 2014 quien los clasifica en riesgo leve si los niveles de ICAM-1 se encuentran por debajo de 20 ng/ml, riesgo moderado entre 20.1 a 25 ng/ml y riesgo alto si estos valores son mayores a 25 ng/ml sin embargo todos nuestro pacientes tienen valores por arriba de 25 ng/ml y su riesgo cardiovascular es alto y como consecuencia se sugiere que se pueda determinar este biomarcador en poblaciones mas grandes para usarlo como un estudio de rutina en pacientes con hipotiroidismo primario y determinar si existe o no riesgo cardiovascular en estos pacientes de manera temprana y en caso de ser así poder tomar medidas para prevenirlo y al mismo tiempo corroborar la asociación significativa que encontró Ridker et al., 1998 entre concentración creciente de sICAM-1 y riesgo de infarto de miocardio futuro (p=0,003).

8. CONCLUSIONES

Los niveles séricos de ICAM-1 en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no parecen estar afectados si existe la presencia de comorbilidades como diabetes tipo 2, hipertensión arterial y trastorno de ansiedad y depresión, sin embargo; se observó que los niveles de ICAM-1 aumentan en pacientes descontrolados a pesar de que estén recibiendo un tratamiento farmacológico. Los pacientes con sobrepeso y obesidad presentaron mayores niveles de ICAM-1 y se correlaciona con los niveles de TSH por lo que se recomienda mantener un IMC por debajo de los 25 kg/m² para disminuir el riesgo de un evento de disfunción endotelial o cardiovascular. Tomando en cuenta la edad de la población podemos concluir que a mayor edad mayores serán los niveles serios promedio de ICAM-1 principalmente en las mujeres, por lo que es importante la atención temprana de los pacientes con hipotiroidismo y dar seguimiento de control, ya que no todos los pacientes intervenidos farmacológicamente con levotiroxina han alcanzado un control.

El realizar un diagnóstico precoz de hipotiroidismo primario por parte del médico especialista y la valoración antropométrica y nutricional por parte de un nutriólogo permitirá incidir de manera temprana y oportuna en los pacientes y disminuir las complicaciones a largo plazo, así como una mejor calidad de vida.

CAPITULO III

9. SESGOS Y LIMITACIONES

- Una de las deficiencias más importantes es el sesgo de información, donde faltan datos relevantes del estudio por documentación incompleta, además de la falta de interés de los pacientes por participar en el proyecto, a pesar del apoyo económico para la determinación de ICAM1/CD54.
- En segundo lugar, el tamaño de muestra se limitó a poca población por los criterios de inclusión y exclusión. Todos los pacientes que participaron ya contaban con un diagnóstico previo de hipotiroidismo y en su mayoría llevaban de meses a años siendo tratadas con levotiroxina y esto limitó a valorar la relación del marcador ICAM1/CD54 en pacientes con diagnóstico reciente y sin instauración de tratamiento.
- Por otro lado, los pacientes tenían comorbilidades agregadas como Diabetes tipo 2, hipertensión arterial, obesidad, trastorno de ansiedad depresiva y como ya se conoce están relacionadas con un riesgo cardiovascular y no se pudo determinar en pacientes que solo tuvieran hipotiroidismo primario y tampoco tuvimos pacientes voluntarios para participar como pacientes controles y realizar las comparaciones pertinentes.
- La última limitante es la determinación de perfil de lípidos y mediciones antropométricas que no se pudo determinar en nuestros pacientes por el tiempo y costo que implica, sin embargo, nos hubiese permitido buscar la relación entre los niveles séricos ICAM1/CD54 y los marcadores antropométricos de riesgo cardiovascular, así como la relación directa con patologías lipídicas.

10. FORTALEZAS

- Al seleccionar pacientes con hipotiroidismo primario para el estudio, los pacientes fueron previamente diagnosticados y tratados, eliminando así la necesidad de un doble perfil tiroideo y permitiendo comparaciones entre pacientes controlados y no controlados.
- El poder de la muestra en pacientes con hipotiroidismo primario y los niveles séricos de ICAM1/CD54 fue significativa, la cual fue determinada mediante el programa Power Calculator.
- El uso de TSH es un parámetro bioquímico estandarizado como prueba por diversas guías endocrinológicas para evaluar el control de los pacientes con hipotiroidismo primario, así como para determinar la terapia.
- Finalmente, hasta donde sabemos, este estudio es el primero en correlacionar los niveles séricos de ICAM1/CD54 como biomarcador de riesgo cardiovascular en pacientes adultos con hipotiroidismo primario en una población mexicana.

11. PERSPECTIVAS

- Llevar a cabo estudios de seguimiento para evaluar la relación que existe entre los pacientes controlados y no controlados con hipotiroidismo primario y el riesgo cardiovascular dado por el biomarcador ICAM1/CD54, así como una participación de nutrición clínica para disminuir el riesgo cardiovascular y los pacientes descontrolados lleguen a niveles óptimos de TSH y posteriormente realizar una segunda determinación del biomarcador en solo pacientes controlados con hipotiroidismo primario.
- Realizar nuevos estudios buscando la relación de ICAM1/CD54 como biomarcador de riesgo cardiovascular e hipotiroidismo primario, pero con un porcentaje de población sana o control para poder determinar la relación estrecha con esta patología.
- Crear estrategias para ampliar la población y los estudios de laboratorio a realizar complementando con un perfil de lípidos, un perfil tiroideo completo y la determinación de fibrinógeno y trombomodulina para realizar una valoración completa, tomar decisiones para el tratamiento de manera individualizada y utilizar la escala de Framingham como una herramienta confiable para determinar si existe o no riesgo cardiovascular.
- Por último, incorporar protocolos antropométricos determinando principalmente porcentaje de grasa corporal y grasa visceral, pliegues cutáneos, circunferencia cintura, circunferencia- cadera e índice cintura-talla desde el primer nivel de salud ya sea por nutriólogos o médicos capacitados para la evaluación temprana el riesgo cardiovascular y mejorar el tratamiento para las enfermedades cardiovasculares.

12. BIBLIOGRAFÍA

- Abalovich, M., Alcaraz, G., Ase, E., Bergoglio, L., Cabezon, C., Gutierrez, S., . . . Schurmank, L. (2016). Guía de tiroides y embarazo. España.
- Alejandra Aldas-Vargas, C. I., Gema Alcívar-Arauz, A. I., Nayely Ganchozo-Zambrano III, W., & Ivette Ferrín-Zambrano, N. I. (2021). *Hypothyroidism: update on Laboratory Tests and Treatment Hipotireoidismo: atualização em testes de laboratório e tratamento*. 7(5), 270–284. <https://doi.org/10.23857/dc.v7i5.2249>
- Alvarado, R., Matilde, M., & Sánchez Roitz, C. Ó. (2015a). Relación entre la concentración sérica de las formas solubles de las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 y e-selectina y la resistencia a la insulina en mujeres obesas. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*, 35(3), 42–50. <https://doi.org/10.12873/353ramirez>
- Alvarado, R., Matilde, M., & Sánchez Roitz, C. Ó. (2015b). Relación entre la concentración sérica de las formas solubles de las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 y e-selectina y la resistencia a la insulina en mujeres obesas. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*, 35(3), 42–50. <https://doi.org/10.12873/353ramirez>
- Ann Liebert, M., Fukazawa, H., Yoshida, K., Raise, N., Kiso, Y., Sayam, N. A., Mori, K., Kikuchi, K., Aizawa, Y., Rikimaru, A., & Abe, K. (1995). Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in the Sera of Patients with Graves' Disease: Correlation with Disease Activity and Treatment Status. In *THYROID* (Vol. 5, Issue 5).
- ART 5. (n.d.).
- Badimón, L., Martínez-González, J., & Lina, B. (2002). Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. In *Rev Esp Cardiol* (Vol. 55). <https://www.revespcardiol.org/?ref=1842807491>,
- Bagnasco, M., Caretto, A., Olivet, D., Pedini, B., Canonica, G. W., & Betterle, C. (1991). Expression of intercellular adhesion molecule-i (ICAM-1) on thyroid epithelial cells in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease or papillary thyroid cancer. In *Clin. exp. Immunol* (Vol. 83).
- Barrett, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2013). *GANONG FISIOLÓGÍA MÉDICA*. MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.

- Barreiro, O., & Sánchez-Madrid, F. (2009). Molecular basis of leukocyte-endothelium interactions during the inflammatory response. *Revista Española de Cardiología*, 62(5), 552–562. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)71035-8](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)71035-8)
- Biondi, B., & Cooper, D. (01 de August de 2019). Thyroid hormone therapy for hypothyroidism.
- Brandan, N. C., Llanos, I. C., Rodríguez, A. N., & Ruiz Días, D. A. (2010). Hormonas Tiroideas.
- Bui, T. M., Wiesolek, H. L., & Sumagin, R. (2020). ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. In *Journal of Leukocyte Biology* (Vol. 108, Issue 3, pp. 787–799). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/JLB.2MR0220-549R>
- Bukalo, O., & Dityatev, A. (2012). Synaptic cell adhesion molecules. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 970, 97–128. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8_5
- Cassola Santana, J. R., & Gil Jiménez, I. (18 de 04 de 2008). Embriología y ectopias tiroideas. 6. Obtenido de http://www.revistatiroides.com.ar/Revistas/17/RevGlandTir17_04.pdf
- Chaker, L., Bianco, A., Jonklaas, J., & Peeters, R. (20 de March de 2017). Hypothyroidism. Washington, USA.
- Chaker, L., Razvi, S., Bensenor, I. M., Azizi, F., Pearce, E. N., & Peeters, R. P. (2022). Hypothyroidism. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 8, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
- Cosmea, A. Á. (2001). 2 2 2 0 Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica The cardiovascular risk charts. A critical review. In *MEDIFAM* (Vol. 11).
- Díez, J. J. (2005). Subclinical hypothyroidism. In *Endocrinología y Nutrición* (Vol. 52, Issue 5, pp. 251–259). Ediciones Doyma, S.L. [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(05\)71023-8](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(05)71023-8)
- Dorantes Cuéllar, A. Y., Martínez Sibaja, C., & Ulloa Aguirre, A. (2016). *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez*. México: El Manual Moderno S.A. de C.V.
- Evidencias y Recomendaciones*. (n.d.). <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
- Espitia De La Hoz, F. (03 de 07 de 2020). Hipotiroidismo en mujeres en la posmenopausia, prevalencia en el Eje Cafetero, Colombia, 2016-2019*. Colombia.
- Gal Iglesias, B., López Gallardo, M., Martín Velasco, A. I., & Prieto Montalvo, J. (2007). *Bases de la Fisiología*. Madrid: TÉBAR, S.L.

- Gerszten, R. E., & Wang, T. J. (2008). The search for new cardiovascular biomarkers. In *Nature* (Vol. 451, Issue 7181, pp. 949–952). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nature06802>
- Granger, D. N., Granger, J. P., Scallan, J., Huxley, V. H., & Korthuis, R. J. (2010). *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function to Disease Capillary Fluid Exchange: Regulation, Functions, and Pathology*. www.morganclaypool.com/page/lifesci
- GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Diagnóstico y tratamiento de. (n.d.). <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- herberthaught1996. (n.d.).
- Hib, J. (1994). *EMBRIOLOGIA MEDICA*. Interamericana.
- HIPOTIRODISMO Y CORAZON. (n.d.).
- Jublanc, C., Beaudoux, J. L., Aubart, F., Raphael, M., Chadarevian, R., Chapman, M. J., Bonnefont-Rousselot, D., & Bruckert, E. (2011). Serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1, are elevated in patients with autoimmune thyroid disorders: Relevance to vascular inflammation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(10), 817–822. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.02.023>
- Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., Fauci, A., Longo, D., & Loscalzo, J. (2016). *HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA VOL 2*. México: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
- Khadem-Ansari, M. H., Milani, A. T., Khadem-Ansari, M. H., & Rasmi, Y. (2018). Effects of thyroid-stimulating hormone on adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines secretion in human umbilical vein endothelial cells. In *Research in Pharmaceutical Sciences* (Vol. 13, Issue 6).
- Krawiec, L., Juvenal, G., & Pisarev, M. (07 de 11 de 2005). Tiroides Bases Fisiológicas.
- la Garza, C., Luna-Saldivar, D., & Ad, C.-R. (n.d.). *ICAM-1, P-Selectin, Leucotriene B4, and Myeloperoxidase levels in patients with Liver Transplantation*. www.riiit.com.mx
- Macías Abraham, C. (2006). Moléculas de adhesión. Importancia en la respuesta inmune e inflamatoria. Habana, Cuba.
- Macías, C., Villaescusa, R., del Valle, L., Boffil, V., Cordero, G., Hernández, A., Hernández, P., & Ballester, J. M. (2003). Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Revista Espanola de Cardiologia*, 56(2), 137–144. <https://doi.org/10.1157/13043219>

- Makrilia, N., Kollias, A., Manolopoulos, L., & Syrigos, K. (2009). Cell adhesion molecules: Role and clinical significance in cancer. In *Cancer Investigation* (Vol. 27, Issue 10, pp. 1023–1037). <https://doi.org/10.3109/07357900902769749>
- Mana, D., & Rizzo, L. (08 de Junio de 2019). HORMONOTERAPIA TIROIDEA.
- Martín Almendra, M. Á. (11 de 06 de 2016). *ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA GLÁNDULA TIROIDES*. Obtenido de <https://www.studocu.com/co/document/universidad-del-norte-colombia/sistema-endocrino/estructura-y-funcion-de-la-glandula-tiroides/9052010>
- Moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1) e inhibidor pai.* (n.d.).
- Moore, K., Persaud, T., & Torchia, M. (2013). *Embriología Clínica*. Elsevier.
- Moore-Carrasco, R., Donoso, W., Sutin, F., Vergara, M., Toloza, L., Gonzalez, J., Morales, E., & Palomo, I. (2011). ICAM-1 Expression in Endothelium of Human Arteries by Immunohistochemistry. In *Int. J. Morphol* (Vol. 29, Issue 4).
- Pérez Unanua, M., Mateo Pascual, C., Muñoz González, Y., Ruiz Begué, M., & Ortega Inclán, N. (12 de Mayo de 2008). Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria I. Cribado de patología Tiroidea. Hipotiroidismo. Madrid, España.
- Postadzhiyan, A. S., Tzontcheva, A. v., Kehayov, I., & Finkov, B. (2008). Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clinical Biochemistry*, 41(3), 126–133. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.09.001>
- Razvi, S., Jabbar, A., Pingitore, A., Danzi, S., Biondi, B., Klein, I., Peeters, R., Zaman, A., & Iervasi, G. (2018). Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 71, Issue 16, pp. 1781–1796). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.045>
- Reyes Valdez, D. (2019). *DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE I-CAM Y V-CAM EN MUESTRAS DE PACIENTES Y VALIDACIÓN DEL PROCESO MEDIANTE ELISA SÁNDWICH*. Toluca.
- Sadler, T. (2012). *Langman Embriología Médica*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Saladin, K. (2013). *ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA La UNIDAD entre FORMA Y FUNCIÓN*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
- SANGUINETI, & RODRÍGUEZ. (01 de Diciembre de 1999). *MOLECULAS DE ADHESION Y PIEL*. Peru.

- San Miguel Hernández, Á., Armentia, B. M., Medina, A. A., & Valencia, J. M. R. (2011). Estudio de los niveles de ligando CD40 en pacientes con síndrome coronario agudo. *Gaceta Médica de Bilbao*, 108(3), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.gmb.2011.05.003>
- Siri, C. H., M, C. C., Natl Acad Sci S A, P. U., I, Z. N., & Bock, E. (1991). Cell-cell adhesion molecules. In *Natl. Acad. Sci. U S A* (Vol. 265). Springer-Verlag.
- Smiljic, S., Mijovic, M., & Savic, S. (2017). Biomarkers of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Medicinski Pregled*, 70(1–2), 53–57. <https://doi.org/10.2298/mpns1702053s>
- Soto S., J. R., & Verbeke P., BQ. S. M. (2015). DISFUNCIÓN TIROIDEA Y CORAZÓN. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(2), 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.04.007>
- Social, I. M. (03 de 11 de 2016). DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOTIROIDISMO PRIMARIO Y SUBCLÍNICO EN EL ADULTO. México, México.
- Tamez-Pérez HE et al. *Restitución de levotiroxina en hipotiroidismo*. (n.d.).
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2014). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Panamericana.
- Vanderpump, M. P. J. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*, 99(1), 39–51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
- Vélez, H., Rojas, W., Borrero, J., & Restrepo, J. (2012). *FUNDAMENTOS DE MEDICINA ENDOCRINOLOGÍA*. Colombia: Legis S.A.
- Wechjakwen, N., Aroonnu, A., Prangthip, P., Soonthornworasiri, N., Phienluphon, P. P., Lainampetch, J., & Kwanbunjan, K. (2022). Associations between the rs5498 (A > G) and rs281432 (C > G) polymorphisms of the ICAM1 gene and atherosclerotic cardiovascular disease risk, including hypercholesterolemia. *PeerJ*, 10. <https://doi.org/10.7717/peerj.12972>
- Weetman, A. P., Cohen, S., Makgoba, M. W., & Borysiewicz, L. K. (1989). Expression of an intercellular adhesion molecule, ICAM-1, by human thyroid cells. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 122).
- Witkowska, A. M., & Borawska, M. H. (2003). *Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) Dietary plant sterols View project Analysis of bioactive compounds in mushrooms. View project Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview*. <https://www.researchgate.net/publication/8392783>
- Youn, H., Hong, K., Yoo, J. W., & Lee, C. H. (2008). ICAM-1 expression in vaginal cells as a potential biomarker for inflammatory response. *Biomarkers*, 13(3), 257–269. <https://doi.org/10.1080/13547500701843338>

Zhang, K., Ge, S. J., Lin, X. Y., Lv, B. B., Cao, Z. X., Li, J. M., Xu, J. W., & Wang, Q. X. (2016). Intercellular adhesion molecule 1 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of papillary thyroid cancer (PTC) and of PTC-like nuclear alterations in Hashimoto's thyroiditis. *Oncology Letters*, 11(3), 1722–1730. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4104>

13. ANEXOS

Anexo 1. Bioética

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para participar en el proyecto recibieron indicaciones, los beneficios del estudio, así como su papel en la participación de este. Los individuos que conscientemente y en pleno uso de sus facultades aceptaron participar, leyeron y firmaron el consentimiento informado basado en los principios de la declaración de Helsinki y los principios y estándares de ética de la investigación para proyectos humanos, por la cual se establecen normas científicas, éticas, técnicas y administrativas de obligado cumplimiento para la integración, uso, procesamiento, archivo, conservación, titularidad, y confidencialidad de las historias clínicas, respetando la integridad y confidencialidad de la información de los participantes (CONAMED: http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf).

Anexo 2. Logística

- **Recursos humanos**

Participaron investigadores responsables expertos en el tema:

- ✓ D. C. Adriana Nieva Vázquez, líder de la investigación y logística del proyecto, desarrollo de datos.
- ✓ Dra. Elida Yolanda García Espinosa con especialidad de Endocrinología.
- ✓ César Morales Vázquez, estudiante que realiza el proyecto para titulación.

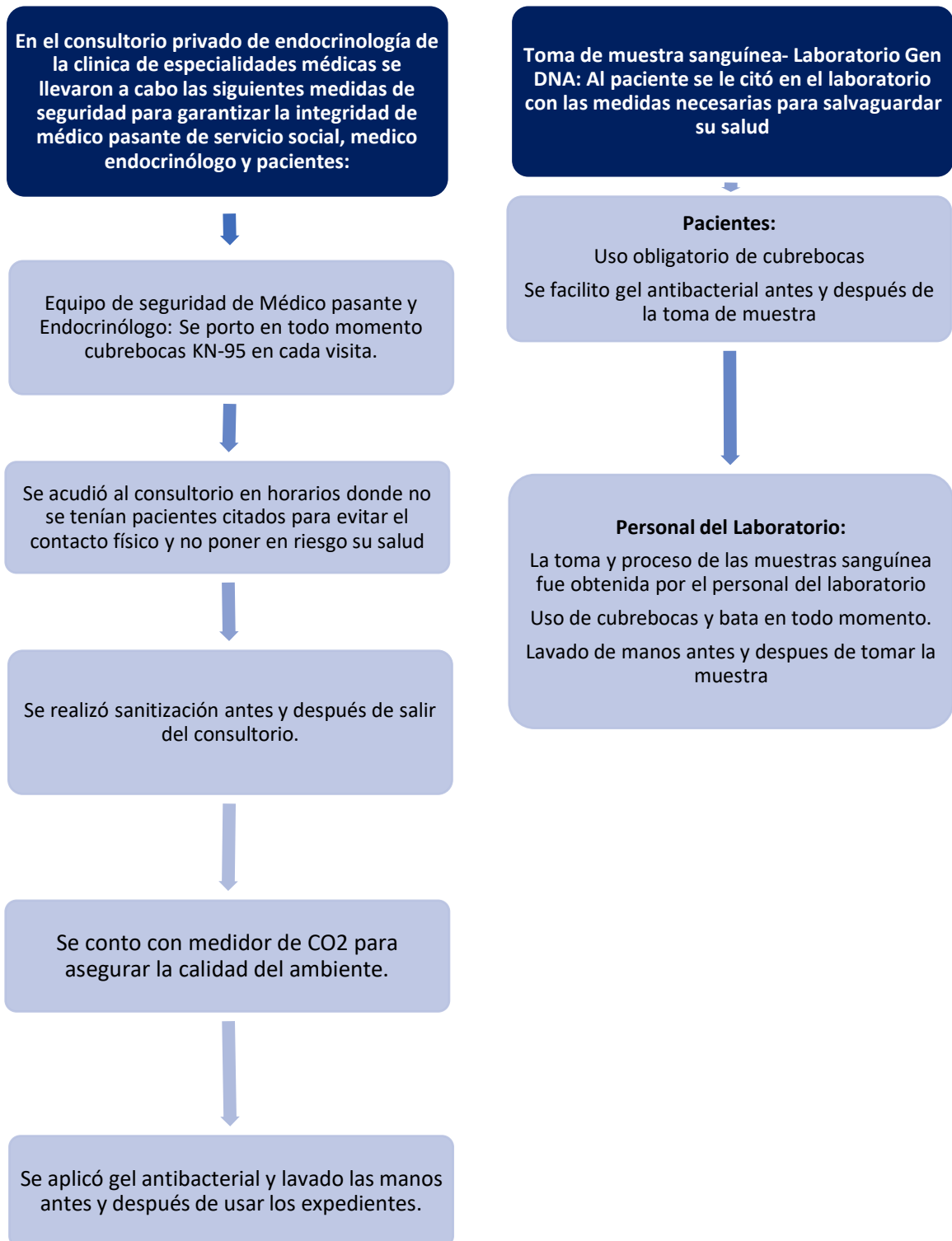
- **Recursos materiales**

Se utilizó la infraestructura del laboratorio de diagnóstico clínico y molecular Gen DNA, aula de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y el consultorio médico privado de Endocrinología de la clínica de especialidades médicas, Tehuacán, Puebla.

- **Recursos financieros**

Los recursos financieros fueron proporcionados por el laboratorio Gen DNA y por el consultorio médico privado de Endocrinología perteneciente a la clínica de especialidades médicas.

Anexo 3. Protocolo de seguridad ante la pandemia



Anexo 4. formato de consentimiento informado

Tecnología, Innovación y Calidad



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
COMPLEJO REGIONAL SUR



Nombre:

No. de Folio:

Fecha: / /

Usted está siendo invitado a participar en un estudio clínico. Las autoridades de salud correspondientes requieren que usted sea informado de la manera más completa posible sobre la naturaleza, propósito y riesgos que implica el desarrollo del presente estudio. Es importante que usted lea completamente este documento, y aclare con el responsable todas las preguntas que tenga, antes de aceptar participar en el estudio.

OBJETIVO GENERAL: Correlacionar los niveles de ICAM-1 y niveles de proteína C reactiva en pacientes con hipotiroidismo primario y revelar su importancia como factor de riesgo cardiovascular.

PARTICIPACIÓN: Se me ha explicado que mi participación es para poder evaluar mis niveles de ICAM-1 y poder correlacionarlo con mi patología de base (hipotiroidismo primario) para así, evaluarlo como un factor de riesgo cardiovascular, por lo que implica realizarme una prueba de laboratorio para determinar niveles séricos de ICAM-1, responder a varias encuestas, y de ser necesario completar los datos de su historia clínica. Además de lo anterior, estoy consciente de que los estudios de laboratorio clínicos que se requieren para mi evaluación metabólica (niveles de ICAM-1 y niveles de Proteína C reactiva), los cuales tienen un costo que serán asumidos por el participante mismo que lo hace de forma voluntaria para aportar más información a mi valoración clínica, y que posteriormente podrá una parte, ser descontados de su consulta con la Dra. Elida Yolanda García Espinosa, quedando una cuota de \$120.00 pesos mexicanos, teniendo como beneficio la valoración riesgo cardiovascular e inicio de tratamiento en caso de requerirlo. Declaró que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

El tiempo necesario para recoger mi orden de laboratorio, asistir al laboratorio que se indique para la toma de muestra; así como asistir a mi consulta de seguimiento para la valoración clínica. Me comprometo a contestar con veracidad todas y cada una de las preguntas relacionadas con el protocolo de investigación. Entiendo que, de no concluir el protocolo, o de establecerse algún criterio de eliminación durante mi participación, seré eliminado del protocolo. El responsable del proyecto me ha explicado que, de existir algún criterio de eliminación, que ponga en peligro mi salud, se me dará a conocer, de manera verbal, individual y en total confidencialidad; se me explicará la posible causa y se me orientará para la búsqueda de ayuda profesional. Con lo cual se dará por finalizada mi relación con el proyecto de investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente. El coordinador del proyecto me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD: Se garantiza a los participantes la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, y que la información obtenida será analizada con fines científicos o posibles publicaciones. Así mismo el presente proyecto se apega a los principios establecidos en la *declaración de Helsinki* que establece que *"El bienestar de los seres humanos deben tener siempre la primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad"*.

CONSENTIMIENTO:

Yo, _____, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y Firma del participante

Nombre y Firma del testigo

He explicado al participante en el proyecto sobre la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la presente investigación.

D.C. Adriana Nieva Vázquez
Investigador Responsable

Dra. Elida Yolanda García Espinosa
Médico Responsable



Dr. en C. Humberto Rafael Bravo Delgado
Dra. en C. Adriana Nieva Vázquez
Calle 4 Oriente No. 139, Col. Centro "PLAZA EL PARQUE"
Local 18, Tehuacán Puebla. C.P. 75700
Tel: 2384882014 2381335838
Facebook: Gen DNA Labs
gen.dna.labs@gmail.com

238 133 5838
238 488 2014
Calle 4 oriente No. 139,
Col. Centro, PLAZA EL PARQUE
Local 18, C.P. 75700
gen.dna.labs@gmail.com



Anexo 5. Formato para captura de datos de expediente

FOLIO: **FORMATO PARA CAPTURA DE DATOS-EXPEDIENTE** CITA:

NOMBRE:				EDAD:		SEXO:			OCUPACION:			
				RELIGIÓN:		TELÉFONO:			ESCOLARIDAD:			
<u>AHF</u>	SI/ NO	FA M	<u>APNP</u>	SI/NO	CANT/ FREC	<u>APP</u>	SI/ NO	HACE CUANTO	<u>LABS</u>	RESULTADO		
										INICIO	CONTROL	
DM			ALCOHOL			DM			FECHA			
HAS			TABACO			HAS			TSH			
CARDIACAS			DROGAS			CARDIACAS			T3 L			
LITIASIS R.			ACT. FISICA			LITIASIS R.			T3 T			
ENF TIROIDES			HIPOTIROIDISMO			ENF TIROIDES			T4 L			
CA			TIPO:			DERRAME CER.			T4 T			
CONVULSIONES			TIEMPO			CONVULS,			PESO:	TALLA:		
HEMOFILIA			SINTOMAS:			HEMOFILIS			OTROS:			
DEFRRAME CEREBRAL						INSUF RENAL						
INSUF RENAL							CX/FX					
OTROS							ALERGIAS					
MED. QUE TOMA							CA/OTRA					
						<u>AGO</u>	<u>LEVOTIROXINA:</u>					
						MENARCA:	REGULAR:	MPF:				
						RITMO:	FUM:	G:	P:	C:	A:	
						COMPLICACIONES:						

Anexo 6. Solicitud de laboratorio

SOLICITUD DE LABORATORIO				 
PROYECTO: 2				
NOMBRE:				
FECHA:	FOLIO:	EDAD:	TELEFONO:	Costo de los estudios: \$900.00 Descuento por proyecto: \$420 Descuento por consulta endocrinóloga \$300
ESTUDIO POR REALIZAR:				
<u>ICAM-1</u> <u>Proteína C Reactiva</u>		_____ DRA. ELIDA YOLANDA GARCIA ESPINOZA ENDOCRINOLOGIA		
		Dr. en C. Humberto Rafael Bravo Delgado Dra. en C. Adriana Nieva Vázquez Calle 4 Oriente No. 139, Col. Centro "PLAZA EL PARQUE" Local 18, Tehuacán Puebla. C.P. 75700 Tel: 2384882014 2381335838 Facebook: Gen DNA Labs gen.dna.labs@gmail.com		
238 133 5838 238 488 2014 Calle 4 oriente No. 139, Col. Centro, PLAZA EL PARQUE Local 18. C.P. 75700  gen.dna.labs@gmail.com				

Anexo 7. Técnica para la determinación de ICAM-1/CD54

RECOLECCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS:

- Suero: utilice un tubo separador de suero (SST) y deje que las muestras se coagulen durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de centrifugarlas durante 15 minutos a 1000 x g. Retire el suero y analice inmediatamente o almacene las muestras en alícuotas a ≤ -20 °C. Evite los ciclos repetidos de congelación y descongelación.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:

- Las muestras de suero y plasma requieren una dilución de 20 veces. Una dilución sugerida de 20 veces es 20 μ L de muestra + 380 μ L de Calibrator Diluent RD5-7.

PREPARACIÓN DE REACTIVOS:

- Mantener los reactivos a temperatura ambiente antes de su uso.

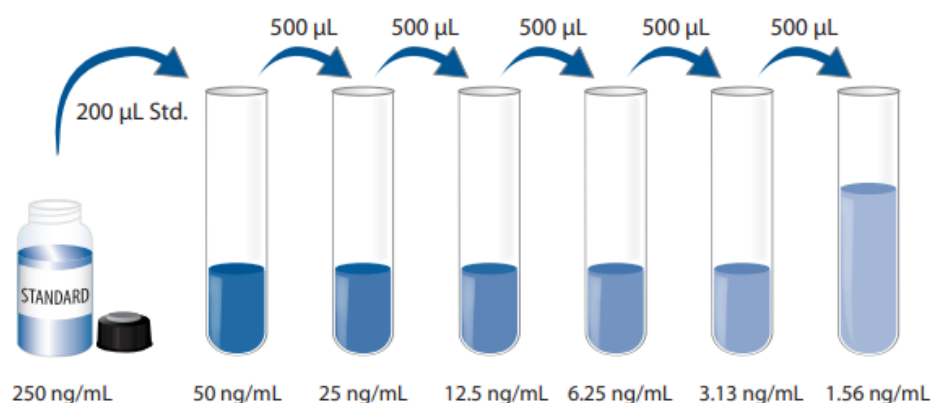
Solución amortiguadora de lavado: si se han formado cristales en el concentrado, caliéntelo a temperatura ambiente y mezcle suavemente hasta que los cristales se hayan disuelto por completo. Agregue 20 ml de concentrado de amortiguador de lavado a 480 ml de agua desionizada o destilada para preparar 500 ml de amortiguador de lavado.

Solución de sustrato: los reactivos de color A y B deben mezclarse en volúmenes iguales dentro de los 15 minutos posteriores al uso. Proteger de la luz. Se requieren 200 μ L de la mezcla resultante por pocillo.

Estándar humano ICAM-1: consulte la etiqueta del envase para ver el volumen de reconstitución. Reconstituya el estándar humano ICAM-1 con agua desionizada o destilada.

Esta reconstitución produce una solución madre de 250 ng/mL. Mezcle el estándar para garantizar una reconstitución completa y permita que el estándar repose durante un mínimo de 15 minutos con agitación suave antes de realizar las diluciones.

Pipetee 800 μ L de diluyente del calibrador RD5-7 en el tubo de 50 ng/mL. Pipetee 500 μ L en los tubos restantes. Use la solución madre para producir una serie de diluciones. Mezcle bien cada tubo antes de la próxima transferencia. El estándar de 50 ng/ml sirve como estándar alto. El diluyente del calibrador RD5-7 sirve como estándar cero (0 ng/mL).



PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO: Lleve todos los reactivos y muestras a temperatura ambiente antes de su uso. Se recomienda analizar todos los estándares, controles y muestras por duplicado.

1. Prepare todos los reactivos, estándares de trabajo y muestras como se indica en las secciones anteriores.

2. Retire el exceso de tiras de microplacas del marco de la placa, devuélvalos a la bolsa de aluminio que contiene el paquete desecante y vuelva a sellar.

3. Agregue 100 µL de conjugado de ICAM-1 humana a cada pocillo.

4. Agregue 100 µL de estándar, al control o muestra* por pocillo. Cubrir con la tira adhesiva suministrada. Incube durante 1,5 horas a temperatura ambiente en un agitador de microplacas orbital horizontal (órbita de 0,12") ajustado a 500 ± 50 rpm. Se proporciona un diseño de placa para registrar los estándares y las muestras analizadas.

5. Aspire cada pozo y lave, repitiendo el proceso tres veces para un total de cuatro lavados. Lave llenando cada pocillo con tampón de lavado (400 μ L) utilizando una botella atomizadora, un dispensador múltiple o un auto lavador. La eliminación completa de líquido en cada paso es esencial para un buen rendimiento. Después del último lavado, elimine cualquier resto de tampón de lavado aspirando o decantando. Invierta la placa y séquela contra toallas de papel limpias.



6. Agregue 200 μ L de solución de sustrato a cada pocillo. Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente en la mesa de trabajo. Proteger de la luz.



7. Agregue 50 μ L de solución de parada a cada pocillo. El color de los pozos debe cambiar de azul a amarillo. Si el color de los pocillos es verde o el cambio de color no parece uniforme, golpee suavemente la placa para asegurar una mezcla completa..



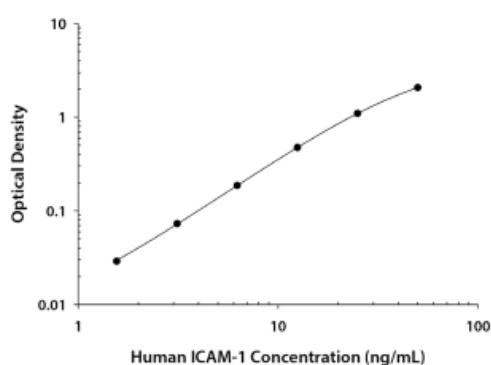
8. Determine la densidad óptica de cada pocillo en 30 minutos, utilice un lector de microplacas ajustado a 450 nm. Si la corrección de longitud de onda está disponible, establezca en 540 nm o 570 nm. Si la corrección de longitud de onda no está disponible, reste las lecturas a 540 nm o 570 nm de las lecturas a 450 nm. Esta resta corregirá las imperfecciones ópticas en la placa. Las lecturas realizadas directamente a 450 nm sin corrección pueden ser más altas y menos precisas.

CÁLCULO DE RESULTADOS:

- Promedie las lecturas duplicadas para cada estándar, control y muestra y reste el promedio cero de la densidad óptica estándar (D.O.).
- Cree una curva estándar reduciendo los datos usando un software de computadora capaz de generar un ajuste de curva logística de cuatro parámetros (4-PL).
- Como alternativa, construya una curva estándar trazando la absorbancia media para cada estándar en el eje y contra la concentración en el eje x y dibuje una curva de mejor ajuste a través de los puntos en el gráfico. Los datos pueden linealizarse trazando el logaritmo de las concentraciones de ICAM-1 humana frente al logaritmo de la D.O. y la línea de mejor ajuste puede determinarse mediante análisis de regresión.
- Este procedimiento producirá un ajuste adecuado, pero menos preciso de los datos. Si las muestras se han diluido, la concentración leída de la curva estándar debe multiplicarse por el factor de dilución.

DATOS TÍPICOS

- Esta curva estándar se proporciona solo para demostración. Debe generarse una curva estándar para cada conjunto de muestras analizadas.



(ng/mL)	O.D.	Average	Corrected
0	0.008 0.011	0.010	—
1.56	0.037 0.041	0.039	0.029
3.13	0.082 0.084	0.083	0.073
6.25	0.196 0.198	0.197	0.187
12.5	0.475 0.492	0.484	0.474
25	1.095 1.116	1.106	1.096
50	2.062 2.100	2.081	2.071

SENSIBILIDAD

- Se evaluaron cuarenta y seis ensayos y la dosis mínima detectable (MDD) de ICAM-1 humana osciló entre 0,049 y 0,254 ng/ml. El MDD medio fue de 0,096 ng/mL.
- La MDD se determinó sumando dos desviaciones estándar a la D.O. media. valor de veinte réplicas estándar cero y calcular la concentración correspondiente.

VALORES DE MUESTRA

- Suero/plasma: en este ensayo se evaluaron muestras de voluntarios aparentemente sanos para determinar la presencia de ICAM-1 humana.
- No se disponía de antecedentes médicos de los donantes utilizados en este estudio.

	Media (ng/mL)	Rango (ng/mL)	Desviación estándar (ng/mL)
Suero (n=54)	208	98.8 – 320	40.7

Anexo 8. Definición de variables y escalas de medición

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Escala
DEMOGRÁFICO					
Edad	Periodo tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	Femenino Masculino
ANTROPOMÉTRICO					
Estatura	Medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Historia clínica	Cuantitativa	Continua	Centímetros
Peso	Masa de una persona.	Historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Kilogramos
IMC	Es un número que se calcula con base en el peso y la estatura de la persona.	Historia clínica	Cuantitativa/ Cualitativa	Discreta/Cat egórica	Kilogramos/ metros cuadrados
CLÍNICOS					
Diarrea	Condición fisiológica en la que existe presencia de heces acuosas y blandas con una frecuencia mayor a 3 deposiciones al día.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Cefalea	Sensación dolorosa localizada en la bóveda craneal.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No

Cansancio	Condición en la que hay escasas de energía.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Mialgias	Dolor en un músculo o grupo de músculos.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Artralgias	Dolor en una o varias articulaciones.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No

BIOQUÍMICOS

TSH	Hormona que produce la glándula pituitaria.	Expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Valores normales 0.40 – 4.50 mUI/L
T4L	Tiroxina, hormona producida por la glándula tiroides.	Expediente clínico	Cuantitativa	Continua	9 – 25 pmol/L
ICAM-1/CD54	Molécula de Adhesión Celular	Expediente clínico	Cuantitativa	Discreta	11.6 – 25.4 (ng/dL)