



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**COMPLEJO REGIONAL SUR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

# **TESIS**

**Estatus de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol atendidos en el servicio de Endocrinología de la Unidad de Especialidades Médicas**

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

**PRESENTA**

**María Fernanda Pioquinto Castillo**

**DIRECTOR**

**D.C. ADRIANA NIEVA VÁZQUEZ**

**CO- DIRECTOR**

**DRA. ELIDA YOLANDA GARCÍA ESPINOSA**

**TEHUACÁN, PUEBLA**

**MARZO 2023**

*“Los sueños parecen en principio  
imposibles, luego  
improbables, y luego,  
cuando nos  
comprometemos, se  
vuelven inevitables”*

**Mahatma Gandhi**

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios y a la vida, por haberme permitido culminar esta etapa y otorgarme sabiduría, conocimiento y capacidad para entender la gran responsabilidad y sacrificio que significa la carrera de Medicina; por ayudarme a aprender de mis errores y no volverlos a cometer.

A mis padres, Osvaldo e Isabel, por brindarme ese gran apoyo incondicional en cada momento de mi vida y ser mi sostén en todo momento, sin importar los sacrificios que fueran necesarios.

A mi abuelo, Álvaro, por confiar ciegamente en mi e impulsarme a cumplir mis sueños sin importar que tan difícil se pongan las cosas, por su tiempo y apoyo incondicional en toda mi vida.

A mi hermana, Jenny, por brindarme de su tiempo y apoyo para realizar todo este proceso y sumarse al trabajo cuando me veía agotada.

A mi novio, César, mi incondicional, quien supo entregarme su apoyo y comprensión en todo momento. Por impulsarme y darme animo cuando pensaba que ya no podía.

A la Dra. en C. Adriana Nieva Vázquez, mi directora de Tesis, quien me supo orientar y me brindó su apoyo, tiempo, comprensión y confianza en todo momento y se hizo merecedora de mi estímulo, respeto, admiración y ejemplo a seguir.

A mi directora metodológica de tesis, Dra. Elida Yolanda García Espinosa por darme la oportunidad y la confianza de poder trabajar con sus pacientes, por la paciencia y conocimientos que me brindo durante este proceso y por ser mi inspiración y ejemplo por seguir tanto como persona como médico.

A mis profesores, por su paciencia, tiempo y sabios conocimientos que me compartieron para formarme como un profesional capaz de poner mis servicios a la sociedad.

Y a todos aquellos familiares y personas que de una u otra manera fueron participes de esta meta, puesto que sin ellos no hubiese sido posible.

## **Dedicatoria**

Mi recorrido académico ha sido un trayecto no solo de crecimiento personal e intelectual, sino que supuso un antes y un después en mi vida como ser humano. Dedicó mi tesis:

**A Dios** por darme sabiduría y salud para culminar mi tesis, por estar siempre a mi lado y nunca dejarme sola.

**A mi padre,** por ser mi motor todos los días para salir adelante, por ser mi ejemplo de superación y de lograr todo lo que uno se proponga. Por su apoyo incondicional y por todos los sacrificios para lograr esta meta.

**A mi madre,** por su apoyo incondicional y comprensión en los momentos más difíciles de este camino. Por su paciencia y amor a pesar de mi ausencia y por siempre motivarme a cumplir mis metas.

**A mi abuelo,** por confiar en mi en todo momento, y que a pesar de que se adelantó a la Gloria de Dios, siempre buscare que te sientas orgulloso de mi, por inculcarme los valores de la honestidad, respeto, responsabilidad, compromiso, trabajo, empatía, humildad y sobre todo el amor a la familia; son pilares fundamentales para edificar mi camino.

**A mi novio,** por su paciencia, entrega, empatía y tolerancia; por su amor, y apoyo hasta donde podías e incluso un poco más.

**A mis hermanos,** por entender mi ausencia en momentos donde se que es necesario estar, por su paciencia y amor infinito.

**A mis maestros** por brindarme su apoyo incondicional, paciencia, conocimientos y su colaboración para poder culminar este trabajo.

## RESUMEN

**Introducción:** El hipotiroidismo es la segunda patología endocrina más frecuente, que se produce por múltiples anomalías estructurales y funcionales que provocan una síntesis deficiente de hormonas tiroideas (T3 y T4). A nivel mundial. A nivel bioquímico se define como el aumento de TSH con T4L baja relacionado con la afectación primaria de la glándula tiroidea. La prevalencia de esta patología va desde 0.2% hasta el 10.95% a nivel mundial y en México entre 3.8-4.6% de la población. Las mujeres tienen 14 veces mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo y en el 95% de los casos es de tipo primario; la etiología más frecuente es la Tiroiditis de Hashimoto en un 90% de los casos sin embargo también puede ser secundario por deficiencia de yodo en la dieta o iatrogénico por tratamientos en pacientes con hipertiroidismo como el yodo radioactivo a la tiroidectomía.

**Objetivo:** Evaluar el estatus de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol atendidos en el servicio de Endocrinología de la Unidad de Especialidades Médicas.

**Metodología:** El presente estudio incluyó a 47 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 Vitamina D en suero mediante la técnica de Ensayo de Fluorescencia Ligado a Enzimas (ELFA).

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

### **Resultados:**

Los niveles séricos promedio de vitamina D fueron menores en pacientes no suplementados con colecalciferol 57.47% (n=27) ( $22.66 \pm 6.4626$ ) sin embargo, los suplementados sus niveles promedios aún son de deficiencia leve 53.53% (n=20) ( $29 \pm 9.11$ ).

En relación con el IMC todos los pacientes con obesidad alcanzaron concentraciones séricas de vitamina D en rangos de deficiencia grave 46,8% 8(n=22), Se encontró una correlación positiva y significativa entre los niveles de vitamina D con el IMC en pacientes con sobrepeso

( $Rho=0.755$ ,  $P=0.001$ ) y obesidad ( $Rho=0.425$ ,  $P=0.049$ ), sin embargo; no se encontró una correlación con TSH y T4L.

Por grupo etario se evidencio una correlación positiva y significativa en el grupo de 18-37 significativa entre los valores de vitamina D y el IMC ( $Rho=0.9$  y  $P=0.03$ ), mientras que en el grupo de 56 a 74 años hubo una correlación negativa y significativa entre los niveles de vitamina D y las concentraciones séricas de T4L ( $Rho= -0.49$  y  $P=0.02$ ). Por otra parte, se encontró una correlación positiva y significativa en el grupo de 38 a 55 años entre los niveles de T4L y el IMC ( $Rho=0.43$ ,  $p=0.036$ ). En los pacientes con hipotiroidismo primario clínico los niveles de vitamina D se correlacionaron positiva y significativamente con los niveles T4L ( $Rho=-0.786$ ,  $P=0.021$ ) mientras que en los pacientes con hipotiroidismo subclínico los niveles T4L correlacionó positiva y significativamente con los niveles de TSH ( $Rho=-0.371$ ,  $P=0.02$ ).

**Conclusiones:** Los niveles séricos de Vitamina D en pacientes adultos con sobrepeso y obesidad con hipotiroidismo primario fueron menores comparados con los pacientes con normo peso por lo que se sugiere que se debe indicar suplementación con colecalciferol, pero tomando en cuenta su IMC. La valoración de los niveles de vitamina D en pacientes suplementados mostraron la necesidad de dar un seguimiento para garantizar que el 100% de los pacientes alcancen niveles séricos de suficiencia.

Es importante que desde el primer nivel de atención se pueda determinar si existe o no una deficiencia de vitamina D y en el caso de existir iniciar la suplementación y darle seguimientos hasta alcanzar los niveles óptimos.

# INDICE

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

## CAPITULO 1

<b>1 ANTECEDENTES GENERALES</b>	18
1.1 Embriología tiroides	18
1.1.1 Histogénesis de la Glándula Tiroides	19
1.2 Anatomía tiroides	20
1.2.1 Generalidades	20
1.2.2 Conformación exterior y relaciones	21
1.2.3 Vasos y nervios	23
1.3 Fisiología de la glándula tiroides	25
1.3.1 Síntesis de la hormona tiroidea	26
1.3.2 Transporte hormonal	32
1.3.3 Autorregulación tiroidea	34
1.3.4 Eje hipotálamo- hipófisis-tiroides	35
1.3.5 Función de las hormonas tiroideas en el organismo	38
1.4 Definición de hipotiroidismo	40
1.5 Incidencia y prevalencia	40
1.6 Factores de riesgo	41
1.7 Clasificación de hipotiroidismo	42
1.7.1 Hipotiroidismo primario	42
1.7.2 Hipotiroidismo subclínico:	43
1.7.3 Hipotiroidismo secundario o central	43
1.8 Etiología	44
1.9 Diagnóstico	47

1.9.1	Cuadro clínico.....	48
1.9.2	Pruebas Bioquímicas.....	50
1.10	Tratamiento .....	52
1.11	Pronóstico .....	55
1.12	Vitamina D .....	55
1.12.1	Funciones de la vitamina D.....	56
1.12.2	Síntesis y Metabolismo de vitamina D .....	59
1.12.3	Factores asociados a niveles bajos de vitamina D.....	61
1.12.4	Requerimientos de vitamina D .....	62
1.12.5	Suplementación de vitamina D.....	63
2	ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	68

## CAPITULO II

3	PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA .....	72
4	OBJETIVOS .....	74
4.1	Objetivo General.....	74
4.2	Objetivos Específicos .....	74
5	METODOLOGÍA .....	75
5.1	Diseño del estudio .....	75
5.2	Ubicación espacio temporal .....	75
5.3	Criterios de selección de las unidades de muestreo .....	75
5.3.1	Criterios de inclusión .....	75
5.3.2	Criterios de Exclusión.....	76
5.3.3	Criterios de Eliminación.....	76
5.4	Definición de las variables y escalas de medición.....	76
5.5	Estrategia de trabajo .....	77
5.6	Método de recolección de datos.....	77
5.7	Diagrama de flujo .....	78
5.8	Análisis estadístico .....	79
6	RESULTADOS.....	80
7	DISCUSIÓN .....	88
8	CONCLUSIONES.....	96

### **CAPITULO III**

<b>9</b>	<b>SESGOS Y LIMITACIONES</b> .....	<b>98</b>
<b>10</b>	<b>FORTALEZAS</b> .....	<b>99</b>
<b>11</b>	<b>PERSPECTIVAS</b> .....	<b>100</b>
<b>12</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>101</b>
<b>13</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>107</b>
	<b>Anexo 1. Bioética</b> .....	<b>107</b>
	<b>Anexo 2. Logística</b> .....	<b>108</b>
	<b>Anexo 3. Protocolo de seguridad ante la pandemia</b> .....	<b>109</b>
	<b>Anexo 4. Formato de consentimiento informado</b> .....	<b>110</b>
	<b>Anexo 5. Formato para captura de datos- expediente.</b> .....	<b>111</b>
	<b>Anexo 6. Solicitud de laboratorio</b> .....	<b>112</b>
	<b>Anexo 7: Técnica para la determinación de vitamina D.</b> .....	<b>113</b>
	<b>Anexo 8. Definición de variables y escalas de medición</b> .....	<b>115</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
<b>AACE</b>	Asociación estadounidense de endocrinólogos clínicos
<b>acTPO</b>	Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea
<b>ALB</b>	Albumina
<b>APO</b>	Antiperoxidasa
<b>ATA</b>	Asociación estadounidense de tiroides
<b>DHAL</b>	Deshalogenasa
<b>DIT</b>	Diyodotirosina
<b>dl</b>	Decilitro
<b>D2</b>	Ergocalciferol
<b>D3</b>	Colecalciferol
<b>FIO</b>	Fundación internacional de Osteoporosis
<b>FT4</b>	Tiroxina libre
<b>GT</b>	Glándula tiroides
<b>HST</b>	Hipotiroidismo primario subclínico
<b>HT</b>	Hormona tiroidea
<b>HTO</b>	Hipotiroidismo
<b>HTP</b>	Hipotiroidismo primario
<b>H2O2</b>	Peróxido de Hidrogeno
<b>IL</b>	Interleuquina
<b>I131</b>	Yodo 131
<b>kg</b>	Kilogramos
<b>L</b>	Litro
<b>L-T4</b>	Levotiroxina
<b>MIT</b>	Monoyodotirosina
<b>mcg</b>	Microgramos

<b>mL</b>	Mililitro
<b>mU</b>	Miliunidades
<b>mUI</b>	Miliunidades internacionales
<b>nm</b>	Nanomoles
<b>PDS</b>	Pendrina
<b>PKA</b>	proteína quinasa-a
<b>PKC</b>	proteína quinasa-c
<b>PTH</b>	Paratohormona
<b>PTU</b>	Propiltiouracilo
<b>R-TSH</b>	Receptores de hormona estimulante de tiroides
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>TBG</b>	Globulina fijadora de tiroxina
<b>TG</b>	Tiroglobulina
<b>THOX</b>	Enzima tiroxidasa
<b>TPO</b>	Tiropexidasa
<b>TRH</b>	Hormona liberadora de tirotropina
<b>TSH</b>	Hormona estimulante de tiroides
<b>TTR/TBPA</b>	Transtiretina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>T3</b>	Triyodotironina
<b>µg</b>	Picogramos
<b>µU</b>	Picounidades
<b>VDR</b>	Receptores hormonales nucleares
<b>XRX</b>	Heterodimerización con el receptor X

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figuras</b>	<b>Título</b>
<b>Figura 1</b>	Desarrollo de la glándula tiroides
<b>Figura 2</b>	Anatomía de la tiroides
<b>Figura 3</b>	Relaciones anatómicas de la glándula tiroides
<b>Figura 4</b>	Arterias que irrigan la glándula tiroides
<b>Figura 5</b>	Drenaje venoso de la glándula tiroides
<b>Figura 6</b>	Factores que afectan la secreción de hormonas tiroideas
<b>Figura 7</b>	Factores que afectan la secreción de hormonas tiroideas
<b>Figura 8</b>	Regulación de la secreción de hormonas tiroideas
<b>Figura 9</b>	Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario
<b>Figura 10</b>	Algoritmo de tratamiento de hipotiroidismo subclínico
<b>Figura 11</b>	Funciones de la vitamina D
<b>Figura 12</b>	Sitios de acción de la vitamina D
<b>Figura 13</b>	Metabolismo de la vitamina D
<b>Figura 14</b>	Fases de estrategia de trabajo

## LISTA DE CUADROS

<b>Cuadros</b>	<b>Titulo</b>
<b>Cuadro 1</b>	Consecuencias de deficiencia de yodo por edad
<b>Cuadro 2</b>	Efectos de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH)
<b>Cuadro 3</b>	Funciones de las hormonas tiroideas
<b>Cuadro 4</b>	Factores de riesgo de Hipotiroidismo
<b>Cuadro 5</b>	Etiología de hipotiroidismo primario
<b>Cuadro 6</b>	Etiología de hipotiroidismo secundario o central
<b>Cuadro 7</b>	Funciones de la vitamina D
<b>Cuadro 8</b>	Características farmacocinéticas de los compuestos de la vitamina D y sus formas activas.
<b>Cuadro 9</b>	Diversos umbrales de vitamina D sérica 25(OH)D para la definición de suficiencia, insuficiencia o deficiencia propuestos por diversas sociedades científicas y agencias internacionales.
<b>Cuadro 10</b>	Diversas dosis terapéuticas de vitamina D recomendadas por sociedades científicas y organismos internacionales en relación con su estatus de vitamina D.
<b>Cuadro 11</b>	Estudios clínicos que demuestran asociación entre la vitamina D y patología de la tiroides.
<b>Cuadro 12</b>	Correlación de niveles de vitamina D con las variables de estudio en sujetos con sobrepeso.
<b>Cuadro 13</b>	Correlación de niveles de vitamina D con las variables de estudio en sujetos con obesidad.
<b>Cuadro 14</b>	Correlación de niveles de vitamina D respecto a grupos etarios con base a las variables de estudio.

## LISTA DE GRÁFICAS

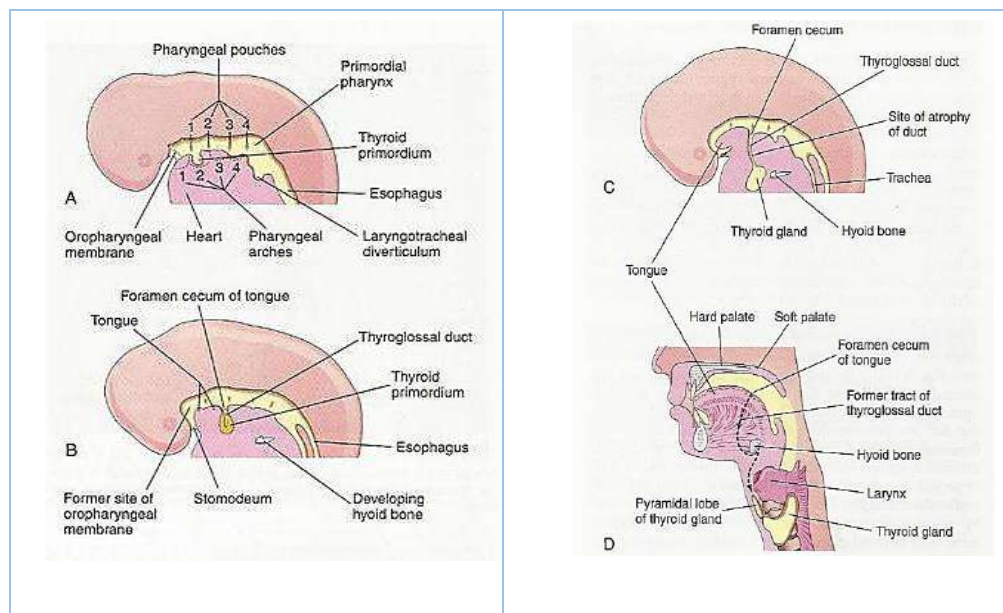
<b>Gráficas</b>	<b>Título</b>
<b>Gráfica 1</b>	Frecuencia de grupos etarios en la población de estudio
<b>Gráfica 2</b>	Frecuencia de sexo en la población de estudio
<b>Gráfica 3</b>	Niveles promedio de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario de acuerdo con su IMC.
<b>Gráfica 4</b>	Frecuencia de pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol.
<b>Gráfica 5</b>	Niveles promedio de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol.
<b>Gráfica 6</b>	Frecuencia del estatus de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol.
<b>Gráfica 7</b>	Media del estatus de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol.

# CAPÍTULO I

# 1 ANTECEDENTES GENERALES

## 1.1 Embriología tiroides

La glándula tiroides (GT) 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 (**Figura 1**). Conforme va creciendo el embrión y la lengua va descendiendo la glándula tiroides en desarrollo pasando por delante del hueso hioides y de los cartílagos laríngeos que de igual manera se encuentran en desarrollo (Moore et al., 2013).



**FIGURA 1: Desarrollo De La Glándula Tiroides:** A y 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). Imagen tomada de (Moore et al., 2013).

En este periodo se mantienen conectadas la GT y la lengua por un conducto estrecho denominado conducto tirogloso (**Figura 1**). Inicialmente el primordio de la tiroides es hueco, posteriormente se convierte en una masa celular solida 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. En la séptima semana de gestación asume su forma definitiva la GT 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 et al., 2013, Policeni et al., 2012).

### **1.1.1 Histogénesis de la Glándula Tiroides**

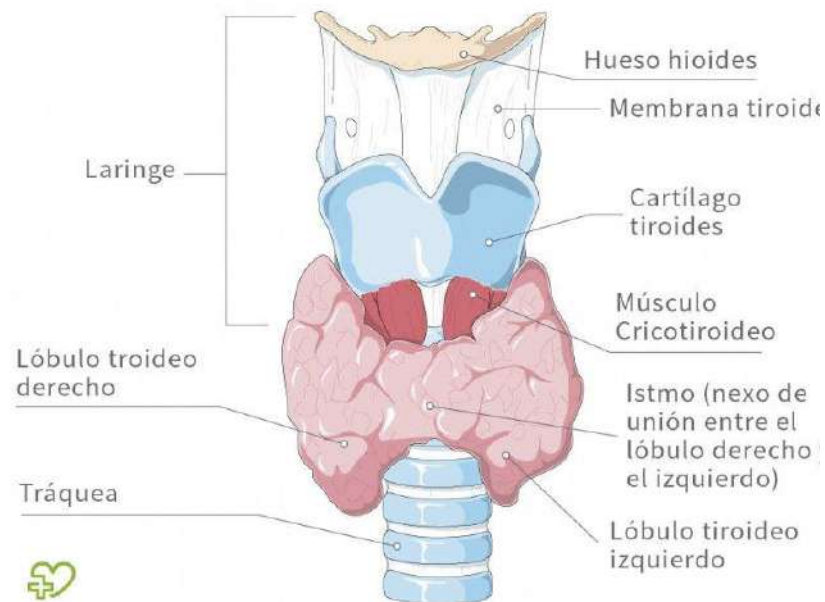
El primordio del tiroides consiste en una masa sólida de células endodérmicas. Mas adelante el primordio se divide en una red de cordones epiteliales y lo invade la mesénquima vascular adyacente. En la semana 10 estos cordones se han dividido en grupos celulares pequeños donde más tarde se formará una luz en cada uno de ellos y las células que la rodean se distribuyen en una sola capa alrededor de los folículos tiroideos.

En la semana 11 inicia a aparecer material coloide en el interior de los folículos, más tarde se evidencia la concentración de yodo y la síntesis de hormonas tiroideas. En la semana 20 aumentan las concentraciones de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y tiroxina fetal y alrededor de la semana 35 semanas se alcanzan los valores normales de un adulto (Moore et al., 2013 y Fagman & Nilsson, 2010).

## 1.2 Anatomía tiroides

### 1.2.1 Generalidades

La GT es un órgano impar, medio, simétrico, tiene forma de mariposa y se apoya en la parte anterior del conducto laringotraqueal. Se encuentra situada justo por delante de la vía respiratoria apoyada en la tráquea y justo por debajo de la laringe, en íntimo contacto por su cara posterior con el esófago en el lado izquierdo, sobre la que se apoyan las glándulas paratiroides (**Figura 2**) (Ángeles Martín-Almendra, 2016a).



**FIGURA 2:** Anatomía de la tiroides: Órgano impar, con forma de mariposa se apoya en la parte anterior del conducto laringotraqueal, por delante de la vía respiratoria apoyada en la tráquea y por debajo de la laringe. Imagen tomada de (Carhuachin, 2018)

Está formada por los lóbulos laterales derecho e izquierdo (uno a cada lado de la tráquea) conectados entre sí por el istmo anterior a la tráquea. En ocasiones un lóbulo pequeño piramidal se extiende hacia arriba desde el istmo. El peso normal de la GT es de 25-30 g aproximadamente y mide 6-7 cm de ancho por 3cm de alto y 15-20 mm de grueso, suele estar muy vascularizada y recibe 80-120ml de sangre por minuto; estas cifras pueden variar de acuerdo edad y sexo. De manera microscópica existen unos sacos esféricos llamados

folículos tiroideos los cuales forman la mayor parte de la GT. La pared de cada folículo está formada por las células foliculares las cuales se extienden en su mayoría hacia la luz (espacio interno) del folículo. Normalmente una membrana basal rodea a cada folículo, si estas están inactivas suelen ser de forma achatada a escamosa, pero bajo la influencia de TSH comienzan a secretar y adoptan una forma cuboide y cilíndrica achatada. Las células foliculares producen la hormona tiroxina (Tetraiodotironina o T4) que contiene 4 átomos de yodo y la hormona triiodotironina (T3) que contiene solo 3 átomos de yodo. Entre los folículos yacen en menor cantidad las células parafoliculares o células c que producen calcitonina y participa en la regulación de la homeostasis del calcio (Tortora & Derrickson 2014, Fagman & Nilsson, 2010; Nilsson & Fagman, 2013).

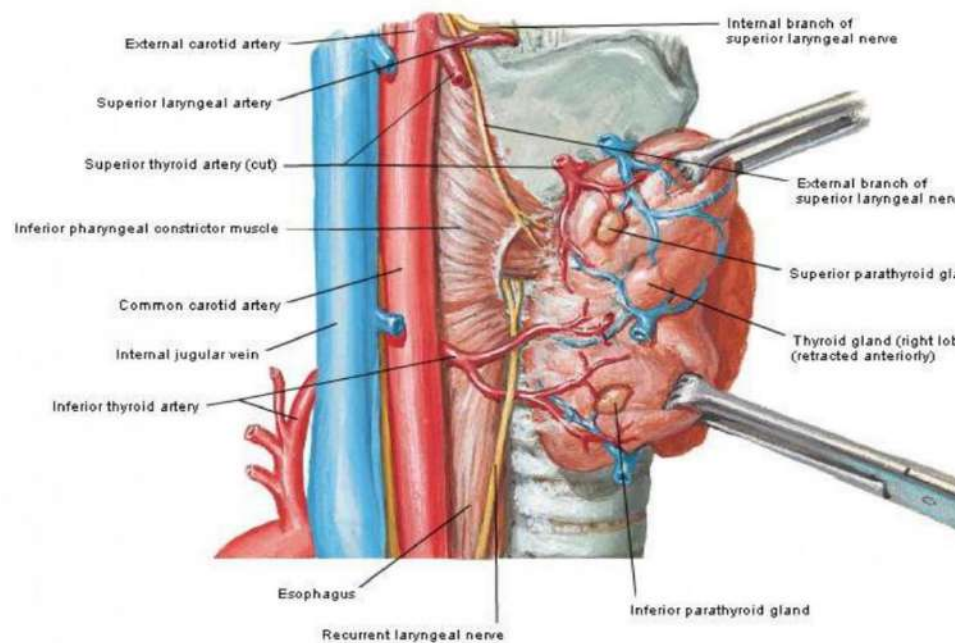
Al lado del tiroides pasa el nervio recurrente el cual inerva la laringe y permite la movilización en la fonación. Por lo tanto, puede perjudicarse cuando se lesiona en la cirugía, o se estira o presiona por crecimiento importante del tiroides provocando una ronquera típica por parálisis completa o parcial de las cuerdas vocales (Sadler et al., 2012, Ángeles Martín-Almendra, 2016).

### **1.2.2 Conformación exterior y relaciones**

La tiroides tiene forma de un anillo, cuya concavidad está dirigida hacia atrás, abraza estrechamente a los conductos alimentario y respiratorio (forma de H). Se consideran dos partes de la tiroides:

- A. **Istmo:** Parte media, estrecha, tiene 1 cm de altura por 5-6 mm de grueso, tiene dos extremidades una derecha y una izquierda. La cara anterior es plana, ligeramente convexa, corresponde a los músculos infrahioideos, aponeurosis y a la piel. La cara posterior es cóncava, abraza el cricoides y los dos primeros anillos de la tráquea.
- B. **Lóbulos laterales:** Partes voluminosas, cada uno de estos tienen la forma de una pirámide triangular de base inferior y por lo tanto tienen una base, vértice, tres caras y tres bordes.
  - 1. Base: Corresponde al sexto anillo de la tráquea, situada a centímetros del esternón y es convexa.

2. Vértice: Corresponde al borde posterior de cartílago tiroides (Puede ser en el tercio inferior o medio), redondeado y romo.
3. Caras: Interna (cóncava y abraza las partes laterales de la tráquea, laringe, faringe y del esófago), externa (convexa, cubierta por 3 planos musculares (esternotiroideo, esternocleidomastoideo, omoplato hioideo y esternocleohioideo), aponeurosis cervical, cutáneo y piel) y posterior (se encuentra en relación con el paquete vasculonervioso del cuello (carótida primitiva) **(Figura 3)**).



**FIGURA 3:** Relaciones anatómicas de la glándula tiroides. Imagen tomada de: (Pastor, 2010).

4. Bordes: Anterior (vértice del lóbulo hacia el istmo acompañado de la arteria cricotiroidea y del nervio laríngeo externo), posteroexterno (en relación con la yugular interna), postero interno (entre carótida primitiva y conducto laringotraqueal, en relación con la arteria tiroidea inferior y nervio recurrente) (Tortora & Derrickson 2014, Fagman & Nilsson, 2010 Quiroz Gutiérrez, F., 2004, Latarjet & Ruiz 2013).

### 1.2.3 Vasos y nervios

🦋 **Arterias:** Las arterias proceden: Primero de dos arterias tiroideas superiores, ramas de la carótida externa (cada una proporciona al cuerpo de la tiroides tres ramas: interna, externa y posterior). Después de dos arterias tiroideas inferiores, rama de la subclavia (cada una proporciona al cuerpo de la tiroides tres ramas: inferior, posterior y profunda). En ocasiones de una tiroidea media o también llamada tiroidea de Neubauer que nace de la aorta. Las ramificaciones de estas arterias caminan primero, irregularmente flexuosas hacia la superficie exterior de la glándula y posteriormente penetran en su espesor, dividiéndose en ramos más delgados (**Figura 4**).

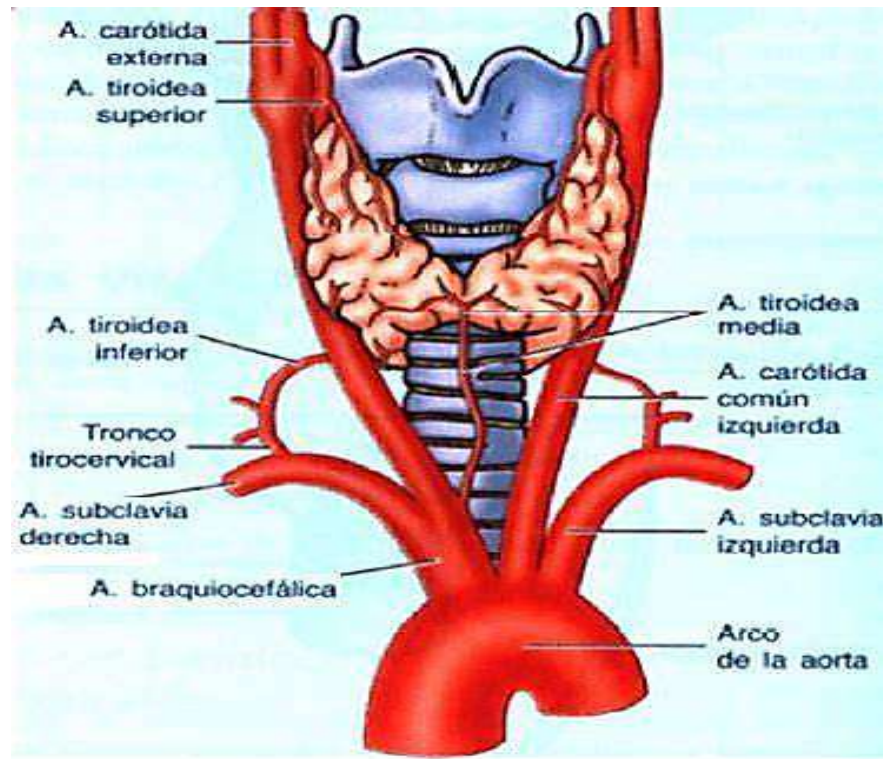
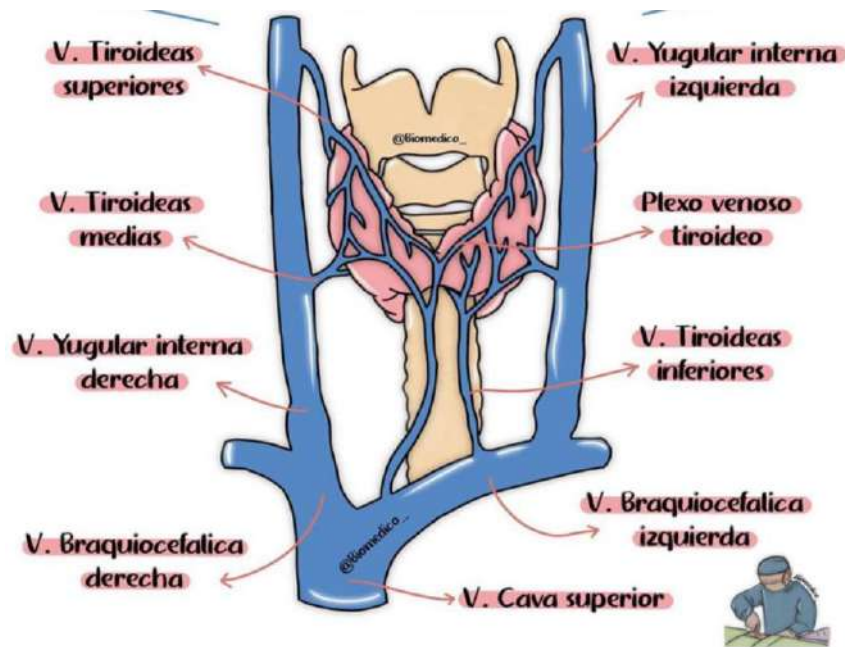


FIGURA 4: Arterias que irrigan la glándula tiroides. Imagen tomada de <https://www.udocz.com/apuntes/237019/patologia-de-tiroides>. (Castelo, 2014)

🦋 **Venas:** Todas son avalvulares y forman alrededor de la glándula un rico plexo llamado tiroideo. Las venas que parten de este se dividen en tres grupos: (venas superiores (arterias del mismo nombre y se abren en la yugular interna de manera directa o en el tronco que le es común con la facial y lingual denominado tronco tirolinguofacial) venas tiroideas inferiores (nacen en el borde inferior de la tiroides y van a las yugulares internas y al tronco braquiocefálico izquierdo) y las venas tiroideas medias (se encuentran entre las superiores e inferiores y van a desembocar en la yugular interna) (**Figura 5**).



**FIGURA 5:** Drenaje venoso de la glándula tiroides: Los afluentes venosos de este órgano se unen para formar las venas tiroideas superior, media e inferior. El primero de estos tres vasos proviene del polo superior de la glándula tiroides y pasa por la arteria del mismo nombre. Pasa a través de la arteria carótida y luego drena en la vena yugular interna. La vena tiroidea media surge del lado lateral de la glándula, trayendo sangre desoxigenada de la parte inferior de la glándula y también drenando hacia la vena yugular interna. Imagen tomada de: (Guerrero, 2020).

- 🦋 **Ganglios linfáticos:** Forman alrededor de la glándula un plexo peritiroideo, los troncos que parten de él se dividen en: linfáticos descendentes (van a terminar en ganglios situados delante de la tráquea y encima del timo) y linfáticos ascendentes (terminan en parte (los medios) en uno o dos ganglios pre laríngeos y en parte (laterales) en ganglios laterales del cuello).
- 🦋 **Nervios:** Estos proceden del simpático cervical (ganglio cervical medio y segundo nervio cardiaco) y de los nervios laríngeo superior y laríngeo recurrente (Guyton & Hall, 2021, Fagman & Nilsson, 2010).

### 1.3 Fisiología de la glándula tiroides

La glándula tiroides tiene funciones primarias como la síntesis y liberación de la T4 (93%) y T3 (7%), las cuales interfieren en la maduración del sistema nervioso central, hueso e intestino; posteriormente en edad adulta participa en el mantenimiento de la mayoría de los tejidos. Si la secreción tiroidea está ausente se relaciona directamente con un descenso metabólico de hasta un 50% por debajo de lo normal (Ángeles Martín-Almendra, 2016b, Hawkins Carranza et al., 2017, Santiago-Peña, 2019).

La hormona estimulante de tiroides o también llamada tirotropina es una hormona hipofisaria que tiene como objetivo principal el control de la función tiroidea. Esta hormona actúa ligándose a los receptores de TSH (R-TSH) que se encuentran en la membrana de las células foliculares propias de la tiroides y es regulada al mismo tiempo por la hormona liberadora de tirotropina (TRH). La cantidad de T3 y T4 circulantes ejercen inhibición de la secreción de TSH y estimulación de TRH por medio del mecanismo de feedback negativo. Cuando la TSH se liga a su receptor se produce la activación de las vías que se encargan de la regulación del crecimiento y función de la tiroides (Braunstein, 2022, Díaz et al., 2010).

### 1.3.1 Síntesis de la hormona tiroidea

La síntesis de hormonas tiroideas depende de la presencia de cuatro factores:

**Yodo:** La ingesta de yodo en la dieta de 100 µg al día es importante para la formación de hormonas tiroideas en óptimas cantidades; esto puede variar de acuerdo con la edad y la gestación (Adultos 150 µg, Niños 90-120 µg y en embarazadas hasta 200 µg) (Díaz et al., 2010). Normalmente ingerimos el yodo de manera inorgánica denominado yoduro o yodato, después se absorbe a nivel de intestino y transportado por medio del torrente sanguíneo, su paso por la GT es rápida y con alta afinidad por los folículos tiroideos; este procedimiento es conocido como captación tiroidea y se realiza por el transportador específico denominado (Transportador de yoduro de sodio por sus siglas en inglés; NIS y que se encuentra anclado a la membrana folicular tiroidea y eso le permite la captación de yodo por un mecanismo acoplado a yodo; por esta razón se suele utilizar como método diagnóstico y de tratamiento el yodo radioactivo (Ángeles Martín-Almendra, 2016, Díaz et al., 2010).

El yodo se absorbe en el intestino delgado; la liberación de yoduro es liberado por medio de hidrólisis enzimática se lleva a cabo a nivel de hígado y riñón (Brandan et al; 2010). El yoduro se puede depurar del plasma al unirse a proteínas plasmáticas principalmente a la albumina, por medio de la glándula tiroidea propiamente, por los riñones y glándulas salivales y gastrointestinales; sin embargo, el yoduro que pasa a las glándulas gastrointestinales se reabsorbe y no se elimina de manera directa. La depuración renal va a estar relacionada directamente con la tasa de filtración glomerular (Díaz et al., 2010, Naharro et al., 2009).

Por lo tanto, en la circulación sanguínea podemos encontrar el yoduro de manera orgánica e inorgánica, puesto que solo el 60% es excretado de manera renal y el restante lo capta la tiroidea en su forma inorgánica para poder incorporarse posteriormente a las hormonas tiroideas.

El yodo que no suele utilizarse puede eliminarse por medio de heces, pero en mayor cantidad de manera renal y esto hace necesaria la existencia de un equilibrio entre los ingresos y egresos del yodo (Naharro et al., 2009, Santiago-Peña, 2019, Ángeles Martín-

Almendra, 2016b). Cuando este equilibrio no se logra suele tener diferentes consecuencias de acuerdo con la edad de la persona con esta yododeficiencia (**Cuadro 1**):

<b>Cuadro 1: Consecuencias de deficiencia de yodo por edad.</b>	
<b>Edad</b>	<b>Consecuencias</b>
<b>Fetomaternas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Infertilidad</li> <li>⇒ Abortos o pérdidas fetales</li> <li>⇒ Prematuridad</li> <li>⇒ Anomalías congénitas</li> <li>⇒ Cretinismo neurológico</li> <li>⇒ Deficiencia mental</li> <li>⇒ Sordomudez</li> </ul>
<b>Recién nacido</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Enanismo</li> <li>⇒ Bocio congénito</li> <li>⇒ Retraso mental</li> <li>⇒ Estrabismo</li> <li>⇒ Diplejía espástica</li> <li>⇒ Hipotiroidismo</li> </ul>
<b>Niños-adolescentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Bocio</li> <li>⇒ Hipotiroidismo</li> <li>⇒ Retraso del crecimiento</li> <li>⇒ Deterioro intelectual</li> <li>⇒ Alteraciones del rendimiento escolar</li> </ul>
<b>Adultos-adultos mayores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Bocio e hipotiroidismo</li> <li>⇒ Deterioro cognitivo</li> <li>⇒ Neoplasias tiroideas</li> <li>⇒ Hipertiroidismo por exposición a yodo</li> <li>⇒ Hipertiroidismo espontánea del anciano</li> </ul>
Reconstruida a partir de (Ángeles Martín-Almendra, 2016a)	

**🦋 Tiroglobulina (TG):** Es definida como una glicoproteína formada por dos subunidades, el gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 8 y se forma en las células foliculares de la tiroides específicamente el retículo endoplásmico rugoso. La TG secretada para el coloide debe someterse a yodación para la formación de las hormonas

tiroideas, cuando la TG se encuentra yodada contiene radicales (monoyodotirosina (MIT), diyodotirosina (DIT), T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) los cuales se almacenan en el coloide y eso permite que exista una reserva de estas hormonas (Naharro et al., 2009). La TG está almacenada en la GT sin embargo, no se puede utilizar y si por alguna razón saliera a torrente sanguíneo no sería reconocida y el sistema inmune suele formar anticuerpos antitiroglobulina y podría ser un factor para ocasionar un proceso de tiroiditis inmunitaria (Ángeles Martín-Almendra, 2016b). La relación de que existan cantidades normales de yodo asegura cantidades suficientes de TG yodada en la tiroides y por lo tanto, cantidades adecuadas de hormonas tiroideas por lo menos para 100 días. El valor normal de TG es de 6 ng/ml.

**Tiroperoxidasa (TPO):** Es conocida como la peroxidasa de la tiroides y es denominada como una hemoproteína glicosilada, ligada a los tirocitos en la membrana apical (lado luminal). Tiene actividad enzimática y puede catalizar dos tipos de reacciones:

⇒ Incorporación de yodo a grupos tirosilos de la TG para poder obtener la MIT y DIT.

⇒ Acoplamiento de un MIT + DIT para dar origen a T<sub>3</sub> o el acoplamiento de dos DIT para dar origen a T<sub>4</sub>.

Cuando el yoduro es captado por la GT debe pasar por el procedimiento de oxidación antes de poder ser utilizado como agente yodante en la síntesis de estas hormonas, la oxidación la cumple la TPO usando un segundo sustrato denominado peróxido de hidrogeno (Díaz et al., 2010).

**Peróxido de Hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):** Es generado por oxidasas tiroideas 1 y 2, enzimas también conocidas como *DUOX/LNOX*. Son dos glicoproteínas y se encuentran en mayor cantidad en el citoplasma celular y en menor cantidad en la superficie externa de la membrana plasmática apical del tirocito. La participación del (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) es la facilitación para llevar a cabo la oxidación del yoduro para posteriormente unirse a la tirosina en su forma de yodonio y al mismo tiempo el acoplamiento de aminoácidos yodados a la acción de TPO (Díaz et al., 2010, Naharro et al., 2009).

Propiamente el proceso de síntesis de hormonas tiroideas esta dividido en fases de acuerdo con el orden que sigue el proceso y se describirá cada una a continuación:

- I. Captación: En esta etapa se lleva a cabo el transporte del yoduro con ayuda de NIS y lo acumula en el interior de los tirocitos y es denominado como yodo del primer pool.
- II. Transporte: Tanto el yoduro del primer y segundo pool se transportan de la membrana basal a la apical del enterocito, por medio de la PDS sale el ion al coloide.
- III. Oxidación: El yoduro es propiamente oxidado por medio de la H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y mediado por la enzima *tiroxidasasa (Thox)* para obtener yodonio.
- IV. Yodación: Por medio de la TPO el yodonio entra a la TG, para producir las yodotirosinas no activas hormonalmente hablando, tanto las MIT como las DIT.
- V. Acoplamiento: En este proceso nuevamente participa la TPO y consiste en convertir las yodotirosinas inactivas formar yodotironinas hormonalmente activas (T3 y T4), mediante el acoplamiento de dos DIT para obtener T4 o el acoplamiento de MIT+ DIT y tener como resultado T3 (Guyton & Hall, 2006).

Una vez que están hormonas activas se obtienen se van acumulando en el coloide de los folículos tiroideos unidos a la TG y para poder salir al torrente sanguíneo se necesita que la tiroglobulina se encuentre en el interior del tirocito para posteriormente salir a la sangre y se lleva a cabo mediante otras dos etapas.

- VI. Captación: El coloide del lumen folicular es captado por dos procesos en pequeñas cantidades:
  1. Macropinocitos: Por endocitosis se forman pseudópodos de la membrana apical.
  2. Micropinocitos: En la superficie apical se forman pequeñas vesículas.
- VII. Ruptura: Con ayuda de la catepsina D y tiol proteasas posteriormente a la endocitosis las vesículas se fusionan con lisosomas (tienen pH ácido y es el responsable de la activación de estas enzimas) y se lleva a cabo el proceso de proteólisis y degradación de TG. Como resultado de la ruptura de los enlaces peptídicos que mantienen las yodotirosinas y yodotironinas con la TG se liberan MIT, DIT, T3 y T4 de la TG (Pisarev et al., 2005).

Las hormonas tiroideas se encuentran dentro del lisosoma, pasan luego al citosol y posteriormente al plasma y está relacionado este proceso con el transportador MCT8.

Tanto las MIT como las DIT liberadas de la TG pasan por un proceso de deshalogenación por medio de la enzima *deshalogenasa* (Dhal) la cual se encuentra en el citosol de los tirocitos, y da como resultado la separación del yodo de las tirosinas para poder reciclarlo (yodo del segundo pool), por lo cual es importante este mecanismo cuando existe deficiencia de yodo.

La GT secreta en mayor cantidad la yodotironina T4 sin embargo la T3 liberada de la GT un porcentaje proviene de la síntesis de esta hormona y el resto de la desyodación de la T4 a T3 mediada por las *desyodinasas* 1 y 2.

La T3 es una de las dos hormonas que tiene mayor efecto a nivel de los tejidos periféricos; razón por la cual se considera como la verdadera hormona o la hormona en forma activa, considerando a T4 como una pro-hormona que por medio de la desyodación pasara a T3. Como se mencionó anteriormente para el proceso de desyodación participan diferentes enzimas denominadas *desyodasas* propiamente existen 3 tipos D1, D2 y D3 y se diferencian entre si por los tejidos en los que predominan, afinidad por sustratos, requerimiento de cofactores y sensibilidad a diferentes inhibidores (Guyton & Hall, 2006, Díaz et al., 2010).

**D1:** Esta enzima se expresa en las células parenquimatosas del hígado, células del túbulo proximal renal y en las células foliculares de la tiroides; su función principal es generar las concentraciones de T3 mediante la conversión de T4 a T3 y de T3 a T2, se considera que participa en la recuperación del yoduro de los derivados inactivos para posteriormente ser utilizado en la síntesis de hormonas tiroideas. Cuando existe hipertiroidismo la actividad de D1 esta aumentada tanto en riñón como en hígado caso contrario en el hipotiroidismo; solo D1 se inhibe por Propiltiouracilo(PTU).

**D2:** Esta enzima se expresa principalmente en cerebro, adenohipófisis y en tejido graso (pardo); su mRNA para esta enzima se expresa en el corazón, pero también actúa en el musculo esquelético y la GT. Esta enzima tiene la función principal de la producción

intracelular de T3 en los tejidos periféricos a partir de la T4 circulante. En el hipotiroidismo la D2 suele estar aumentada y disminuida en el hipertiroidismo.

**D3:** Se expresa en diferentes tejidos como hígado, intestino, cerebro, piel y placenta. Esta enzima cataliza la desyodación de T4 convirtiéndola en rT3 y T3 en T2. Su actividad puede aumentar con la presencia de ciertos tumores (hepatocarcinoma, hemangioma y carcinoma de células basales) y en el tejido fetal por lo cual es considerada una proteína oncofetal. Cuando existe hipertiroidismo D3 se aumenta en cerebro y piel y disminuye en el caso de hipotiroidismo.

Por lo tanto, la T3 intracelular en cada tejido tiene dos procedencias tanto la T3 plasmática como la generación local de T3 a partir de la T4 y de esta manera puede justificarse que la disponibilidad intracelular de T3 depende de las diferentes actividades enzimáticas en cada tejido (Díaz et al., 2010) (Figura 6).

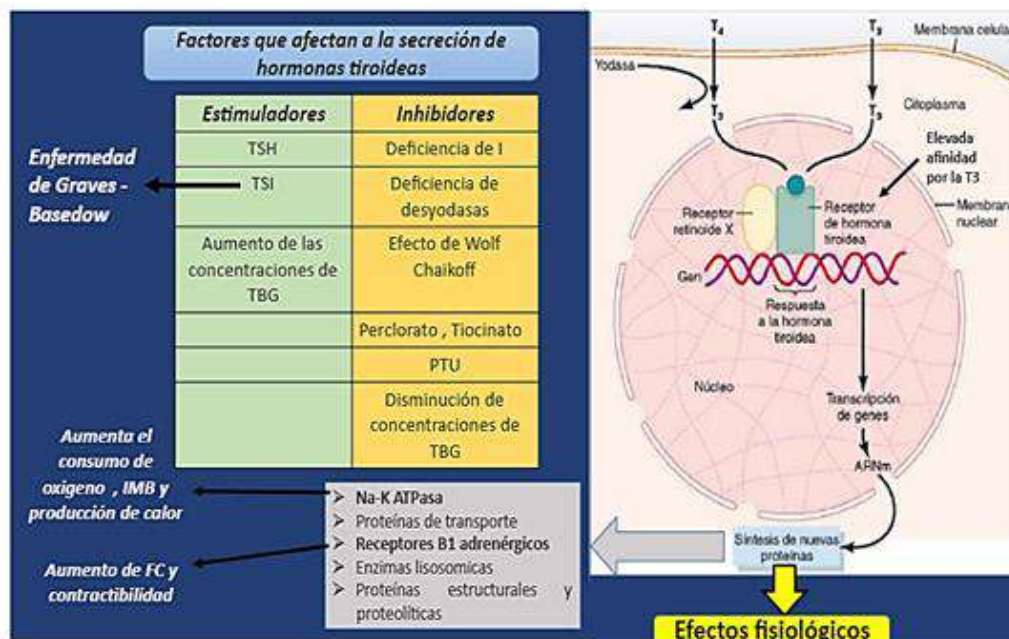


Figura 6: Factores que afectan la secreción de hormonas tiroideas.

Figura tomada de: (Gozu, 2016) <https://www.udocz.com/apuntes/143008/fisiologia-de-tiroides>

### **1.3.2 Transporte hormonal**

#### **1.3.2.1 Transporte transmembrana de yoduro**

Las hormonas tiroideas suelen ejercer su efecto en otro lugar de donde se lleva a cabo su síntesis y liberación propiamente. Tienen un sistema de distribución siendo separadas de la TG y pasan a los capilares de los folículos y se fijan a la proteína transportadora de compuestos yodados (TBG), de este modo la mayoría de las hormonas tiroideas circulan ligadas y solo una pequeña parte lo hace de manera libre; se utilizan para valorar la función tiroidea realmente efectiva (T3 libre y T4 libre) tomando en cuenta que es más abundante de ocho a diez veces T4 libre que T3 libre (Ángeles Martín-Almendra, 2016b, Guyton & Hall, 2021)

Para llevar a cabo el transporte hormonal es necesaria la captación de yoduro por los tirocitos para la síntesis de las hormonas tiroideas, después el transporte de yodo es considerado un proceso activo dependiente de sodio (el transporte de dos iones de sodio permite la entrada de un átomo de yodo) contra un gradiente de concentración. Este procedimiento descrito es denominado “atrapamiento de yodo” y funciona gracias al cotransportador NIS el cual tienen una alta afinidad por el yodo y se expresa en diferentes tejidos (GT, glándulas salivales, células de la mucosa gástrica, células del cuello uterino, en las mamas durante la lactancia y en la placenta en el embarazo).

Entonces el transporte de yoduro está directamente relacionado con la cantidad de yodo que se consume; si existen niveles bajos de yodo aumenta la expresión de NIS (Estimula la captación de yoduro), por el contrario, si se tienen niveles elevados de yodo disminuye esta expresión por NIS (disminuye captación de yoduro). Es importante mencionar que este cotransportador NIS también está regulado hormonalmente por la TSH.

Posteriormente participara un segundo transportador denominado pendrina (PDS), es una glicoproteína que se encuentra en la membrana plasmática de las células foliculares de la GT específicamente en la zona apical, es codificado por el gen PDS y es el encargado de el transporte del yoduro al material coloide funcionando como un facilitador de transferencia apical de yoduro al lumen folicular.

Por último, se ha identificado un tercer transportador proteico, conocido como “Transportador Apical de Yoduro”, su función es el transporte de ácidos grasos de cadena corta y participa en el transporte de yoduro sin embargo, aún se desconoce el mecanismo ((Díaz et al., 2010; Naharro et al., 2009).

#### **1.3.2.1 Transporte plasmático y distribución tisular de las hormonas tiroideas**

Existen tres principales proteínas encargadas del transporte de las hormonas tiroideas (T3 y T4): Albumina (ALB), Transtiretina (TTR/TBPA) y la Globulina de la unión a la tiroxina (TBG). Cuando existe la unión de las hormonas tiroideas con estas proteínas ayuda a aumentar las reservas de la hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y al mismo tiempo regulando la distribución de hormonas a determinadas regiones hísticas para evitar excesos. Las alteraciones estructurales, anomalías en síntesis y degradación de estas tres proteínas sintetizadas en el hígado producen cambios en las concentraciones de hormo tiroidea (HT) en plasma. La TBG es dependiente de los estrógenos (aumento de TGB, T3 y T4 en uso de anticonceptivos y embarazo), la TTR también se sintetiza en los plexos coroideos y se asocia con la entrada de T4 en el SNC.↑↓

La T4 en un 70% se une a la TBG, en un 20% a la ALB y solo un 10% a la TTR, sin embargo; esta unión tiene una afinidad diez veces mayor que la T3 relacionada con su tasa de aclaramiento metabólico que es más lenta y por ende tiene una vida media mayor (7 días aproximadamente) comparada a la vida media de T3 (18-25 hrs).

Existe un equilibrio reversible entre las hormonas unidas a proteínas y la fracción libre, puesto que solo la hormona libre es la que esta disponible para los tejidos; los mecanismos que regulan el eje tiroideo están concentrados en el mantenimiento de concentraciones normales de las hormonas libres (Naharro et al., 2009,Pisarev et al., 2005). **(Figura 7)**.

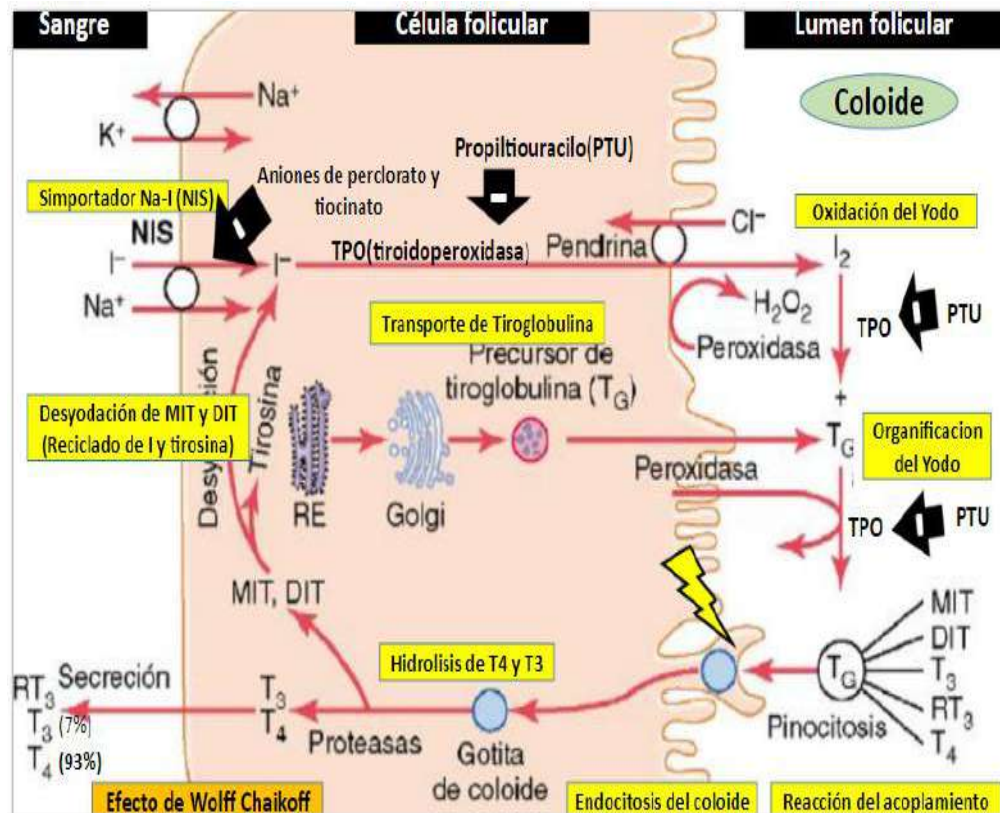


Figura 7: Factores que afectan la secreción de hormonas tiroideas.

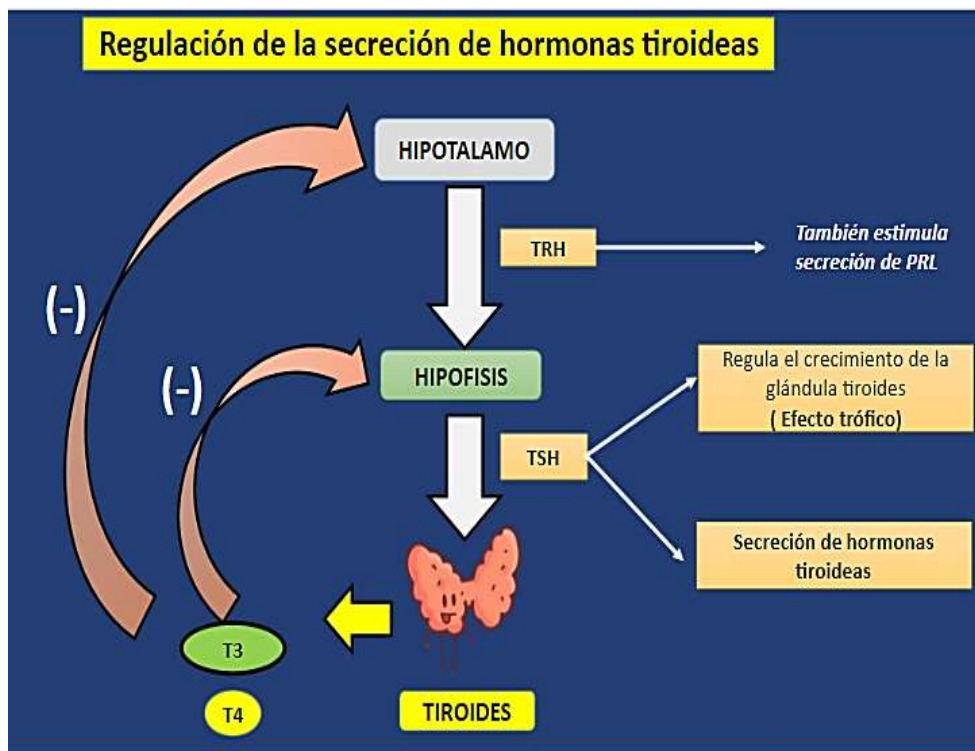
Tomada de: (Gozu, 2016) <https://www.udocz.com/apuntes/143008/fisiologia-de-tiroides>

### 1.3.3 Autorregulación tiroidea

Ante una ausencia de TSH, la glándula tiene la capacidad de regular la cantidad de ingesta de yodo y la cantidad de hormonas sintéticas. El propósito principal del mecanismo de autorregulación de la tiroides es regular la glándula tiroides en presencia de un suministro repentino de yodo. Si la concentración circulante de este elemento es de 10 a 100 veces superior a la normal debido a la administración aguda, la TSH reduce la producción de cAMP, lo que reduce la síntesis de TG y su yodación. Este efecto, conocido como efecto Wolff-Tchaikoff, es capaz de evitar este efecto inhibitor gracias a un mecanismo negativo en la glándula tiroides que reduce el transporte de yoduro activo.

Es muy probable que se trate de un compuesto orgánico yodado que aún no ha sido bien identificado. Como resultado, el yoduro intratiroideo disminuye por debajo de las concentraciones inhibitorias y se alcanza una nueva situación de equilibrio en la que se libera

la misma cantidad de hormona que antes del bloqueo. Gracias al efecto Wolff-Chaikoff, las glándulas se autorregulan, evitando así el hipertiroidismo inicial por exceso de yodo y gracias a los mecanismos de escape, evitando el hipotiroidismo por un bloqueo demasiado prolongado (Díaz et al., 2010) (Figura 8).



**FIGURA 8:** Regulación de la secreción de hormonas tiroideas.  
Tomada de: (Gozu, 2016) <https://www.udocz.com/apuntes/143008/fisiologia-de-tiroides>.

#### 1.3.4 Eje hipotálamo- hipófisis-tiroides

La TSH es un importante regulador endocrino de la función tiroidea. Es el principal responsable de la nutrición de las glándulas, el metabolismo del yodo, la síntesis de hormonas tiroideas y su liberación en la sangre.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de circuito de retroalimentación endocrino. Hay 3 pasos en este eje: el hipotálamo, la hipófisis y la glándula tiroides. La TRH hipotalámica estimula la hipófisis para producir TSH, que a su vez estimula la síntesis y secreción de la hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas, a su vez, inhiben la producción de TRH y TSH a nivel del hipotálamo y la hipófisis, respectivamente, mediante retroalimentación negativa.

Los estrógenos de manera externa participan como estimuladores de la síntesis y secreción de TSH, lo que puede ayudar a explicar la alta incidencia de enfermedad tiroidea en las mujeres. Existe un punto de ajuste o autorregulación en este eje y está determinado por la TSH, de la misma manera suele comparar los niveles de hormonas tiroideas que recibe la hipófisis con otros tejidos periféricos. Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera a un ritmo diario pulsátil, alcanzando su punto máximo por la noche. Esta hormona hipofisaria tiene receptores de membrana y, por lo tanto, debe utilizar segundos mensajeros biológicos como mecanismo de transducción de señales. Cuando se lleva a cabo la unión de TSH y su receptor en la GT se activan dos vías: La estimulación de la vía de la proteína quinasa- A (PKA), que está íntimamente relacionada con la proliferación celular a nivel glandular y control de la nutrición tiroidea y por otro lado se activa la vía de la proteína quinasa- C (PKC) teniendo su participación en la síntesis del  $H_2O_2$  (Pisarev et al., 2005, Díaz et al., 2010).

La TSH actúa sobre la GT en niveles y manera diferente los cuales se detallan en el **(Cuadro 2)**:

**Cuadro 2: Efectos de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH)**

Nivel	Efecto
<b>Tirocito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>↑ expresión de receptores de TSH.</li><li>Hipertrofia GT y ↑ secreción de células tiroideas.</li><li>Hipertrofia GT transformando sus células cuboides en cilíndricas.</li></ul>
<b>Metabolismo-yoduro</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>↑ del NIS a largo plazo</li><li>↑ concentración de yoduro folicular.</li><li>↑ flujo sanguíneo de la GT/ aporte de yoduro.</li><li>↑ flujo de yoduro desde el tirocito.</li></ul>
<b>Síntesis de hormonas tiroideas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>↑ expresión de TG y TPO.</li><li>↑ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></li><li>↑ NADPH- vía de las pentosas.</li><li>↑ yodación de tirosina/ acoplamiento</li></ul>
<b>Secreción de hormonas tiroideas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>↑ proteólisis de TG intrafolicular.</li><li>↑ liberación de TG en plasma</li></ul>
Adaptada a partir de: (Díaz et al., 2010)	

Sin embargo, existen diferentes formas de modificar las actividades normales de este eje, a nivel de hipotálamo la somatostatina y la dopamina son inhibidores fisiológicos de la secreción de TRH: los estrógenos aumentan la respuesta a la TRH, pero los glucocorticoides inhiben su acción. Las catecolaminas también juegan un papel, es decir la vía alfa 1- adrenérgica es inhibitoria, mientras que la vía alfa 2 es estimulante. A nivel de la tiroides, el factor de necrosis tumoral y la interleucina-1 inhiben la secreción de TSH y, por lo tanto, pueden desempeñar un papel en el síndrome del eutiroides enfermo. La regulación intratiroidea de la función tiroidea también es importante; de alguna manera, los cambios en el yodo orgánico glandular producen cambios recíprocos en la actividad de transporte de

yodo de la tiroides y controlan el crecimiento, la captación de aminoácidos, el metabolismo de la glucosa y la síntesis de ácidos nucleicos (Ángeles Martín-Almendra, 2016).

### **1.3.5 Función de las hormonas tiroideas en el organismo**

De manera general estas hormonas son las encargadas de activar un porcentaje importante de genes y por la síntesis elevada de enzimas proteicas en la mayoría de las células del organismo tiene efectos en diferentes procesos y por mencionar los más importantes son el correcto crecimiento y desarrollo, acción termorreguladora, aumentan el consumo de oxígeno, aumenta la eritropoyetina, eleva el gasto y frecuencia cardiaca, participan en la síntesis y degradación de glucógeno y utilización de glucosa, necesarias para formar la vitamina A, estimulan el crecimiento y diferenciación celular, importante para el desarrollo del SNC y periférico (Ángeles Martín-Almendra, 2016, Díaz et al., 2010) **(Cuadro 3)**.

### Cuadro 3: Funciones de las hormonas tiroideas

#### Crecimiento

- Induce crecimiento y desarrollo normal del cerebro.
- ↓ cantidades de hormonas tiroideas- retrasar crecimiento y maduración SNC - Disminución de talla y retraso mental.

#### Metabolismo basal

- Aceleran el metabolismo de todos los tejidos corporales excepto de bazo, retina, testículos y pulmones.
- Cuando T4 aumenta de manera importante el índice metabólico basal puede aumentar hasta un 60-200% del valor normal y determina el aumento de consumo de glucosa, grasas y proteínas.

#### Cardiovasculares

- Aceleración del metabolismo --> Aumento del consumo de  $O_2$  y producción de metabolitos finales--> Vasodilatación
- ↑ Flujo sanguíneo, frecuencia/ contractilidad cardíaca.

#### Gastrointestinales

- Estimulan la función de todo el tracto gastrointestinal.
- ↑ Motilidad y sus secreciones
- ↑ Apetito

#### Función muscular

- Favorece la contracción muscular, biosíntesis de miosina y enzimas lisosómicas.
- ↑ Actividad de CPK y captación celular de glucosa.

#### Gonadal

- Provocan variaciones en la concentración de globulina de unión a hormonas sexuales
- Cambios en la fracción libre de hormonas sexuales (Hipertiroidismo están aumentadas y por lo tanto provoca irregularidades menstruales e impotencia).

#### Sistema óseo

- Estimula la osteogénesis por el estímulo directo con la *fosfatasa alcalina*, osteocalcina y colágeno.
- Estimula la osteólisis de manera indirecta por el efecto paracrino de factores secretados por los osteoblastos-->activarán los osteodastos--> Median la resorción ósea.
- HT son fundamentales para la maduración de centros de crecimiento- huesos fetales y remodelación del hueso maduro mineralizado.
- T3 estimula la reabsorción ósea.

#### Embarazo

- TRH cruza la barrera placentaria y participa en la maduración del eje hipotálamo hipófisis tiroideas en el feto.
- TSH no cruza la barrera placentaria razón por la que no participa a nivel fetal.
- Suelen a estar modificados los niveles de HT durante el embarazo por todos los procesos fisiológicos.

Adaptada a partir de: (Diaz et al., 2010).

## **1.4 Definición de hipotiroidismo**

El hipotiroidismo (HT) es un estado clínico y bioquímico que se obtiene por múltiples anomalías estructurales y funcionales provocando una pérdida en la homeostasis del cuerpo por la insuficiente producción de hormonas tiroideas, por lo tanto, afecta el crecimiento, desarrollo y regulan una gran cantidad de procesos celulares; su ausencia o déficit tiene importantes consecuencias (Junchaya, 2014, Ashok et al., 2022; Quintanilla Ferrufino et al., 2020). Debido a las diversas variantes y síntomas inespecíficos su definición es principalmente bioquímica. De acuerdo con la localización de la alteración puede clasificarse como primario si la función está afectada directamente en la GT y como secundario o terciario si predomina una baja estimulación a nivel hipotalámico hipofisiario (Alonso et al., 2021).

El Hipotiroidismo primario (HTP) es el déficit hormonal más frecuente en la práctica diaria y bioquímicamente se define como el aumento TSH con T4L baja y está relacionado por la afección primaria en la GT (Gutiérrez Cabezas et al., 2019).

## **1.5 Incidencia y prevalencia**

El Hipotiroidismo es una enfermedad común de deficiencia de hormonas tiroideas, con una prevalencia variable en la población general de acuerdo con la región geográfica representando 0,3% y 3,7% en los Estados Unidos y entre 0,2% y 5,3% en Europa; sin embargo existen estudios que evidencian la prevalencia hasta del 10.95% en la población general (Ashok et al., 2022, (Junchaya, 2014). Por otro lado, si tomamos en cuenta a pacientes mayores de 60 años y que por cada paciente hay dos pacientes subclínicos o no diagnosticados esta cifra pueda llegar al 15% (Gutiérrez Cabezas et al., 2019, Silva et al., 2018). Las mujeres tienen mayor predisposición a desarrollar hipotiroidismo (14 veces más frecuente) en relación con los hombres alcanzando una prevalencia del 15.86% (Junchaya, 2014). El Hipotiroidismo es común en los ancianos afectando de igual manera más a las mujeres comparado con los hombres (5-20% vs 3.8%) (Ashok et al., 2022; Quintanilla Ferrufino et al., 2020).

El hipotiroidismo primario es más frecuente que el hipotiroidismo secundario o terciario (aproximadamente 1000 a 1) en ambos sexos y en todas las edades y la causa principal en todo el mundo sigue siendo la deficiencia de yodo y de origen autoinmune en general secundario a tiroiditis de Hashimoto y suele asociarse a bocio duro, no dejando de lado las causas iatrogénicas como el hipotiroidismo postterapéutico por terapia con yodo radioactivo y la cirugía para el hipertiroidismo (Ashok et al., 2022).

La incidencia en México es de 3.5 mujeres por cada 1000 y de 0.6 por cada 1000 hombres, y como consecuencia es considerado un problema común en la atención primaria como en el área de endocrinología (Eloy et al., 2018, Sulejmanovic et al., 2020).

## 1.6 Factores de riesgo

Existen diferentes factores de riesgo para tener un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo, los cuáles se muestran en el **(Cuadro 4)**.

<b>Cuadro 4: Factores de riesgo de Hipotiroidismo</b>	
<b>Más frecuentes</b>	
⇒	Genero (Mujeres)
⇒	Edad avanzada (>65 años)
⇒	Raza (Blanca)
⇒	Enfermedades autoinmunes (Diabetes tipo 1, vitíligo, síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoide, Esclerosis Múltiple, Lupus Eritematoso)
⇒	Tratamiento de radiación de tiroides, cirugía de tiroides o historia de disfunción tiroidea.
⇒	Uso de medicamentos como litio, amiodarona, interferón alfa, sunitib y sorafenib)
⇒	Historia familiar de patología tiroidea, presencia de bocio o/y ATPO positivo.
⇒	Mujeres posparto

Menos frecuentes
⇒ Atrofia Gástrica
⇒ Enfermedad celiaca
⇒ Síndrome de Down
⇒ Hiperprolactinemia
⇒ Anemia perniciosa
⇒ Insuficiencia cardiaca
⇒ Síndrome de Turner
⇒ Dislipidemias
⇒ Hipertensión pulmonar primaria
Adaptada a partir de: <a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html">www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html</a> y . (Rosero & Tenorio, 2021).

## 1.7 Clasificación de hipotiroidismo

El hipotiroidismo se clasifica según diversas variables, congénito o adquirido, según el inicio de la enfermedad, por su gravedad en clínico y subclínico y de acuerdo con su etiología en primario o secundario. En el presente proyecto de investigación nos enfocaremos en hipotiroidismo primario (Junchaya, 2014).

### 1.7.1 Hipotiroidismo primario

Hipotiroidismo producido por un daño funcional de la glándula tiroides, ya sea de tipo autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto), iatrogénicas (posquirúrgicas, por radioyodoterapia), inflamatorio (Tiroiditis viral o subaguda), farmacológicas (amiodarona, tionamidas, litio) o por deficiencia de yodo. Normalmente causado por la deficiencia de síntesis de TSH por la GT (Elena Medrano Ortiz-de Zárata et al., 2012).

📌 **Hipotiroidismo primario clínico/ manifiesto:** Se caracteriza por el aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y niveles bajos de tiroxina libre (FT4). El diagnóstico de hipotiroidismo clínico/manifiesto se basa en signos clínicos característicos: retraso mental, depresión, demencia, aumento de peso, estreñimiento, piel seca, pérdida de cabello, intolerancia al frío, ronquera, trastornos

menstruales, infertilidad, rigidez y dolor muscular, bradicardia e hipercolesterolemia (Ashok et al., 2022, Braunstein et al., 2022).

### **1.7.2 Hipotiroidismo subclínico:**

Es un trastorno muy común en la población general de mediana edad y edad avanzada, en su mayoría no presentan síntomas, sin embargo, puede cursar con síntomas leves o signos de disfunción tiroidea (Tene et al., 2021). A nivel bioquímico se define (por cursar con niveles normales de T4L y T3L pero una TSH sérica elevada ( $>4$  mU/L), siempre y cuando el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo esté intacto y no existan enfermedades agregadas (Ashok et al., 2022, Quintanilla Ferrufino et al., 2020).

📌 De acuerdo con el grado de elevación de TSH sérica puede clasificarse en:

- a. Leve (TSH 4.5-9 mU/L)
- b. Severo (TSH  $>10$  mU/L)

La prevalencia del hipotiroidismo subclínico es del 18% siendo más frecuente en mujeres alcanzando el 24% de prevalencia comparado con el 11% en hombres. Existen complicaciones graves si no se atiende de manera adecuada en tiempo y forma como el coma mixedematoso que es descrito como el hipotiroidismo grave prolongado con disfunción orgánica y deterioro del estado mental donde no siempre está presente el mixedema (edema de pila y tejidos blandos) (Quintanilla Ferrufino et al., 2020).

El sistema cardiovascular es uno de los sistemas más afectados por esta patología, en consecuencia, se espera que las deficiencias y excesos de las hormonas tiroideas produzcan cambios en la regulación de la fisiología normal del corazón; asociándose principalmente la cardiopatía coronaria (cardiopatía isquémica) y su mortalidad (Tene et al., 2021).

### **1.7.3 Hipotiroidismo secundario o central**

El hipotiroidismo secundario es desarrollado por diversas causas como trastornos del eje hipotálamo hipofisario de origen neoplásico (adenomas, craneofaringiomas o gliomas), origen infeccioso (tuberculosis), isquémico (síndrome de Sheehan) o traumáticas del eje

hipotálamo- hipófisis (Secretaría de salud, 2009). El hipotiroidismo secundario o central es una patología infrecuente representando menos del 1% de hipotiroidismo y la prevalencia es similar en mujeres y hombres (Junchaya, 2014).

## 1.8 Etiología

La etiología del hipotiroidismo es multifactorial, puede ser por varios trastornos funcionales o estructurales, cuya gravedad depende del grado y la duración. El hipotiroidismo se produce por defectos primarios en la GT que originan el 99% de los casos de hipofunción tiroidea o por defectos en el control regulatorio desde el eje hipotálamo hipofisario (hipotiroidismo secundario o central) y las causas más frecuentes son (Alonso et al., 2021)

- a. **Autoinmune:** En áreas con suficiencia de yodo la enfermedad tiroidea autoinmune la causa más frecuente de hipotiroidismo primario. La tiroiditis autoinmune o también llamada de Hashimoto donde hasta el 90% tienen de AAPO positivos y solo un 20-50% de anticuerpos antitiroglobulina. Es más frecuente en mujeres y puede presentarse con un bocio agrandado (tiroiditis de Hashimoto clásica) o sin agrandamiento de la glándula (tiroiditis atrófica crónica), la incidencia aumenta con la edad y es más común en otros pacientes con tiroiditis autoinmune (diabetes tipo 1, enfermedad de Addison, enfermedad celíaca). La destrucción autoinmune de los folículos tiroideos es promovida por anticuerpos específicos: anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anticuerpos anti tiroglobulina (Alonso et al., 2021).
- b. **Deficiencia de yodo:** La causa más común de HT en la población mundial es la deficiencia de yodo, pero esta ha disminuido debido al consumo de sal en la dieta. Si la ingesta de yodo es inferior a 50 µg/día, el contenido de yodo de la glándula tiroidea disminuirá, por lo que se acelerarán los diversos pasos del metabolismo del yodo en la glándula tiroidea, por lo que el nivel de yodo de la tiroglobulina disminuirá y el nivel de yodo de la yodotiroxina se reducirá como resultado de la síntesis (Rosero & Tenorio, 2021).
- c. **Fármacos:** Hay fármacos que alteran las hormonas tiroideas, principalmente alterando la unión a proteínas transportadoras, sin alterar la TSH después de un período de

adaptación. Algunos fármacos, como la amiodarona (sobrecarga de yodo), el interferón alfa (expresión del antígeno tiroideo en reacciones autoinmunes) o el valproato (depleción de seleno proteína), pueden causar tiroiditis inducida por fármacos a través de diferentes mecanismos, que se manifiesta clínicamente como hipotiroidismo o hipertiroidismo, por el contrario, respectivamente.

- d. **Tiroidectomía:** Es principalmente un procedimiento iatrogénico para el hipertiroidismo, el cáncer de tiroides e incluso durante la extirpación de un quiste tiroideo.
- e. **Radioterapia:** Este tratamiento suele inducir hipotiroidismo a dosis superiores a 10 µg, incluso secundario a enfermedades no tiroideas (tumores de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin o pretrasplante de médula ósea). El tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo también puede causar hipotiroidismo primario.
- f. **Post dosis terapéuticas de yodo:** Generalmente conduce al hipotiroidismo meses o años después. La preferencia actual por altas dosis de Yodo radiactivo ( $I_{131}$ ) hace que el hipotiroidismo sea común durante el primer año después del tratamiento. Muchas veces necesitamos tratar el hipotiroidismo como un objetivo de la terapia con yodo radiactivo en lugar de una complicación (Tene et al., 2021, Junchaya, 2014).

Las causas mencionadas anteriormente son de forma generalizada, sin embargo, la etiología está relacionada con el tipo de hipotiroidismo como se muestra en el **(Cuadro 5 y 6)**:

**Cuadro 5: Etiología de hipotiroidismo primario**

<b>Hipotiroidismo primario</b>	
<b>Etiología</b>	<b>Factores desencadenantes y/o relacionados</b>
<b>Déficit y exceso de yodo</b>	Dependiente de los alimentos.
<b>Tiroiditis autoinmune crónica (Tiroiditis De Hashimoto)</b>	⇒ Hipotiroidismo clínico ⇒ Hipotiroidismo subclínico
<b>Drogas</b>	⇒ Tionamidas ⇒ Amiodarona ⇒ Litio ⇒ Interferón alfa ⇒ Perclorato
<b>Iatrogénico</b>	⇒ Tiroidectomía ⇒ Dosis terapéutica de I <sup>131</sup> ⇒ Radioterapia externa
<b>Enfermedades infiltrativas</b>	⇒ Hemocromatosis ⇒ Sarcoidosis ⇒ Amiloidosis ⇒ Tiroides de Riedel
<b>Hipotiroidismo congénito</b>	⇒ Dishormonogénesis: Principalmente defectos en el transporte de yodo (Mutaciones del NIS/Pendrina). ⇒ Disgenesia tiroidea (Hipoplasia, agenesia y ectopia).
<b>Hipotiroidismo transitorio</b>	⇒ Tiroiditis silente o indolora ⇒ Tiroiditis subaguda ⇒ Tiroiditis posparto

Adaptado a partir de: (Junchaya, 2014) y (Sastre, 2018)

**Cuadro 6: Etiología de hipotiroidismo secundario o central**

<b>Hipotiroidismo secundario o central</b>	
<b>Etiología</b>	<b>Factores desencadenantes y/o relacionados</b>
Tumores	⇒ Adenoma hipofisiario ⇒ Craneofaringioma ⇒ Disgerminoma, metástasis
Cirugía, radioterapia	⇒ Hipotiroidismo clínico ⇒ Hipotiroidismo subclínico
Enfermedades infiltrativas	⇒ Hemocromatosis ⇒ Sarcoidosis
Congénito	⇒ Hipoplasia hipofisiaria ⇒ Displasia septo-óptica
Vascular	⇒ Necrosis isquémica y hemorrágica

Adaptado a partir de: (Junchaya, 2014) y (Sastre, 2018)

## 1.9 Diagnóstico

Para sospechar el diagnóstico se debe realizar el interrogatorio y exploración física en busca de signos o síntomas sugestivos que orienten el diagnóstico clínico como: historia de tratamiento con yodo radioactivo o tiroidectomía, consumo de fármacos que afectan la síntesis o función de hormonas tiroideas, antecedentes de deficiencia o exceso de yodo, antecedente de tiroidectomía (cicatriz en el cuello), crecimiento tiroideo. También se deben considerar los factores de riesgo agregados como: historia personal o familiar de enfermedad tiroidea autoinmune, alguna enfermedad endocrina agregada (Diabetes tipo 1, insuficiencia adrenal o falla ovárica), otra enfermedad autoinmune (Enfermedad celíaca, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, vitíligo, etc.), postparto tratamientos en cabeza o cuello de radioterapia y síndromes genéticos como síndrome de Down y de Turner.

El diagnóstico de hipotiroidismo primario se basa en la medición de hormonas tiroideas y de TSH y su correlación con la clínica. No obstante, no se recomienda realizar el diagnóstico solo por clínica o por escalas clínicas. Existen signos y síntomas sugestivos de hipotiroidismo que requieren la determinación de TSH como: existencia de edema palpebral y facial, alteraciones de la memoria, piel seca, retardo del reflejo Aquileo, intolerancia al frío, voz ronca y profunda, bradicardia y movimientos lentos, mujeres mayores de 50 años con

síntomas sugestivos de hipotiroidismo y de manera de tamizaje en todas las mujeres después de los 60 años.

Para solicitar TSH + T4L deben existir factores de riesgo antes mencionados, así como síntomas y signos asociados a hipotiroidismo, exploración física anormal de la glándula tiroidea, familiares de primer grado con enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedades psiquiátricas, síndrome de apnea obstructiva de sueño, valores anormales de laboratorio (hiponatremia, anemia, hiperprolactinemia hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia y elevación de la *creatinina fosfocinasa*).

El rango de normalidad de TSH son valores de 0.45-4.5mUI/L en población general, sin embargo; en adultos mayores es normal que estas cifras estén incrementadas por los cambios de la sensibilidad de la hipófisis y las alteraciones en la retroalimentación entre la TSH y T4L y por lo tanto el rango de normalidad cambia y se utilizan percentiles con pacientes anti-TPO negativos según la NHANES III (Entre 50-59 años: 4.2 mUI/L, 60-69 AÑOS: 4.7 mUI/L, 70-79 años: 5.6 mUI/L y mayores de 80 años hasta 6.3-7.5 mUI/L (Instituto Mexicano del seguro social, 2016).

El diagnóstico lo puede realizar desde un médico general en el primer nivel, un médico familiar y en casos donde el diagnóstico pueda ser confuso lo mejor es referirlos con el endocrinólogo (niños y adolescentes, pacientes que sea difícil conseguir un estado de eutiroidismo, en el embarazo, mujeres con hipotiroidismo y que tengan la intención de embarazo, pacientes con presencia de nódulos tiroideos, pacientes con insuficiencia adrenal y patología hipofisaria, así como los casos infrecuentes de hipotiroidismo, como los secundarios a fármacos (López-Macías et al., 2018).

### **1.9.1 Cuadro clínico**

El cuadro clínico suele ser muy variable al momento de realizar el diagnóstico y va a estar relacionado con la gravedad, edad y duración del hipotiroidismo. En el caso del hipotiroidismo subclínico suele ser de curso asintomático o con síntomas leves (Tene et al., 2021).

En el hipotiroidismo primario clínico o manifiesto la gravedad de los síntomas y su intensidad dependerá de la importancia del déficit hormonal, de su velocidad de instauración y de la edad en la que se diagnostique la hipofunción tiroidea (Instituto Mexicano del seguro social, 2016).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con hipotiroidismo clínico son presencia de piel seca, astenia, intolerancia al frío, calambres musculares, agravamiento de la voz, alteraciones de la memoria y estreñimiento. Sin embargo, podemos enumerar el resto de los síntomas por órganos y sistemas.

- ❖ **La Piel y anexos:** edema mucinoso o también conocido como mixedema en ojos, manos y fosas supraclaviculares, macroglosia, hiper胡萝卜素emia, sequedad de la piel, mucosas y cabello y fragilidad capilar y ungueal.
- ❖ **Sistema cardiovascular:** Bradicardia, hipoperfusión periférica, derrame pericárdico, cambios en el electrocardiograma como prolongación PR, baja amplitud de onda P y complejo QRS, onda T aplanada.
- ❖ **Aparato Respiratorio:** Hipoventilación, apnea obstructiva del sueño, derrame pleural.
- ❖ **Sistema nervioso central y periférico:** enlentecimiento de funciones intelectuales, somnolencia, letargo, trastorno depresivo paranoide, agitación, hipoacusia, síndrome del túnel carpiano.
- ❖ **Sistema hematopoyético:** anemia normocítica normocrómica (déficit de eritropoyetina), anemia macrocítica (por déficit de vitamina B12 o por anemia perniciosa).
- ❖ **Aparato digestivo:** estreñimiento, elevación de enzimas hepáticas, malabsorción (disminución de síntesis y degradación de proteínas, lípidos- aumenta colesterol LDL y triglicéridos), aumento de peso.
- ❖ **Sistema muscular:** rigidez y dolor muscular, enlentecimiento de reflejos osteotendinosos, mioclonías, elevación de CPK.
- ❖ **Sistema esquelético:** alteración de la osificación y retardo del crecimiento (hipotiroidismo infantil).
- ❖ **Función renal:** reducción de la tasa de filtrado glomerular e hiponatremia.

♥ **Función reproductiva:** disminución de la libido, oligospermia, menometrorragias, anovulación. (Nacion, 2014).

**Coma Mixedematoso:** El coma mixedematoso o hipotiroideo es una urgencia médica vital, consecuencia del déficit severo de hormonas tiroideas. Se caracteriza por un cuadro de disfunción cerebral, que va desde la letargia progresiva al coma y que se acompaña habitualmente de descompensación cardiovascular e hipotermia. Su pronóstico es muy grave, con una mortalidad de hasta el 60% (Hershman & Geffen, 2020).

### 1.9.2 Pruebas Bioquímicas

La medición de TSH es la primera prueba para evaluar la disfunción tiroidea. En el hipotiroidismo primario, el nivel de TSH será más alto que el límite superior de la norma poblacional. Aunque el límite superior de la TSH sérica es controvertido, la mayoría de los estudios de población lo han establecido en 0.45 a 4.5  $\mu\text{UI/mL}$ . 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. En el caso del hipotiroidismo subclínico la T4L se mantiene en parámetros normales y en el caso de ser un hipotiroidismo manifiesto o clínico la T4L se reporta en niveles bajos (Instituto Mexicano del seguro social, 2016).

En el hipotiroidismo secundario o central no se recomienda basarse en valores de TSH, puesto que estos pueden estar en rangos normales o bajos, en este caso se debe determinar valores de T4L, esta hormona está unida a proteínas de transporte principalmente a la globulina de transporte de hormonas tiroideas (TBG) y en menor cantidad a albumina y transtiretina por lo que si existe una alteración en estas proteínas alterarían los niveles de T4L total por lo tanto se debe monitorizar la fracción metabólica activa T4L; solo en el caso de pacientes con hipotiroidismo primario embarazadas se recomienda medir T4L total. Para conocer la etiología de la enfermedad es importante medir anticuerpos-TPOs, y se deben determinar en todos los pacientes con hipotiroidismo subclínico, con presencia de nódulos tiroideos donde se sospecha origen autoinmune y en mujeres con abortos frecuentes. Por lo

tanto, para realizar el diagnóstico es necesario realizar la anamnesis completa, factores de riesgo, datos clínicos y la determinación de TSH. Por lo anterior se sugiere seguir el algoritmo (Figura 9), propuesto por la guía de práctica clínica de México.

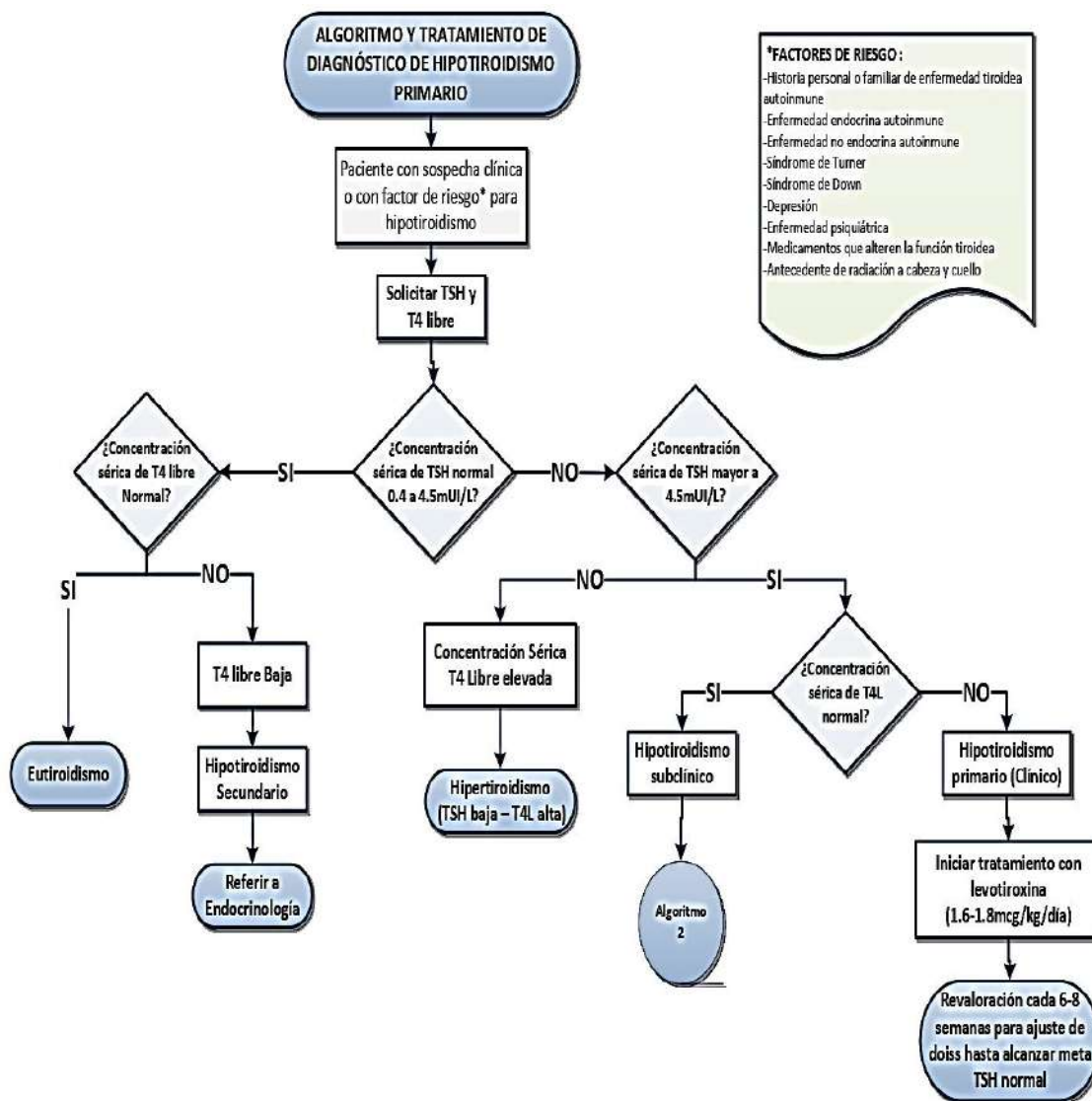


Figura 9: Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario. Tomada de: [www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html)

## 1.10 Tratamiento

La terapia de reemplazo de hipotiroidismo primario comenzó en 1891 cuando se administró extracto de tiroides de oveja por vía subcutánea a pacientes con hipotiroidismo primario grave; las preparaciones secas de tiroides de animales se utilizaron desde 1914 hasta 1960. En 1958, se sintetizó por primera vez la levotiroxina sódica (L-T4), que es la base del tratamiento actual. En 2012 la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y la Asociación Estadounidense de Tiroides (ATA) publicaron las primeras guías de práctica clínica (GPC) que abordan el diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo en pacientes adultos (Garber et al; 2012).

La terapia con levotiroxina (L-T4) produce una resolución de los signos y síntomas en la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo primario clínico o manifiesto. Este tratamiento aún tiene controversias como el umbral de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo primario subclínico, la falta de objetivos específicos para la edad y los niveles de TSH en suero y el control de la función tiroidea durante el embarazo, entre otras (Elena Medrano Ortiz-de Zárate et al., 2012).

Los objetivos principales de iniciar tratamiento con levotiroxina sódica en pacientes con hipotiroidismo primario son: mejorar o desaparecer los signos y síntomas característicos de la enfermedad, así como mantener las concentraciones óptimas de TSH. Para obtener resultados con el tratamiento deben pasar al menos de dos a tres semanas y suelen desaparecer hasta después de las seis semanas que se logra normalizar los valores de TSH. Se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo primario cuando los valores de TSH son 4.5-10 mUI/L con síntomas característicos y menores de 65 años, en pacientes con hemitiroidectomía, en pacientes con bocio nodular o difuso, aquellos que tengan factores de riesgo cardiovascular, mujeres embarazadas e infértiles (Porto et al., 2019).

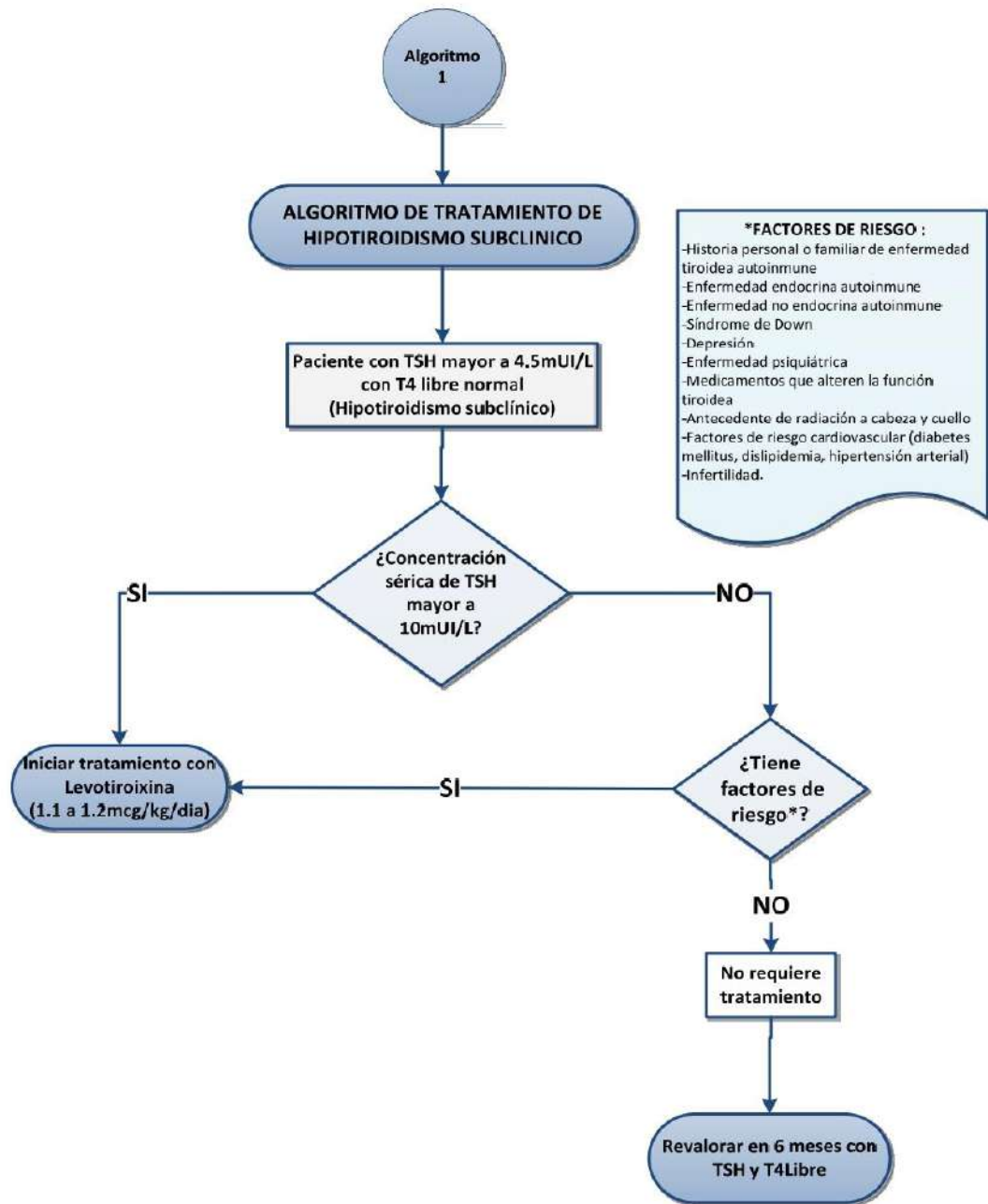
La dosis recomendada por la GPC en adultos con hipotiroidismo primario sin comorbilidad cardiovascular se debe calcular de 1.6-1.8 mcg/kg/día en base al peso corporal del paciente y en la población mayor de 65 años o con comorbilidad cardiovascular, se recomienda iniciar la levotiroxina a dosis bajas (12.5 - 25 mcg/día), con

aumento gradual con base a las concentraciones de TSH. En el caso de que el paciente presente obesidad sin otros síntomas con TSH menor a 10 mUI/L y T4L normal no se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina por no contar con evidencia suficiente para un efecto favorable en el peso corporal.

Se debe administrar la levotiroxina 60 minutos antes del desayuno o tres horas después de la cena, puesto que la administración simultánea con alimentos puede modificar la absorción del medicamento. En el caso de tomar otros medicamentos o suplementos (carbonato de calcio y sulfato ferroso) deben administrarse con un mínimo de cuatro horas de diferencia.

Para determinar que un paciente está controlado aún existe controversia en los valores de TSH que deben tener, ya que estos valores están relacionados con la edad, peso, consumo de tabaco, ingesta de yodo y si el origen es autoinmune. Generalmente en zonas geográficas con suficiencia de yodo se recomienda una meta de tratamiento de TSH entre 0.45 - 4.12 mUI/L. De manera particular en los pacientes jóvenes se recomienda mantener niveles de TSH entre 1 y 2.5  $\mu$ UI/ml y en pacientes adultos y adultos mayores suelen aumentar de manera fisiológica los valores de TSH y por lo tanto se consideran concentraciones de control de 5-7  $\mu$ UI/ml y hasta de 7.5-8  $\mu$ UI/ml en pacientes mayores de 80 años. Se recomienda realizar mediciones de TSH cada 6-8 semanas después de cualquier cambio de dosis hasta lograr la meta de TSH.

Para iniciar tratamiento en hipotiroidismo primario subclínico se recomienda seguir el siguiente algoritmo tomado de la guía de práctica clínica de México (**Figura 10**) (Instituto Mexicano del seguro social, 2016, Arroyo Bros et al., 2011).



**Figura 10:** Algoritmo de tratamiento de hipotiroidismo subclínico.  
 Tomada de: [www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html)

### **1.11 Pronóstico**

El pronóstico de esta enfermedad está relacionado con el número de factores de riesgo que tenga el paciente, comorbilidades agregadas, así como el diagnóstico oportuno y el apego al tratamiento para mantener niveles normales de TSH.

El riesgo de que el hipotiroidismo primario subclínico pueda evolucionar a hipotiroidismo primario clínico o manifiesto hasta un 33-55% y depende de los valores de TSH y de la presencia de anticuerpos antitiroideos. Existen múltiples estudios donde se observó que existen niveles de colesterol total significativamente más altos en pacientes con hipotiroidismo en comparación con la población eutiroides y un riesgo significativamente alto para presentar un infarto de miocardio en mujeres con hipotiroidismo subclínico (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016, Rubio et al., 2015).

El hipotiroidismo subclínico se ha asociado con problemas de salud como depresión, incluso resistente a antidepresivos, deterioro de la memoria, ansiedad. Sin embargo, este pronóstico ha mejorado de una condición altamente mórbida a una que puede ser manejada con terapia efectiva y segura con levotiroxina.

El mixedema representa la forma más extrema del hipotiroidismo, tan severo que rápidamente progresa a la muerte, si no es diagnosticado de manera oportuna y tratado de manera vigorosa, teniendo una mortalidad de 50 a 60 % (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016)

### **1.12 Vitamina D**

La Vitamina D es representada por dos compuestos liposolubles la vitamina D3 o también llamada colecalciferol y la vitamina D2 conocida como ergocalciferol; los dos compuestos se encuentran en un estado inactivo hablando biológicamente y son activados cuando se absorben en el organismo y es responsable de diversas funciones aparte de las esqueléticas que ya son conocidas. El metabolito final,  $1\alpha$ -25-dihidroxi-vitamina D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  o calcitriol], es una molécula metabólicamente activa (Holick et al., 2004, Bikle et al., 2014).

Se han enumerado acciones paracrinas y autocrinas como la liberación y control de citocinas en la modulación inmunitaria, así como la proliferación y diferenciación celular (Torresani, 2016).

La vitamina D es propiamente una hormona que se produce endógenamente y participa en la regulación de más de 200 genes en varios tipos de células. La mayor aportación (80-90%) a nuestro organismo es por medio la síntesis cutánea que comienza en la epidermis cuando existe exposición a los rayos ultravioleta y desencadena diferentes procesos de hidroxilación en el riñón e hígado y solo el 10% de la dieta (peces- atún y salmón, en forma de colecalciferol y de plantas y hongos como ergosterol) (Menéndez, 2013). La principal función de esta vitamina es mantener el metabolismo fosfocalcico por las acciones que llega a tener a nivel renal e intestinal (Varsavsky et al., 2017, Name et al., 2020).

Si existe deficiencia de vitamina D en nuestro organismo puede desencadenar diversas enfermedades crónicas como: cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo primario, artritis reumatoide, lupus eritematoso, etc.), síndrome metabólico (Torresani, 2016).

### **1.12.1 Funciones de la vitamina D**

El papel de la vitamina D es multifacético. Actúa a través de receptores específicos pertenecientes a la superfamilia de receptores hormonales nucleares (VDR). Lleva a cabo la regulación de la transcripción génica por medio de homodimerización y heterodimerización con el receptor X (RXR) receptor del ácido 9-cisretinoico. Este complejo se une al ADN y regula la transcripción de varios genes. El papel principal de la vitamina D es aumentar la absorción de calcio y fósforo en el intestino estimulando el reclutamiento de los canales de calcio ya presintetizados. También participa en la expresión de proteínas transportadoras de calcio para poder pasar por el enterocito y en la entrada de calcio a la circulación con ayuda de la bomba ATP dependiente de vitamina D (**Figura11**) (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007).

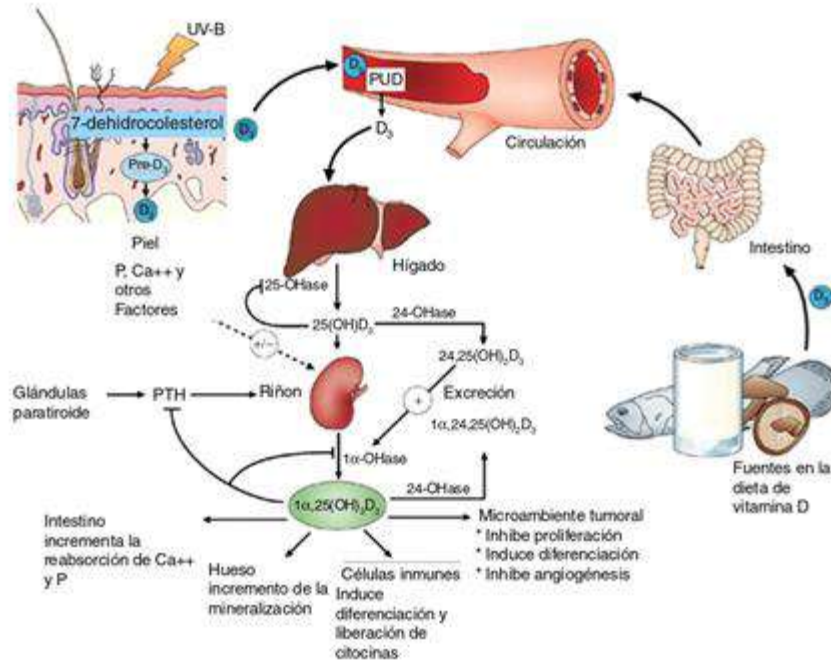
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papel en el metabolismo mineral óseo.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papel en el control de la cancerogénesis y metástasis. Anti proliferativo, prodiferenciación, incrementa la apoptosis, inhibe la angiogénesis, participa en la reparación del DNA.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulación de la glucemia. Regula la secreción de insulina por el páncreas y disminuye la resistencia periférica a la insulina.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulación de la síntesis de lípidos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulación de la presión arterial a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inhibe la producción de renina a nivel renal.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la síntesis de óxido nítrico en el sistema cardiovascular.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto inmunomodulador en el queratinocito. Regula la proliferación en estadios iniciales.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regula el ciclo de crecimiento del folículo piloso.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulación de las vías innata y adaptativa del sistema inmunitario. Participa en la proliferación y activación de las células dendríticas, regulación de la activación de los linfocitos CD4, reduce la formación de linfocitos Th 1-9-17, promueve la diferenciación de los Th2 y T reguladores. Participa en la activación de los receptores selectivos Toll-like (TLR ½).</li> </ul>

**Figura 11.** Funciones de la vitamina D  
Tomada de (Navarro et al., 2019).

A nivel óseo estimula la unión del receptor VDR, la diferenciación de osteoblastos y la producción de proteínas de unión al calcio óseo (osteocalcina y osteopontina); en relación con otras funciones específicas se pueden observar en el **Cuadro 7**.

<b>Cuadro 7: Funciones de la vitamina D.</b>		
<b>1.-Mantiene la concentración de calcio intracelular y extracelular en rango fisiológico</b>	<b>2.- Actúa como agente anti proliferativo en cultivos de células tumorales:</b>	<b>3.- Actúa a nivel del sistema inmune:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Estimula la resorción ósea</li> <li>-Induce el paso de célula madre a osteoclastos maduros.</li> <li>-↑ la absorción intestinal de calcio y fosforo</li> <li>- ↑ la síntesis de proteína transportadora de calcio intestinal</li> <li>- ↑ la reabsorción renal de calcio y fósforo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induce su diferenciación</li> <li>- ↑ la apoptosis de líneas cancerosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induce la diferenciación de monocitos a macrófagos</li> <li>- ↑ la tasa de fagocitosis</li> <li>- ↑ la producción de enzimas lisosomales</li> <li>- Disminuye la producción de interleucina (IL) 2               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ la IL 10</li> </ul> </li> <li>- ↓ la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina II</li> </ul>
Cuadro tomado y adaptado de: (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007).		

Los sitios de acción de la vitamina D van a depender de la presencia del receptor de vitamina D conocido como VDR y se ubica en forma ubicua en la mayoría de las células del cuerpo principalmente en las inmunes y vasculares por lo tanto se busca la relación en la patogenia de diferentes enfermedades como infecciones, cáncer, enfermedades psiquiátricas, enfermedades autoinmunes y los factores de riesgo cardiovasculares como obesidad, aterosclerosis, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemias relacionados con los niveles séricos de vitamina D ((Rosas-Peralta et al., 2017). En la **Figura 12** se puede observar todos los sitios de acción de la vitamina D.



**Figura 12:** Sitios de acción de la vitamina D  
Tomada de (Rosas et al., 2016)

### 1.12.2 Síntesis y Metabolismo de vitamina D

La vitamina D es una vitamina muy antigua de la cual se tiene conocimiento que un fitoplacton de la especie *Emiliani huxleii* de hace más de 750 millones de años, tiene la capacidad de producir vitamina D cuando se expone a la luz solar.

La vitamina D suele encontrarse en la naturaleza de dos formas, en colecalciferol y ergocalciferol, en el hombre la mayor cantidad proviene de reacción que existe en presencia de luz solar de dehidrocolesterol en colecalciferol. La primera forma de sintetizar la vitamina D, es ante la exposición a los rayos ultravioleta (290-315 de longitud de onda), la cuál se absorben por medio del 7-dehidrocolesterol en la membrana de las células que componen a la dermis y epidermis. Cuando esta radiación es absorbida se abre el anillo B-7 dehidrocolesterol dando lugar al procolecalciferol la cual, es inestable y de manera rápida se convierte en colecalciferol. Conforme la vitamina D<sub>3</sub> es sintetizada, se libera al espacio

extracelular para posteriormente penetrar en el lecho vascular de la dermis y unirse a las proteínas transportadores de vitamina D y finalmente llegar al hígado.

La segunda manera de sintetizar vitamina D es obteniéndose de la dieta ya sea de origen vegetal en su forma de ergocalciferol o de origen animal en su forma de colecalciferol. Para que se pueda absorber se requiere la presencia de sales biliares y el 80% de las dosis administradas por medio de la dieta se absorbe el 80% a nivel del yeyuno y de manera parcial a nivel del duodeno (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007).

La 1,25 (OH) vitamina D suele actuar por medio de receptores de la vitamina D (VDR) intracelulares activando el proceso de traslación y transcripción del ARNm con la síntesis de proteínas dependientes de vitamina D y su función principal de la célula diana.

Es importante mencionar que a nivel renal se puede producir 24,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D por medio de la *24- hidroxilasa* la cual es menos activa y no está determinada su función específicamente. Cuando termina la función de la vitamina D se inactiva a nivel hepático y en su mayoría es eliminada por la vía biliar por medio de un ciclo enterohepático por la actividad de la 24-hidroxilasa renal, que convierte el 1,25 (OH) D en ácido calcitroico (**Figura 12**) (Navarro-Triviño et al., 2019).

Independientemente de la forma de sintetizarse la vitamina D para que pueda llevar a cabo sus funciones metabólicas es necesario la existencia de dos hidroxilaciones, la primera mediante la *25- hidroxilasa* en el hígado dando lugar a la 25 (OH) vitamina D que pasara al torrente sanguíneo unida a la proteína transportadora para llegar al riñón. La segunda hidroxilación se lleva a cabo en el túbulo renal proximal mediante la *1-hidroxilasa* dando lugar a la vitamina activa 1,25 (OH) vitamina D o también llamada calcitriol; este mecanismo es regulado por los niveles séricos de fosforo inorgánico y calcio detectado por la glándula paratiroides secretando la PTH, por lo tanto, los niveles de calcitriol regulan la secreción de PTH.

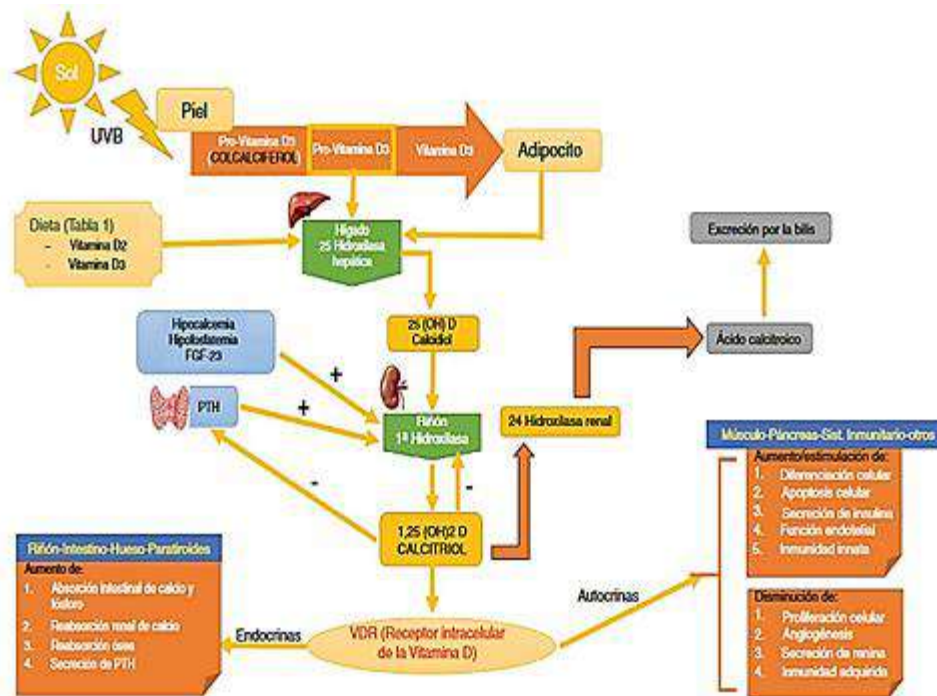


Figura 13: Metabolismo de la vitamina D.  
Tomada de: (Navarro-Triviño et al., 2019).

### 1.12.3 Factores asociados a niveles bajos de vitamina D

Diversos factores que pueden influir en tener resultados menores a 20 nm/dl de vitamina D en suero como: Sobrepeso u obesidad, tabaquismo frecuente, falta de exposición solar, la edad puesto que en los adultos mayores disminuye la síntesis cutánea y la absorción intestinal de vitamina D, osteoporosis, enfermedad renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo e hipertiroidismo, hipogonadismo, consumo de medicamentos como rifampicina, antirretrovirales, anticonvulsivantes y corticoides, enfermedad celiaca, el embarazo y gastrectomía (Navarro-Triviño et al., 2019, Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007).

#### **1.12.4 Requerimientos de vitamina D**

Existen diferentes fuentes de vitamina D, principalmente los depósitos corporales dependen de la síntesis cutánea por exposición solar. Se estima que una exposición solar diaria de 5 a 15 minutos/día en cara y brazos es suficiente para mantener los depósitos de la vitamina en niveles adecuados, si esta exposición es más prolongada no ha demostrado con un aumento de producción en exceso de colecalfiferol capaz de desencadenar una intoxicación puesto que parte de la previtaminaD3 se isomeriza en diferentes fotoproductos con baja actividad del metabolismo del calcio-fosforo (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007). Otros autores sugieren que con exposición solar de 5-10 minutos al día en brazos, piernas, manos y cara de dos a tres veces por semana y aumento de ingesta de alimentos que aporten vitamina D, así como el uso de suplementos, representan ser métodos viables para asegurar niveles de suficiencia (Ashok et al., 2022).

Existen factores que van a estar relacionados con la síntesis cutánea de vitamina D como la cantidad de 7-dehidrocolesterol en la epidermis, la cantidad de melanina ya que a mayor cantidad mayor será exposición que necesita para sintetizar la misma cantidad de colecalfiferol, el uso de bloqueadores solares ya que impiden la absorción de las radiaciones. La intensidad de la luz solar va a ser variable en relación con la estación del año la que será mayor en primavera, verano y otoño, la hora del día donde se recomienda una exposición solar entre 10:00 a.m a 15:00 p.m y la latitud de la zona geográfica. Es un punto controvertido puesto que son medidas para mantener los depósitos de vitamina D, pero en la actualidad se recomienda no exponerse en tiempos prolongados a la luz solar para disminuir el riesgo de cáncer de piel, así como un envejecimiento a temprana edad.

De la misma manera se puede adquirir a través de alimentos naturales y funcionales ricos en esta vitamina, aunque en menor proporción. Los alimentos que contienen mayor cantidad de vitamina D son los ácidos grasos de pescado principalmente el salmón, los huevos, la mantequilla, vísceras e hígado tanto de cerdo como de res, leche y sus derivados, cereales, entre otros. Los alimentos funcionales contribuyen de un 30-40% de la ingesta de vitamina D

tanto en hombres como mujeres y suele aumentar la ingesta diaria de vitamina D de 800 a 1200 UI/día.

Los requerimientos diarios de vitamina D van a ser variables conforme a la edad donde suelen disminuir los niveles en los ancianos, características fisiológicas, sexo, en el embarazo y lactancia. Conforme a la edad la ingesta de vitamina D se obtendrá de diferente manera, en el caso de los lactantes se basan en la ingesta de leche materna, en los niños y adultos principalmente será por la exposición solar y la ingesta de alimentos ricos en vitamina D.

La ingesta adecuada de vitamina D con relación a la exposición solar en lactantes de 0-12 meses es de 5 µg/día y la ingesta máxima tolerada de 25 mg/día, en el caso de los niños hasta los 50 años la ingesta adecuada se mantiene igual que en los lactantes, pero la ingesta máxima tolerada es hasta de 50 mg/día. Después de los 51 años la ingesta adecuada aumenta hasta 10-15 µg/día, pero la ingesta máxima tolerada se mantiene en 50 mg/día (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007).

Cuando no se alcanzan los niveles recomendados de vitamina D suele recomendarse la suplementación farmacológica pero debe considerarse evitar los niveles séricos máximos de vitamina D evitando los efectos tóxicos que pudiese desencadenar; algunos autores recomiendan cantidades < 200 ng/ml, <100 ng/dl y otros autores sugieren tener un punto de corte máximo entre 60-70 ng/ml, sin embargo; se sigue estudiando si los niveles >60 ng/ml pueden o no asociarse a mayor riesgo de muerte cardiovascular por lo cual, se recomienda mantener niveles de vitamina D entre 30-50 ng/ml. Al respecto, existen algunos síntomas clínicos que nos pueden orientar a una toxicidad de vitamina D como: falta de apetito, pérdida de peso, arritmias cardíacas y poliuria (Varsavsky et al., 2017, Navarro-Triviño et al., 2019).

#### **1.12.5 Suplementación de vitamina D**

En ocasiones es difícil alcanzar los niveles séricos óptimos de vitamina D a partir de la dieta o de la exposición solar, tomando en cuenta que a mayor exposición se incrementa el riesgo de cáncer o de envejecimiento cutáneo y por lo tanto se ha optado por iniciar suplementación de vitamina D y así mejorar los niveles séricos. La suplementación farmacológica de vitamina

D se puede implementar con relación a las diferentes formas de dicha vitamina y a la presentación disponible; de manera natural como colecalciferol, derivados hidroxilados en posición 1 como el calcitriol y derivados en posición 25 calcifediol sola o en asociación con calcio u otras vitaminas; el calcifediol es más hidrofílico, tiene una vida media más corta, su acción es más rápida y de 3 hasta 6 veces más potente para elevar los niveles séricos de vitamina D, las características de cada presentación se muestran en el **Cuadro 8** (Quesada Gómez & Sosa Henríquez, 2019).

**Cuadro 8:** Características farmacocinéticas de los compuestos de vitamina D y sus formas activadas.

	<b>Ergocalciferol</b>	<b>Colecalciferol</b>	<b>Calcifediol</b>	<b>Calcitriol</b>
<b>ABSORCIÓN</b>	Intestino (Requiere bilis)	Intestino (Requiere bilis)	Intestino (fácilmente absorbido)	Intestino (fácilmente absorbido)
<b>Constante de disociación-DBP</b>	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-9}$	$10^{-7}$
<b>Volumen de distribución</b>	Muy limitado en el compartimiento de plasma; se almacena rápidamente en el tejido adiposo	Muy limitado en el compartimiento de plasma; se almacena rápidamente en el tejido adiposo	Mayor que el volumen de plasma	Compartimento de plasma
<b>Distribución en tejidos a largo plazo</b>	Tejido adiposo y musculo	Tejido adiposo y musculo	Sangre	Sangre y tejidos
<b>Vida media circulante</b>	2 días	2 días	3 semanas	4-8 horas
<b>Vida media funcional</b>	2-3 meses	≤ 2 meses	2-3 meses	4-8 horas

**DBP:** proteína fijadora de vitamina D  
Adaptado a partir de (Domínguez et al., 2021)

Con el objetivo de tener valores de suficiencia las dosis de suplementación mantenimiento son muy variables con un rango desde 400-1000 UI/día; sin embargo, existen dosis más altas para corregir niveles con deficiencia grave y en este caso para obtener niveles séricos mayores a 20 ng/ml se recomienda indicar de 600-1000 UI de vitamina D (colecalfiferol) al día y para conseguir valores séricos mayores a 30 ng/ml se requieren dosis de 1800-4000 UI al día administrado en una dosis. En ciertas condiciones se recomienda aumentar la dosis de suplementación e vitamina D hasta 2000 UI/día para conseguir valores séricos mayores a 20 ng/ml y hasta 8,000 UI/día para alcanzar los 30 ng/ml; estos casos son los pacientes obesos que sufren un secuestro de vitamina D por el tejido adiposo, pacientes que consuman medicamentos que inducen enzimas hepáticas y como consecuencia aceleren la degradación de la vitamina D (carbamazepina, rifampicina, dexametasona, clotrimazol, fenobarbital, espironolactona, nifedipino, entre otros.) así como fármacos que modifican la liposolubilidad de la vitamina D reduciendo su absorción (orlistat y colestiramina). También los pacientes con enfermedades renales o hepáticas crónicas, ancianos y/o hospitalizados debe considerarse el aumento de suplementación para disminuir el riesgo de presentar deficiencia de vitamina D (Quesada Gómez & Sosa Henríquez, 2019, Varsavsky et al., 2017).

La definición de insuficiencia o deficiencia de vitamina D varía según diversos organismos nacionales e internacionales como se muestra en el **Cuadro 9**. Las consecuencias de tener niveles séricos de vitamina D deficientes o insuficientes de manera frecuente aumenta el riesgo de presentar fracturas por fragilidad, síndromes de mala absorción (enfermedad celiaca, bypass gástrico, fibrosis quística y el síndrome de intestino corto), está relacionada con diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico sin dejar de lado la patología tiroidea autoinmune (Domínguez et al., 2021).

**Cuadro 9:** Diversos umbrales de vitamina D sérica 25(OH)D para la definición de suficiencia, insuficiencia o deficiencia propuestos por diversas sociedades científicas y agencias internacionales.

25(OH)D (ng/mL)	NAM/NIH	ES	NOS	SACN	AGS	ESE
<10	Deficiencia	Deficiencia	Deficiencia	Deficiencia	Deficiencia	Deficiencia
10-20	R-I	Deficiencia	R-I	Suficiencia	Deficiencia	Deficiencia
20-30	Suficiencia	CMD	Suficiencia	Suficiencia	R-D	Insuficiencia
30-50	Suficiencia	CMD	Suficiencia	Suficiencia	CMD	Insuficiencia
50-100	PE (ED)				PT	Suficiencia
100-150	PE (ED)				PT	
>150					Toxicidad	

**NAM:** Academia Nacional de Medicina (antiguo Instituto de Medicina, IOM) EE. UU, **NIH:** Instituto Nacional de Salud EE. UU, **ES:** Sociedad Endocrina, EE. UU, **NOS:** Sociedad Nacional de Osteoporosis, Reino Unido, **SACN:** Comité Científico Asesor de Nutrición, Reino Unido, **AGS:** Sociedad Americana de Geriátrica, EE. UU, **ESE:** Sociedad Europea de Endocrinología. R-I: Riesgo de insuficiencia, R-D: Riesgo de deficiencia, CMD: Concentración mínima deseable, PE (ED): Posible exceso-Efecto adverso, PT: Posible toxicidad. Creada y modificada a partir de (Domínguez et al., 2021).

La mayor parte de los requerimientos de vitamina D se obtienen a partir de la exposición al sol como ya se ha mencionado anteriormente, pero como consecuencia del riesgo que existe para desarrollar cáncer de piel y la prevención del envejecimiento prematuro se ha optado por asegurar los requerimientos de dicha vitamina a través de suplementos farmacológicos calculando la dosis en relación con su estatus de vitamina D y con una duración variable tomando en cuenta factores como la edad, peso, ocupación, clima, estación del año, tiempo de exposición solar y la alimentación convencional que lleve a cabo el paciente.

En el **Cuadro 10** se muestran las dosis recomendadas para tratar la deficiencia de vitamina D por diferentes sociedades científicas y organismos internacionales.

**Cuadro 10:** Diversas dosis terapéuticas de vitamina D recomendadas por sociedades científicas y organismos internacionales en relación con su estatus de vitamina D.

25(OH)D (ng/mL)	NAM/NIH	ES	NOS	SACN-PHE	AGS <sup>4</sup>
		DOSIS INICIAL DE <sup>1</sup> - MANTENIMIENTO <sup>-2</sup>	DOSIS INICIAL DE <sup>3</sup> MANTENIMIENTO <sup>-2</sup>		
<10	600 IU <sup>5</sup>	400,000 IU <sup>6</sup> 1500-2000 IU <sup>7</sup>	300,000 IU 800-2000 IU	--	400 UI <sup>11</sup>
10-20	600 IU <sup>5</sup>	400,000 IU <sup>6</sup> 1500-2000 IU <sup>7</sup>	400 UI	400 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>
20-30	600 IU <sup>5</sup>	1500-2000 IU <sup>6,8,9</sup>	400 UI	400 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>
30-50	600 IU <sup>5</sup>	1500-2000 IU <sup>8,9</sup>	400 UI	400 UI <sup>10</sup>	400 UI <sup>11</sup>
50-100		1500-2000 IU <sup>8,9</sup>			
>100					

**1.** Dosis inicial o de ataque por 8 semanas, **2.** Diariamente, **3.** Semanal o diariamente. La dosis de ataque solo en pacientes que sea urgente la corrección de vitamina D, **4.** Referencia para adultos mayores o en riesgo, **5.** 800 UI en adultos mayores de 70 años, **6.** Pacientes obesos 336.000 a 560.000 UI como dosis inicial y 3000 a 6000 UI para mantenimiento, **7.** Pacientes pediátricos 50.000 UI semanales como dosis inicial; para mantenimiento, 400-1000 UI diarias para niños menores de un año o 600-1000 UI diarias de 1-18 años, **8.** 400-1000 UI diarias para niños de 6 a 12 meses o 600-1000 UI diarias de 1-18 años, **9.** Durante la lactancia, la dosis a asumir por la madre en caso de que el niño no reciba 400 UI/día es de 4000-6000 UI, **10.** Suplementación en grupos de riesgo (embarazadas o lactantes, > 65 años, piel oscura)-No se recomienda el control rutinario de los niveles de vitamina D, **11.** La dosis diaria se evaluará caso por caso en función de la ingesta nutricional, la estación, la eventual presencia de obesidad y la pigmentación de la piel. Adaptada a partir de (Dominguez et al., 2021).

## 2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Existen diferentes estudios que demuestran la relación que existe entre las enfermedades autoinmunes de la tiroides y la presencia de hipovitaminosis D o deficiencia de vitamina D, de manera particular en las enfermedades tiroideas autoinmunes más comunes: tiroiditis de Hashimoto (HT) y la enfermedad de Graves (EG).

En el caso de la TH que como ya se conoce existe una infiltración linfocitaria que posteriormente destruye el tejido glandular, desencadena inflamación y liberación de anticuerpos (anti-TPO y anti-TG) y como consecuencia el desarrollo de hipotiroidismo. Existen datos de correlación inversa entre los niveles séricos de vitamina D con el volumen de la tiroides, duración y gravedad de la TH; asimismo su relación con el aumento o disminución de anticuerpos tiroideos concluyendo que la deficiencia de vitamina D tiene un papel importante en el riesgo, aparición y desarrollo de la TH (Ma et al., 2015, Vassalle et al., 2021).

También existen estudios que han reportado los polimorfismos en el gen VDR (bsmYO, FokYO, TaqYoyapá) asociados con TH y a su vez se ha sugerido que existe una relación entre la deficiencia de vitamina D determinada de manera genética y un mayor riesgo de desarrollar TH; aunque existe demasiada controversia con estos resultados y puede estar relacionado con las poblaciones tan pequeñas que han sido estudiadas, la variabilidad de dosis de suplementación, edad de los pacientes, el IMC, género, estatus de vitamina D, las variaciones para categorizar la deficiencia de vitamina D y estilos de vida; diferentes estudios han sugerido la suplementación de vitamina D en pacientes con TH o propiamente con hipotiroidismo.

Otro dato en discusión son los niveles óptimos de vitamina D para mantener una salud ósea y poder disminuir el riesgo de aparición y/o progresión de enfermedades autoinmunes puesto que algunos autores recomiendan valores superiores a 30 ng/ml y otros mayores a 90 ng/ml (Rosas-Peralta et al., 2017).

En el **Cuadro 11** se muestran los diferentes estudios que se han llevado a cabo en pacientes con hipotiroidismo o TH suplementados con vitamina D y sus resultados.

**Cuadro 11:** Estudios clínicos que demuestran asociación entre la vitamina D y patología de la tiroides.

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población estudiada</b>	<b>Criterios de deficiencia de vitamina D</b>	<b>Hallazgos</b>
<b>Goswami et al., 2009</b>	Encuesta en la comunidad	642 estudiantes, profesores y personal de 16 a 60 años (244 hombres, 398 mujeres)	<25 ng/ml	Se encontró una correlación inversa débil entre la 25(OH)D y los niveles de anticuerpos anti-TPO ( $r = -0.08$ )
<b>Kivity et al., 2011</b>		50 con AITD (28 HT, 22 GD), 42 sin AITD y 98 sujetos sanos	<10 ng/ml	Se documentaron niveles más bajos de vitamina D en el 72 % de los AITD (79 % TH y 64 % GD (enfermedad de graves), el 52 % de los no AITD (enfermedad tiroidea autoinmune) y el 30 % de los controles
<b>Tamer et al., 2011</b>	Estudio caso control	161 pacientes con TH, 162 controles sanos	<30 ng/ml	El 92% de los pacientes con TH y el 63% de los controles sanos presentaron déficit de vitamina D
<b>Bozkurt et al., 2013</b>		180 TH eutiroidea, 180 TH recién diagnosticada, 180 controles sanos	<25 ng/ml	La deficiencia de vitamina D se demostró en el 48,3% de los TH eutiroideos, el 35% de los TH recién diagnosticados, el 20,5% de los controles. Los niveles séricos de 25(OH)D se correlacionaron con el volumen tiroideo ( $r = 0,15$ ), anti-TPO ( $r = -0,36$ ), niveles anti-Tg ( $r = -0,34$ )
<b>Unal et al., 2014</b>		254 TH recién diagnosticada, 27 EG, 124 controles sanos	<20 ng/ml	El 65% de los pacientes con AITD tenían deficiencia de vitamina D (63% de los pacientes con TH recién diagnosticada y 85,2% de los pacientes con EG). Los niveles séricos de 25(OH)D se correlacionaron con los niveles de anti-TPO ( $r = -0,18$ ) y anti-Tg ( $r = -0,14$ )
<b>Evllyyaoglu et al., 2015</b>	Estudio caso control	90 pacientes con HT (de $12,32 \pm 2,87$ años) y 79 controles sanos emparejados por edad ( $11,85 \pm 2,28$ años)	<20 ng/ml	El 71,1% de los TH y el 51,9% de los controles sanos presentaban déficit de vitamina D
<b>Roskies et al., 2012</b>	Estudio de cohorte retrospectivo	90 pacientes con TH ( $12,32 \pm 2.87$ años) y 79 controles sanos emparejados por edad ( $11,85 \pm 2.28$ años)	<37.5 nmol/L	La tasa de malignidad aumenta al comparar los grupos VDS (37,5%) y VDD (75%)

<b>Mackawy et al., 2013</b>		30 pacientes con hipotiroidismo y 30 controles sanos	<20 ng/ml	Se encontró que la vitamina D era significativamente más baja en pacientes con hipotiroidismo que en los controles (t= -11.128, P=0.000)
<b>Pezeshki et al., 2020</b>	Ensayo clínico aleatorizado	59 pacientes diagnosticados tanto de hipotiroidismo subclínico como de deficiencia de vitamina D	<30 ng/ml	La suplementación con vitamina D redujo significativamente los niveles medios de TSH (valor P <0,001)
<b>Musa et al., 2017</b>	Estudio caso control	58 pacientes mujeres con hipotiroidismo, 58 controles sanos	<30 ng/ml	No se observaron diferencias significativas en los niveles de vitamina D entre mujeres con hipotiroidismo y controles sanos.
<b>Mirhosseini et al., 2017</b>		11.017 participantes de un programa de salud y bienestar que proporciona suplementos de vitamina D para lograr un nivel fisiológico de 25(OH)D en suero por encima de 28,84 ng/mL	<50 nmol/L	Se encontró hipotiroidismo en el 2 % (23 % incluido el hipotiroidismo subclínico) de los participantes al inicio y en el 0,4 % (o 6 % con hipotiroidismo subclínico) en el seguimiento. La función tiroidea óptima requiere una concentración sérica de 25(OH)D superior a 36,05 ng/dl.
<b>Chaudhary et al., 2016</b>	Ensayo controlado aleatorizado de etiqueta abierta	112 AITD pacientes	<50 nmol/L	Ocho semanas de suplementos de vitamina D causaron una reducción significativa en los títulos de anticuerpos anti-TPO
<b>Mazokopakiset al., 2015</b>		218 pacientes griegos caucásicos con HT	<30ng/ml	Se observó una correlación negativa entre los niveles basales de 25(OH)D y anti-TPO. Cuatro meses de suplementación con vitamina D causaron una disminución significativa en los títulos de anti-TPO.
<b>Simsek et al., 2016</b>	Ensayo controlado aleatorizado	82 AITD pacientes	<20 ng/ml	Reducción de los títulos de anti-TPO y anti-Tg solo en el grupo suplementado con vitamina D 1000 UI/día durante un mes.
<b>Vondra et al., 2017</b>		30 pacientes mujeres AITD	<20 ng/ml	Se estableció una relación positiva entre el cociente T4 libre/T3 libre y el déficit de vitamina D, que desapareció tras la suplementación con 4300 UI/día de colecalciferol durante tres meses

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; anti-TPO: antiperoxidasa tiroidea; anti-Tg: antitiroglobulina; AITD: enfermedad tiroidea autoinmune; TH: Tiroiditis de Hashimoto; EG: enfermedad de graves; VDS: vitamina D suficiente; VDD: deficiencia de vitamina D. Adaptado a partir de (Ashok et al., 2022)

# CAPÍTULO II

### **3 PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA**

El hipotiroidismo es una enfermedad que resulta de la acción inadecuada o deficiente de las hormonas tiroideas a nivel tisular, provocada por alteraciones en alguno de los componentes como el hipotálamo, hipófisis o tiroides, o bien en el transporte, metabolismo y acción intracelular de las hormonas. La disfunción de la glándula tiroides es la causa más frecuente de hipotiroidismo también conocida como hipotiroidismo primario. A nivel mundial, el hipotiroidismo es una enfermedad que afecta el desarrollo social, físico y mental de las personas. Es la segunda enfermedad endocrina más frecuente, predomina en el género femenino y su incidencia se incrementa con la edad. Aproximadamente entre 4 y 10 % de la población mundial tiene hipotiroidismo. En EUA tiene una prevalencia de 0.3-3,7%, en Europa va del 0.2-5.3%, en México su prevalencia es de 1-1.2% en personas adultas; no obstante, el 5.6% de esta población tiene hipotiroidismo subclínico.

Actualmente se ha reportado la asociación de un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo por deficiencia de vitamina D relacionado a una mayor edad de los pacientes, ya que se necesita mantener concentraciones fisiológicas normales de vitamina D para mantener una óptima función tiroidea y esto puede estar relacionado a la homología del receptor de la vitamina D3 con el receptor de la hormona tiroidea en dos regiones que comparten. A pesar de ello la importancia de la vitamina D en la fisiopatología del hipotiroidismo sigue siendo inconsistente; sin embargo, no se han tomado en cuenta otras comorbilidades que suelen estar agregadas al hipotiroidismo primario en los pacientes como diabetes tipo 1 y 2, hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, entre otras, lo cual puede estar generando discrepancias. Por tal motivo en el presente estudio se realizará la determinación sérica de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario para tamizar a la población y detectar a tiempo la deficiencia de vitamina D para evitar el descontrol de la enfermedad, así como sus posibles complicaciones futuras. Por otra parte es importante realizar el presente estudio ya que la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo primario a pesar de iniciar suplementación de vitamina D con dosis más altas a las recomendadas en diversas guías no han alcanzado las concentraciones séricas necesarias para clasificarlas como suficiencia de dicha vitamina, lo cual podría explicar

la relación de las complicaciones del hipotiroidismo primario y el descontrol de la enfermedad puesto que diversos estudios evidencian que al iniciar suplementación de vitamina D con la dosis recomendada, la TSH suele disminuir.

También se ha evidenciado la relación de secuestro de vitamina D por parte del tejido adiposo en las personas que tienen sobrepeso u obesidad, por lo tanto, existe la necesidad de calcular la dosis de suplementación de vitamina D suficiente para reducir un 30% el riesgo de hipotiroidismo y un 32% de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO) elevados. Por lo anterior, el presente estudio permitirá que el primer nivel de salud puedan contar con las herramientas necesarias para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes con hipotiroidismo primario y al mismo tiempo a pacientes con otras comorbilidades agregadas; lo cual está limitado por la poca disponibilidad de estudios de laboratorio en el primer nivel como el perfil tiroideo, determinación sérica de vitamina D y el desconocimiento de estas actualizaciones por parte del médico general y la poca cantidad de médicos especialistas en endocrinología; que con la capacitación y actualización del personal podría abordarse desde el primer nivel de salud y mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante la implementación de estrategias tempranas y oportuna enfocadas en el tratamiento de los pacientes. Por lo anterior el presente estudio aborda la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál el estatus de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol atendidos en el servicio de Endocrinología de la Unidad de Especialidades Médicas?**

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo General

Evaluar el estatus de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol atendidos en el servicio de Endocrinología de la Unidad de Especialidades Médicas.

### 4.2 Objetivos Específicos

- 📌 Seleccionar a los pacientes adultos con hipotiroidismo primario.
- 📌 Identificar a los sujetos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol.
- 📌 Determinar los niveles de vitamina D en suero en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol.
- 📌 Categorizar el estatus de los niveles de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario.
- 📌 Comparar los niveles séricos de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario con y sin obesidad.
- 📌 Relacionar los niveles de vitamina D con el perfil tiroideo: TSH y T4L.

## 5 METODOLOGÍA

### 5.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, prospectivo, transversal, comparativo en pacientes adultos con hipotiroidismo primario.

### 5.2 Ubicación espacio temporal

El estudio se llevó a cabo en consultorio privado de endocrinología de la Unidad de Especialidades Médicas Ángeles, de la ciudad de Tehuacán, Puebla durante el periodo de junio a septiembre del año en curso. La población incluida fueron adultos con diagnóstico de hipotiroidismo primario con o sin suplementación de colecalciferol y que decidan participar en el presente proyecto. Las muestras para la determinación de Vitamina D fueron procesadas en el laboratorio particular Gen DNA.

La muestra incluyó a 47 pacientes adultos con diagnóstico de hipotiroidismo primario, con o sin enfermedades agregadas: Diabetes Tipo 2, hipertensión arterial, ansiedad, depresión, resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico de la Ciudad de Tehuacán tratadas en el medio particular.

### 5.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo

#### 5.3.1 Criterios de inclusión

- ✘ Pacientes de ambos sexos de 18-75 años
- ✘ Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario
- ✘ Pacientes con comorbilidades como obesidad, Diabetes Tipo 2, hipertensión arterial y trastorno de ansiedad generalizada.
- ✘ Pacientes con tratamiento suplementario de hormonas tiroideas
- ✘ Pacientes con suplementación instaurada de vitamina D.
- ✘ Pacientes sin suplementación de vitamina D.

### 5.3.2 Criterios de Exclusión

- ✘ Pacientes menores de 18 años y mayores de 75 años
- ✘ Pacientes femeninas embarazadas
- ✘ Pacientes con enfermedades paratiroideas
- ✘ Pacientes con enfermedad renal crónica
- ✘ Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo secundario o terciario
- ✘ Pacientes que estén tomando algún fármaco como: amiodarona, litio, citoquinas, inhibidores de tirosina quinasa, yodo, interferón-a, interleucina-2, denileukin diftiox.
- ✘ Pacientes que tengan suplementación de otras vitaminas.

### 5.3.3 Criterios de Eliminación

- ✘ Pacientes que no participen en la determinación de vitamina D.
- ✘ Pacientes que no quieran continuar participando en el proyecto.
- ✘ Pacientes que no tengan laboratorios como perfil tiroideo.

## 5.4 Definición de las variables y escalas de medición

Las variables demográficas que se usaron en el estudio fueron la edad y sexo, antropométricas solo se utilizó el peso, talla e IMC. Las variables clínicas que se tomaron en cuenta fueron: alopecia, depresión, fatiga, intolerancia al frío, piel seca, estreñimiento, anhidrosis, mialgias, hiperqueratosis, macroglosia, somnolencia e insomnio. Por último, en el caso de las variables bioquímicas solo se incluyeron la TSH, T4L y Vitamina D (Anexo 8).

## 5.5 Estrategia de trabajo

- 📌 **ETAPA 1:** Se selecciono a los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo primario por la endocrinóloga del consultorio particular; de la misma manera todos los pacientes ya contaban con tratamiento y con el historial de sus resultados de laboratorio en cada consulta de control. La selección de pacientes se basó en los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Al tener acceso al expediente clínico de cada paciente se realizó el vaciamiento de la información en el formato que se diseñó para el estudio (anexo 5).
- 📌 **ETAPA 2:** Los pacientes que aceptaron participar en el proyecto se les brindó la oportunidad de externar sus dudas y posteriormente firmar la carta de consentimiento informado.
- 📌 **ETAPA 3:** Se les determino un número de folio y se entregaron las solicitudes para la toma de muestra bioquímica con fecha y hora para acudir al laboratorio y tener mejor organización.
- 📌 **ETAPA 4:** Acudieron las pacientes a la toma de muestra al laboratorio particular y posteriormente se hizo la determinación de vitamina D en suero mediante el método de ELFA.
- 📌 **ETAPA 5:** Se entregaron los resultados de vitamina D en suero y se les solicito acudir a su cita con la endocrinóloga para darle seguimiento y en caso de deficiencia o insuficiencia de dicha vitamina iniciar tratamiento.
- 📌 **ETAPA 6:** Se realizo la base de datos y se analizaron para poder determinar los resultados del proyecto en el programa estadístico SPSS (Figura 11).

## 5.6 Método de recolección de datos

La información se recabo mediante:

- Expediente clínico y adaptado para recabar la información requerida para el proyecto de investigación.
- Solicitud de laboratorio clínico para recabar la información de la muestra y los resultados.

## 5.7 Diagrama de flujo

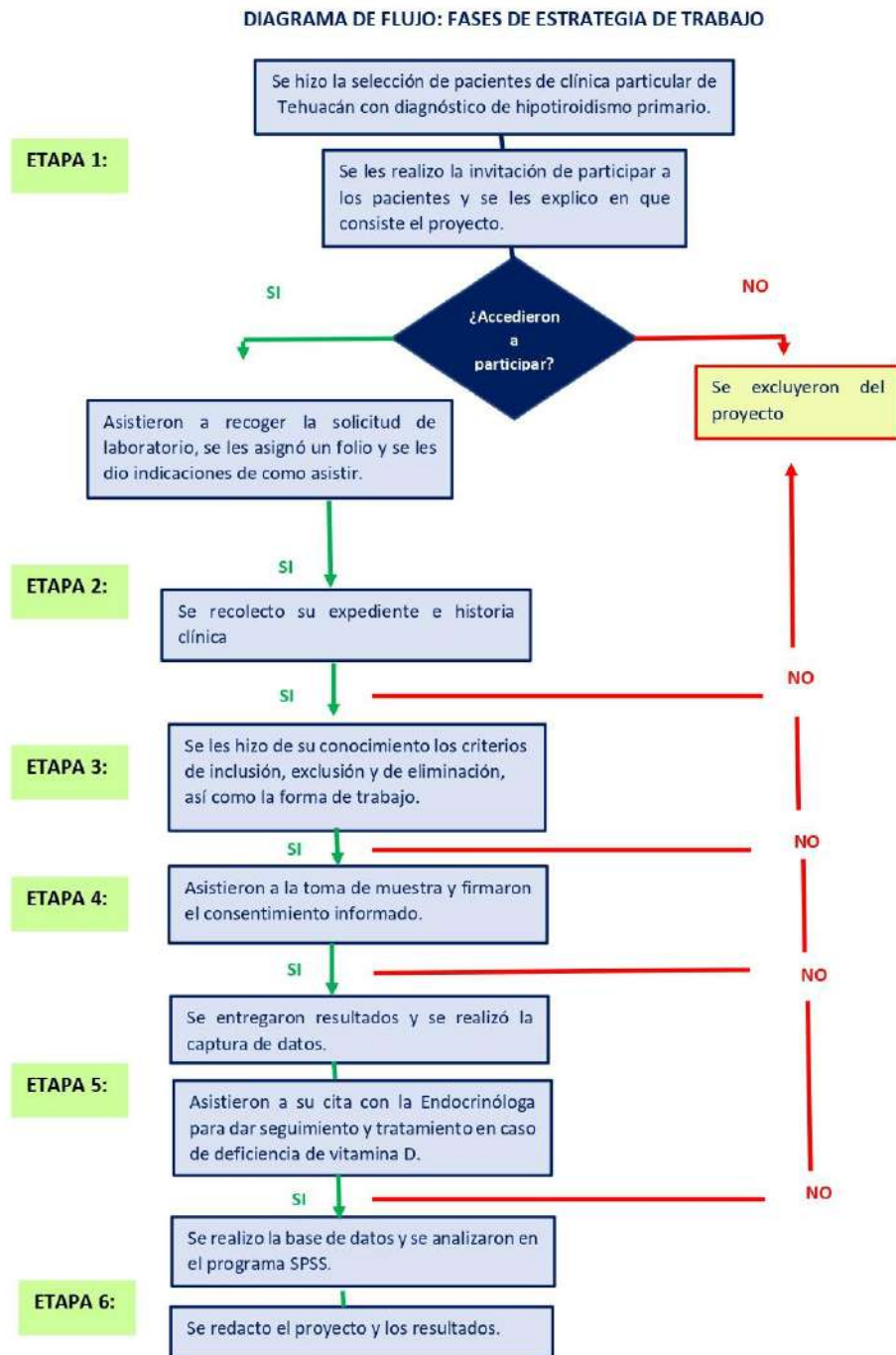


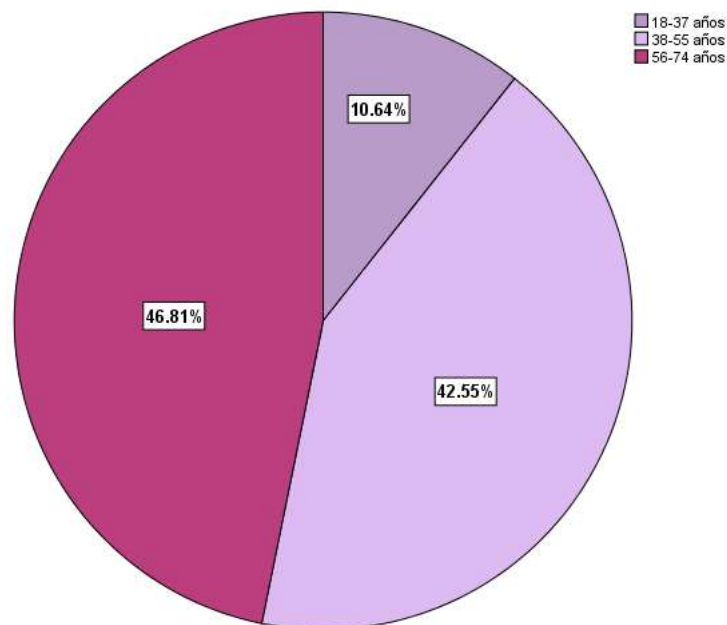
Figura 14: Fases de estrategia de trabajo. Elaboración propia.

## 5.8 Análisis estadístico

El análisis de datos se realizará con el programa IBM SPSS Statistics versión 28.0. Se llevará a cabo el análisis descriptivo de las variables de estudio. Se realizará el análisis comparativo de medias mediante una prueba de *T de student* de muestras pareadas para datos normalizados o bien una *U de Mann-Whitney* para datos no normalizados. Se realizarán una  $\chi^2$  en variables dicotómicas y correlaciones de *Pearson o Spearman* según sea el caso de su normalidad. Se considerará una significancia estadística  $p \leq 0.05$ .

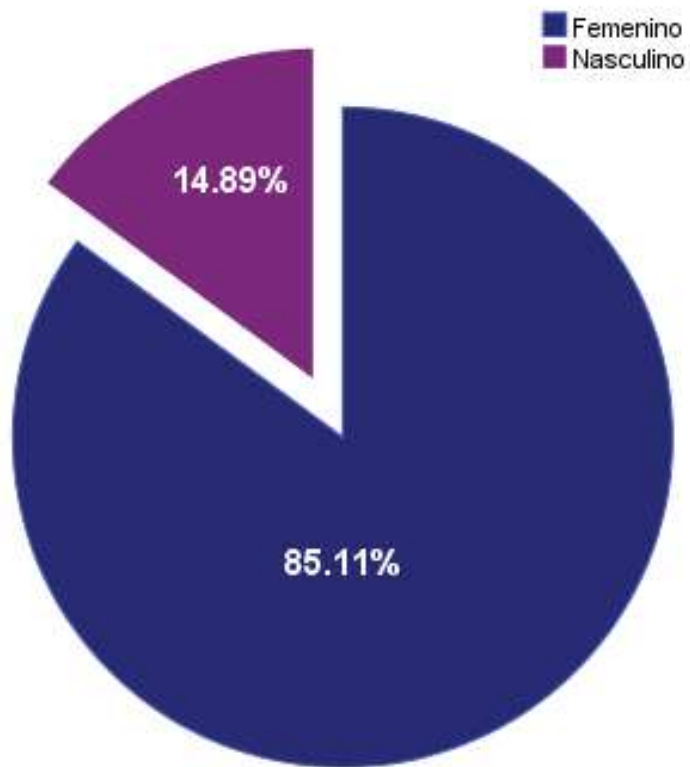
## 6 RESULTADOS

La población estuvo conformada por 47 pacientes con diagnóstico con hipotiroidismo primario con una edad media de  $53.49 \pm 14.4$  años. La población de estudio se dividió en tres grupos etarios: grupo 1: el 10.6% (n=5) tienen entre 18 y 37 años, grupo 2: el 42.6% (n=20) tienen entre 38-55 años y grupo 3: el 46.8% (n=22) tienen entre 56 a 75 años (**Gráfica 1**). Por otra parte, la edad media de diagnóstico de hipotiroidismo primario en la población de estudio es de  $46.59 \pm 1.97$ .



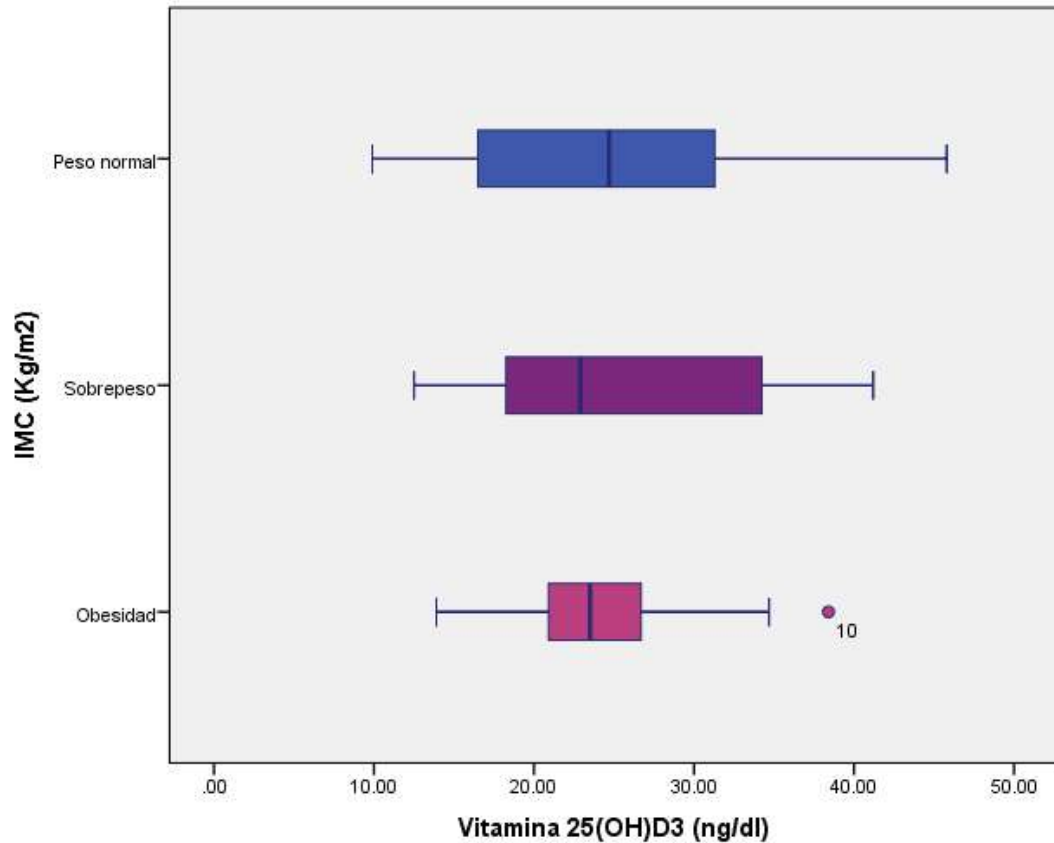
**Gráfica 1.** Frecuencia de grupos etarios en la población de estudio (n=47).

El análisis de la edad mostró que el 85.11% (n=40) de los sujetos con hipotiroidismo primario corresponde a mujeres y el 14.89% (n=7) a hombres.



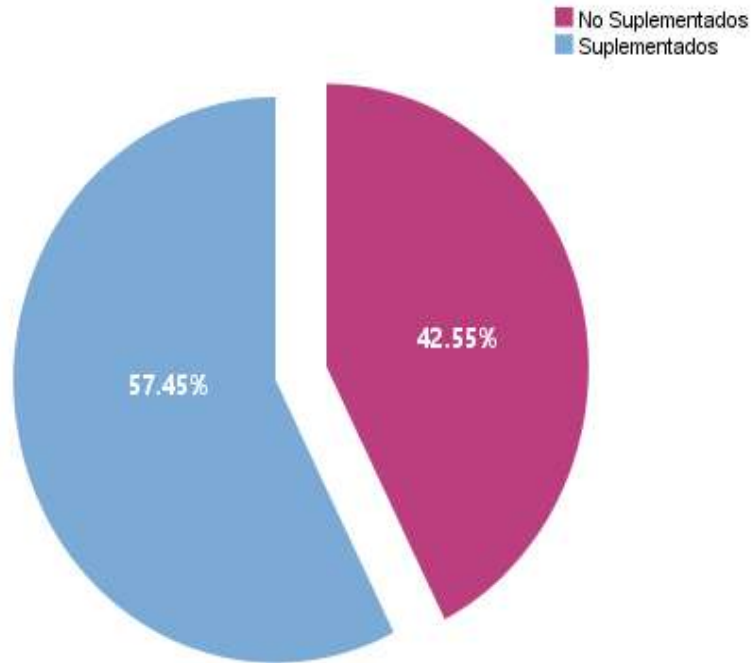
**Gráfica 2.** Frecuencia de sexo en la población de estudio (n=47). Femenino (n=40) y Masculino (n=7).

Múltiples estudios han indicado una relación directa entre el IMC (kg/m<sup>2</sup>) y las concentraciones séricas de vitamina D por lo tanto, en el presente estudio los pacientes con hipotiroidismo primario fueron clasificados de acuerdo a su IMC en tres grupos de estudio: Grupo 1: Sujetos con obesidad (IMC>30 (kg/m<sup>2</sup>), 46.8% (n=22), Grupo 2: Sujetos con Sobrepeso (IMC 25-30 (kg/m<sup>2</sup>), 31.91% (n=15) y Grupo 3: Sujetos con peso normal (IMC es <25 (kg/m<sup>2</sup>) 21.27% (n=10) **(Gráfica 3)**.

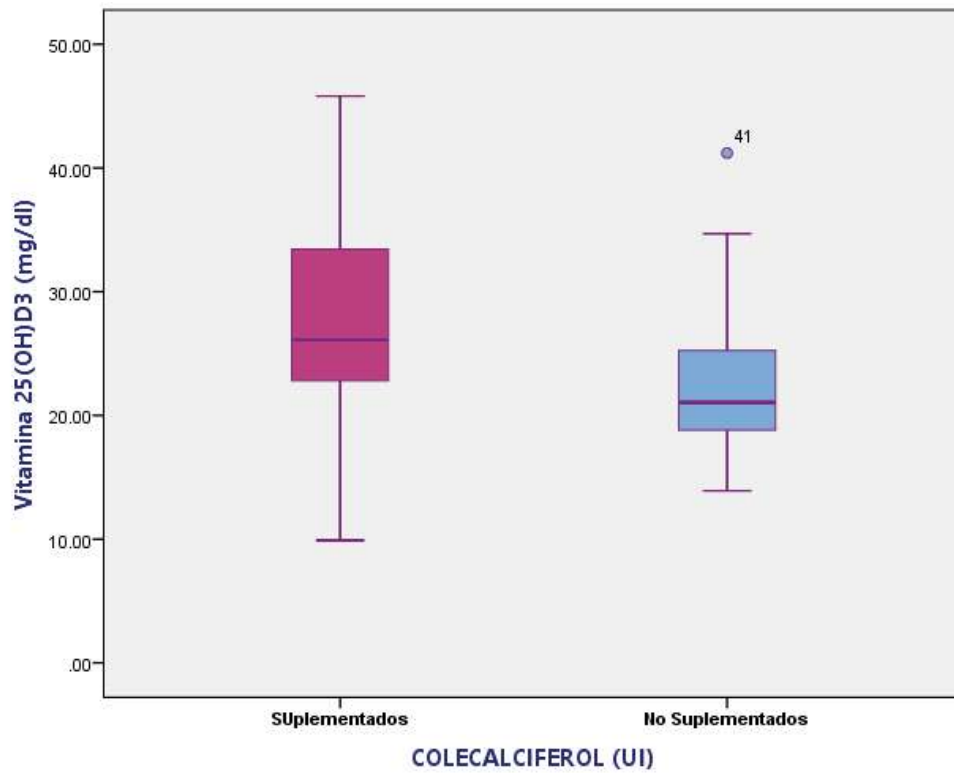


**Gráfica 3.** Niveles promedio de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario de acuerdo con su índice de masa corporal (n=47).

En la **gráfica 4 y 5** se puede observar que es mayor la población que ha iniciado suplementación con colecalciferol (57.45%) y sus concentraciones séricas promedio se comportaron de manera diferente en ambos grupos reportando  $26,9 \pm 9.11$  en los pacientes con suplementación y  $22.66 \pm 6.46$  en los no suplementados. De la misma manera se observa que a pesar de iniciar la suplementación con colecalciferol la concentración sérica promedio en los pacientes no alcanza niveles de suficiencia.

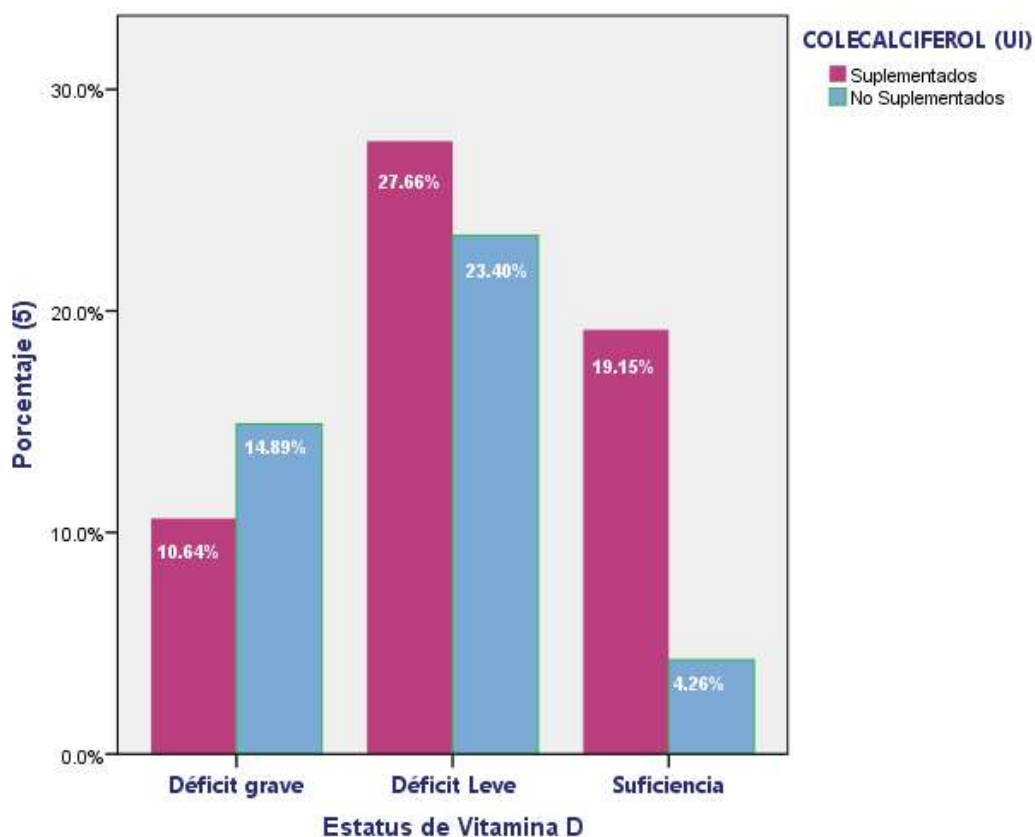


**Gráfica 4.** Frecuencia de pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados (n=20) y suplementados con colecalciferol (n=27).



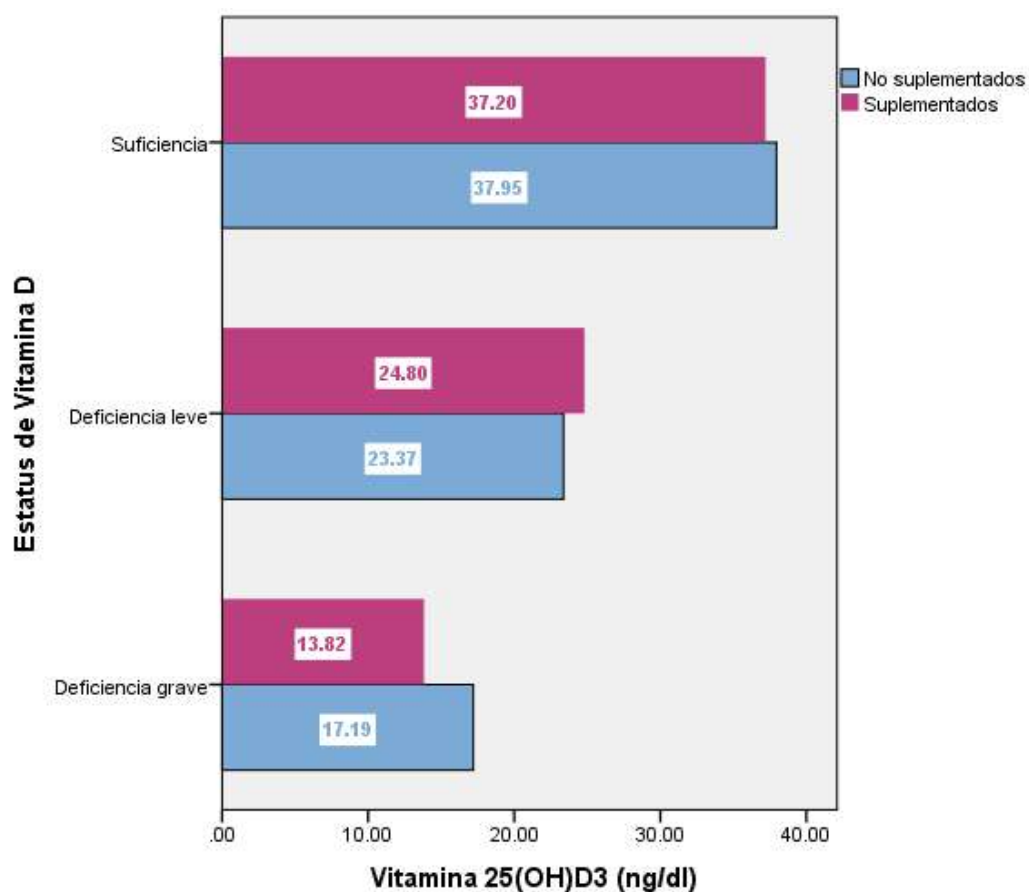
**Gráfica 5.** Niveles promedio de vitamina D sérica en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados (n=20) y suplementados con colecalciferol (n=27).

En los pacientes con hipotiroidismo primario se ha evidenciado deficiencia de vitamina D, por lo cual se ha sugerido instaurar la suplementación de vitamina D de manera exógena con colecalciferol (UI). Como se puede observar en la **gráfica 6**, se establecieron valores de corte para clasificar las concentraciones séricas de vitamina D. La deficiencia grave se considero con valores <20ng/dl, deficiencia leve 20-30 ng/dl y suficiencia >30 ng/dl. Es importante resaltar el porcentaje de pacientes que a pesar de haber iniciado la suplementación con colecalciferol se encontraron parámetros de deficiencia leve (27.66%) y grave (10.64%). Por otro lado, del 23.41% de los pacientes reportados en rangos de suficiencia el 19.15% ya había iniciado suplementación con colecalciferol.



**Gráfica 6.** Frecuencia del estatus de vitamina D en pacientes con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol. Déficit grave (n=12), Déficit leve (n=24) y suficiencia (n=11).

En la **gráfica 7** se puede observar que los valores séricos promedio de vitamina D en los pacientes con déficit grave y que han iniciado suplementación con colecalciferol son menores en comparación con los no suplementados ( $13.82 \pm 3.35$  y  $17.19 \pm 2.3$  respectivamente). En el caso de los sujetos reportados con déficit leve, los pacientes no suplementados demostraron menores niveles séricos promedio de vitamina D ( $23.37 \pm 2.42$ ) en contraste con los pacientes suplementados ( $24.80 \pm 2.55$ ). Por otra parte, las concentraciones séricas promedio de vitamina D demostraron valores similares en pacientes no suplementados y suplementados con colecalciferol ( $37.94 \pm 4.6/37.2 \pm 4.6$ ).



**Gráfica 7.** Media del estatus de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario no suplementados y suplementados con colecalciferol (n=47).

En el presente estudio se observó una correlación positiva y significativa entre los niveles de vitamina D con el IMC en pacientes con sobrepeso (Rho=0.755, P=0.001) y obesidad (Rho=0.425, P=0.049), sin embargo; no se encontró una correlación con TSH y T4L (**Cuadro 12 y 13**).

**Cuadro 12.** Correlación de niveles de vitamina D con las variables de estudio en sujetos con sobrepeso.

Variable	Rho	P
TSH (UI)	.336	.221
T4L (ng/dl)	-.221	.428
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	.755*	.001*

Sobrepeso: IMC 25-30 (kg/m<sup>2</sup>) (n=15). TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4L: Tiroxina, IMC: índice de masa corporal. Correlación de Spearman con \*significancia p<0.0.

**Cuadro 13.** Correlación de niveles de vitamina D con las variables de estudio en sujetos con obesidad.

Variable	Rho	P
TSH (UI)	.176	.433
T4L (ng/dl)	-.131	.561
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	.425*	.049*

Obesidad: IMC >30 (kg/m<sup>2</sup>) (n=22). TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4L: Tiroxina, IMC: índice de masa corporal. Correlación de Spearman con \*significancia p<0.05.

Como se puede observar en el **Cuadro 14** de análisis de correlación en el grupo etario de 18-37 años se demostró una correlación positiva y significativa entre los valores de vitamina D y el IMC (Rho=0.9 y P=0.03), mientras que en el grupo etario de 56 a 74 años hubo una correlación negativa y significativa entre los niveles de vitamina D y las concentraciones séricas de T4L (Rho= -0.49 y P=0.02). Por otra parte, se encontró una correlación positiva y significativa en el grupo etario de 38 a 55 años entre los niveles de T4L y el IMC (Rho=0.43, p=0.036).

**Cuadro 14.** Correlación de niveles de vitamina D respecto a grupos etarios con base a las variables de estudio.

Etario	TSH		T4L		IMC	
	Rho	P	Rho	P	Rho	P
<b>18-37 años (n=5)</b>	-0.30	0.62	0.1	0.87	0.9	<b>0.03*</b>
<b>38-55 años (n=20)</b>	0.04	0.83	-0.008	0.97	-0.19	0.39
<b>56-74 años (n=22)</b>	0.28	0.19	-0.49	<b>0.02*</b>	0.27	0.20

TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4L: Tiroxina, IMC: índice de masa corporal. Correlación de Spearman con \*significancia  $p < 0.05$ .

El análisis de correlación por sexo mostró que en los hombres los niveles séricos de vitamina D correlacionaron positiva y significativamente con respecto al IMC (Rho=0.929, P=0.003) lo cual no se observó en el caso de las mujeres.

Por otra parte, en los pacientes con hipotiroidismo primario clínico los niveles de vitamina D se correlacionaron positiva y significativamente con los niveles T4L (Rho=-0.786, P=0.021) mientras que en los pacientes con hipotiroidismo subclínico los niveles T4L correlacionó positiva y significativamente con los niveles de TSH (Rho=-0.371, P=0.02).

Los pacientes con hipotiroidismo primario fueron clasificados de acuerdo con el estatus de vitamina D y su análisis de correlación de acuerdo con el estatus mostró que los pacientes con déficit grave existen una correlación positiva y significativa entre los niveles de vitamina D y los valores IMC (Rho=0.69, P=0.013). Por otra parte, en los pacientes no suplementados con colecalciferol se mostró una correlación positiva y significativa entre los niveles de vitamina D y el IMC (Rho=0.53, P=0.01).

## 7 DISCUSIÓN

El hipotiroidismo primario es una enfermedad con relevancia mundial debido a que ocupa el segundo lugar a nivel mundial de enfermedades endocrinas, siendo afectada mayormente el sexo femenino, además de reporta que esta cifra tiende a aumentar con la edad. Diferentes estudios realizados en pacientes con hipotiroidismo primario reportan edades medias de sus pacientes con una diferencia importante, por ejemplo, (Díez et al., 2022) reporta una edad media de  $50.9 \pm 8.5$  años y (Pustilnik et al., 2021) reporto una edad media de 55 años, que comparadas con nuestro estudio es similar ( $53.49 \pm 14.9$  años). Por otra parte, (Chaker et al., 2017) menciona que la edad más frecuente para presentar hipotiroidismo primario es después de los 65 años, siendo similar con nuestro estudio donde el 46.8% de los pacientes tiene entre 56 y 74 años de edad sin embargo, la población de este estudio demostró una edad media de diagnóstico de  $46.59 \pm 1.97$  años, lo cual puede estar relacionado con un diagnóstico temprano en el primer nivel de atención del sistema de salud y/o a la rápida referencia a un segundo nivel de salud. En cuanto al sexo, los hombres tienen de 8 a 10 veces menos probabilidad de presentar hipotiroidismo primario. En el presente estudio se ha evidenciado que la tasa de incidencia en los hombres es de 14.89% siendo menor comparada con la incidencia en las mujeres con un 85.11%, asimismo diversos estudios resaltan esta diferencia significativa de género, reportando que aún se desconocen las causas de esta diferencia entre sexos, sin embargo; (Aoki et al., 2007.) en sus estudios sugiere que existe una relación entre la cantidad de andrógenos y la disminución de T4L mediante la disminución de la globulina transportadora de tiroxina lo que a su vez podría explicar un incremento de los niveles de TSH.

Se ha descrito que la etiología principal del hipotiroidismo primario es la tiroiditis autoinmune también conocida como tiroiditis de Hashimoto (TH), o tiroiditis linfocítica crónica, siendo un trastorno autoinmune en la cual, existen anticuerpos dirigidos contra la glándula tiroides llevando a una inflamación crónica y generando una deficiencia en la producción de las hormonas tiroides, sin dejar a un lado la deficiencia de yodo que también es relevante en diferentes países como etiología principal. Por otra parte, es importante

mencionar que los pacientes incluidos en el presente estudio la etiología es muy variable ya que por la dificultad en cuanto a costo y ser una prueba especial no se les realizó la determinación de -anti-TPO, por lo que se desconoce si la etiología es autoinmune (Hu & Rayman, 2017).

Es importante recalcar que para dar tratamiento farmacológico a base de levotiroxina de manera exógena debe ser en pacientes con hipotiroidismo primario clínico o manifiesto, puesto que en el caso del hipotiroidismo subclínico aun es controversial si es correcto o no iniciar la terapia, pero se puede individualizar de acuerdo con cada paciente y considerando niveles de TSH  $>8$  mUI/ml de lo contrario se pueden mantener en vigilancia. Algunos autores consideran importante las medidas nutricionales para un mejor control de la enfermedad como (Varsavsky et al., 2017 y García L. et al; 2020 que menciona que no existe evidencia científica de que la enfermedad se pueda prevenir desde una perspectiva nutricional pero que existen vitaminas y minerales que pueden mejorar la sintomatología del hipotiroidismo y mejorar la absorción de la levotiroxina exógena. También destaca la importancia de asegurar la ingesta diaria de yodo (200mcg) consumiendo alimentos como ajo, tomates, habas, espinacas, manzana, coco, fresas, mango, lentejas, maíz, nueces de la india, pistaches, canela, albahaca, mariscos y sal yodada; otra recomendación es no abusar de alimentos ricos en fibra puesto que puede estar relacionado con la absorción de la levotiroxina. Dentro de los minerales de importancia en estos pacientes (Hu & Rayman, 2017) resalta la importancia de mantener niveles óptimos de hierro (carne y pescado) y de selenio sobre todo en países con deficiencia o exceso de consumo de yodo para asegurar una óptima síntesis de hormonas tiroideas. Por otro lado, el zinc es indispensable para conversión de T4L a T3 activa y lo podemos encontrar en las carnes rojas y frutos secos. El manganeso forma parte de la producción de tiroxina y se puede asegurar la ingesta en las nueces, semillas y cereales integrales. Hablando de las vitaminas se ha evidenciado que la vitamina A tiene una acción mediadora con la hormona tiroidea y está en mayores cantidades como betacaroteno en las acelgas, jitomates, espinacas zanahorias, pimientos, naranja y mango; por otra parte varios autores coinciden que la deficiencia de vitamina D está relacionada con la TH, la hipofunción tiroidea y la autoinmunidad en general por lo que se recomienda mantener niveles óptimos

mediante la síntesis cutánea puesto que es principal fuente de vitamina D; también puede adquirirse en menor cantidad por medio de los siguientes alimentos: aceite de hígado, salmón, ternera, sardinas, caballa, atún, ostras, huevo, leche y sus derivados, anchoas y champiñones.

En la actualidad existen numerosos estudios que coinciden con la relación estrecha que existe entre la vitamina D y enfermedades autoinmunes, demostrando su papel fundamental en la fisiología y fisiopatología de diversas enfermedades y su estrecha relación con las hormonas tiroideas por ejemplo, (Appunni et al., 2021) menciona que la deficiencia de vitamina D influye al aumento en la incidencia de las enfermedades autoinmunes; de la misma forma se ha descrito que una suplementación exógena con colecalciferol puede producir efectos inmunosupresores selectivos capaces de prevenir o suprimir notablemente varias enfermedades autoinmunes. En este estudio el 23.7% de la población incluida son pacientes que desarrollaron hipotiroidismo primario como consecuencia de tratamientos adyuvantes para hipertiroidismo, principalmente tiroidectomía y yodo radiactivo. (Ma et al., 2015) realizó un estudio transversal en población china en donde incluyó a pacientes con TH, enfermedad de Graves (EG) de recién diagnóstico, así como pacientes sanos y reporto según la regresión logística multivariable que por cada 5 nmol/L (1.44 ng/ml) que disminuyan en la concentración sérica de vitamina D existe 1.55 y 1.62 veces mayor riesgo de presentar EG y TH respectivamente, por lo tanto se evidenció una relación estrecha entre la enfermedad tiroidea autoinmune y las bajas concentraciones séricas de vitamina D; de manera similar (Appunni et al., 2021) sugiere que la prevalencia de niveles bajos de vitamina D podría estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo. Estos datos no pueden ser del todo comparados con nuestros resultados puesto que los pacientes de este estudio en su mayoría han iniciado una suplementación con colecalciferol y por lo tanto sus niveles séricos de vitamina D no se determinaron al momento de diagnosticar la enfermedad.

Existe una discrepancia entre diferentes estudios para explicar si la vitamina D puede desencadenar hipotiroidismo primario o si solo un mecanismo en el que está relacionado esta vitamina condiciona a los pacientes con esta enfermedad a tener deficiencia de vitamina D. Por una parte (Mirhosseini et al., 2017) documentó que los valores séricos de vitamina D

mayores a 125 nmol/(36 ng/ml) disminuye el 30 % de riesgo para desarrollar hipotiroidismo y un 32 % de reportar niveles altos de anti-TPO coincidiendo con (Kivity et al., 2011) quien descubrió que los anticuerpos antitiroideos estaban consistentemente más elevados en personas con deficiencia de vitamina D, sin embargo este mismo autor menciona que la deficiencia de vitamina D puede ser secundaria a hipotiroidismo primario y no como un factor primario en la patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune. Por otra parte (Ma et al., 2015) concluye que la participación inmunoreguladora que tiene la vitamina D sobre las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-7), TNF- $\alpha$  y la leptina que juegan un papel importante en la enfermedad tiroidea autoinmune es la relación más estrecha que estos elementos comparten.

En la actualidad existe numerosos estudios que han permitido demostrar el papel fundamental de la vitamina D en la fisiología normal y fisiopatología de diversas enfermedades como el hipotiroidismo primario por su estrecha relación con las hormonas tiroideas. También existen diferentes factores asociados al aumento de los niveles de TSH en particular con el diagnóstico de hipotiroidismo primario clínico o subclínico como la menopausia en el caso de las mujeres, el apego al tratamiento y de forma más particular con su IMC y sus niveles séricos de vitamina D. Así mismo se ha descrito que la vitamina D es liposoluble y que su principal almacenamiento es en tejido adiposo lo que puede ocasionar que en personas con sobrepeso y obesidad se exacerbe más su almacenamiento y de la misma manera se prolongue su tiempo de liberación a circulación sanguínea, ocasionando una disminución en los niveles séricos de la vitamina, fenómeno llamado *feedback positivo*. Al respecto nuestros resultados muestran que en sujetos con sobrepeso y obesidad existe un mayor déficit de vitamina D comparado a los sujetos con normopeso, lo cual podría ser explicado por lo anteriormente referido, sin embargo, (Răcățianu et al., 2018)reporto que existe una relación bidireccional entre la vitamina D y la inflamación sistémica en personas con IMC>30 y puede influir en la frecuencia y gravedad del hipotiroidismo primario autoinmune y (Appunni et al., 2021) menciono que los niveles de vitamina D disminuyen en proporción de 0.083 ng/ml por cada centímetro que aumente la circunferencia de la cintura debido a la obesidad abdominal.

(Galesanu & Mocanu, 2015) Además un estudio realizado por (Montoya-Morales DS et al., 2015) en 52 pacientes mexicanos con patología tiroidea destaco que el IMC está asociado con la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis tiroides sobre todo en aquellos pacientes con IMC mayor a 40 o también denominada obesidad mórbida obteniendo hasta en un 23% de estas pacientes alteraciones en el perfil tiroideo (elevación de TSH y T3T, T4L en rangos normales y anti-TPO negativos) y por otra parte (Galesanu & Mocanu, 2015) realizaron un estudio donde se menciona que el aumento de masa grasa corporal contribuyen a un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, siendo consistente con los resultados del presente donde el 78.7% tiene en promedio una deficiencia de vitamina D.

Por otra parte, un estudio realizado en población adultos jóvenes de Tailandia reportó que los niveles altos de vitamina D se asociaron con niveles bajos de TSH circulante. Todos estos resultados han llevado a varios autores a buscar la relación que existe entre la vitamina D y los niveles séricos de TSH independientemente de la hormona tiroidea tanto en personas jóvenes como en la tercera edad (Reid et al., 2013) y Zhang et al., 2014). (Kivity et al., 2011) realizo un estudio en 175 sujetos chinos incluyendo pacientes con TH y EG así como pacientes eutiroideos con hipotiroidismo primario pero con suplementación de levotiroxina y reporto que los anti-TPO se encuentran elevados más frecuentemente en pacientes con deficiencia de vitamina D sin embargo, este autor excluyo a todo paciente suplementado con vitamina D 3 meses antes de sus laboratorios que comparada con (Shin et al., 2014) quien realizo en 304 coreanos y excluyo a pacientes con levotiroxina como tratamiento reporto que los niveles de vitamina D es un factor independiente que influye en que estén o no presentes los anti-TPO. Asimismo, se llevó a cabo un estudio en Turquía donde se incluyeron 161 pacientes con HT y 162 controles, pero se excluyeron pacientes con hipertiroidismo primario y llegaron a la misma conclusión puesto la deficiencia de vitamina D es más prevalente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto (Tamer et al., 2011). Por lo tanto, se considera importante valorar los anti-TPO en pacientes con hipotiroidismo para valorar si existe una relación directa entre la enfermedad autoinmune y los niveles séricos de vitamina D como se ha descrito (Goswami et al., 2009).

Para valorar el control de un paciente con hipotiroidismo primario es necesario monitorear los valores de TSH y T4L así como la clínica del paciente, debido a que se reconoce que existe una relación de este aumento de TSH con la disminución sérica de vitamina D. Múltiples estudios sugieren que existe una relación entre los niveles de vitamina D y el control tiroideo, demostrando que la deficiencia de vitamina D puede conducir a un mal control en la patología tiroidea, generando un incremento en la sintomatología de los pacientes sin estar relacionado con la suplementación exógena con levotiroxina. Al respecto los pacientes con hipotiroidismo manifiesto demostraron una significancia entre los niveles séricos de vitamina D con los niveles de T4L ( $P=0.021$ ), mientras que en los pacientes con hipotiroidismo subclínico la correlación significancia fue entre los niveles de T4L y TSH ( $P=0.01$ ). Dicha relación es explicada debido a que se ha encontrado la fuerte homología entre la estructura molecular del receptor de la vitamina D3 y el receptor de la hormona tiroidea, demostrando que ambas tienen 2 regiones que comparten una secuencia de 70 aminoácidos y una secuencia de 62 aminoácidos, ubicados cerca del extremo carboxilo de las proteínas (McDonnell et al., 1988). No obstante, (Ashok et al., 2022) reportó que existe una relación entre valores deficientes de vitamina D con la gravedad del hipotiroidismo.

Es importante mencionar que la deficiencia de vitamina D está presente en el 94% de los pacientes con hipotiroidismo clínico o manifiesto y en el 98% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico comparado con el 86% de pacientes eutiroideos (Tamer et al., 2011) sin embargo; esta relación no se encontró en nuestros pacientes, resultados que pueden ser explicado debido a que el 57,45% de la población se encontraba suplementado con vitamina D de manera exógena (colecalfiferol). De la misma forma se llevó a cabo un estudio de intervención en pacientes caucásicos griegos con TH y deficiencia de vitamina D iniciando una suplementación con colecalfiferol durante cuatro meses y reportaron que el 20.3% tuvieron una disminución significativa en los niveles de TSH y anti-TPO; no obstante, (Talaie et al., 2018) también dio la suplementación, pero por 12 semanas y reportó que se asoció una reducción de los niveles séricos de TSH. Por último, (Vondra et al., 2017) estableció una correlación positiva entre la relación T4 libre/T3 libre y la deficiencia de vitamina D.

Por lo que este estudio se evaluaron a pacientes que recibieron suplementación con colecalciferol, con dosis de 4,000 unidades internacionales(UI) por día y en otros casos 8,000 unidades internacionales (UI) a la semana en comparación con pacientes no suplementados, la suplementación se realizó en base a la sociedad norteamericana de endocrinología que recomienda en adultos con deficiencia de vitamina D una dosis de 50,000 UI a la semana por 8 semanas y una dosis de mantenimiento de 1,500-2,000 UI/día y en pacientes obesos o con problemas de absorción intestinal dosis de 6,000-10,000 UI/día con dosis de mantenimiento de 3,000-6,000 UI/día demostrando que de los pacientes con suplementación (57.45%) solo el 23.41% de los pacientes llegó a tener niveles séricos suficientes de vitamina D en contraste con pacientes no suplementados, donde solo el 4.26% logró tener niveles séricos suficientes. Lo hallazgo encontrados puede ser explicado debido a que la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo no se les realiza una valoración nutricional y determinación de niveles de vitamina D antes de recibir una suplementación, así como también puede estar dado el uso a la par de otros fármacos y a la composición corporal que tenga los pacientes. Por lo tanto, es importante que, bajo las situaciones antes mencionadas, se valore de forma individualizada para diseñar estrategias de intervención y valorar posibles aumentos en las dosis de vitamina D de acuerdo con el peso corporal de cada individuo.

Sin duda se reconoce la importancia de la vitamina D en el control del paciente con hipotiroidismo primario y subclínico, sin embargo; el análisis de los niveles séricos de vitamina D en paciente suplementados con un estatus de deficiencia grave (10.64%) nos indica que a pesar de ser suplementados no han alcanzado los niveles suficientes a pesar de que ya llevan de 3 hasta 8 meses de suplementaciones nos lleva a destacar la importancia de la valoración del paciente para ver si las dosis de vitamina D que se usa es suficiente o se requiere incrementar las dosis para lograr un mejor control del hipotiroidismo primario o en su defecto proponer que la suplementación de vitamina D como tratamiento complementario en pacientes con hipotiroidismo primario se calcule de manera individualizada en relación con su IMC para asegurar sus requerimientos sin dejar de lado las recomendaciones nutricionales desde el primer nivel de salud y esta propuesta se puede sustentar con el estudio realizado por (Pezeshki et al., 2020) quien realizó un ensayo piloto

para verificar la eficacia de la suplementación de vitamina D en pacientes con hipotiroidismo subclínico y concluyo que el iniciar una suplementación reducía de manera significativa los niveles de anti-TPO y sugiere el uso como parte del tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Al mismo tiempo se debe llevar un monitoreo constante de los niveles séricos de vitamina D para verificar que se cumpla con los niveles de suficiencia, pero al mismo tiempo se eviten niveles >80 ng/ml y por ende los efectos secundarios.

## 8 CONCLUSIONES

El presente estudio demostró que en sujetos con sobrepeso y obesidad con hipotiroidismo primario presentaron un mayor déficit de vitamina D sérica comparado a los sujetos con normo peso, por lo que es importante valorar la composición corporal para definir la dosis de suplementación con colecalciferol.

La valoración de los niveles de vitamina D sérica en pacientes suplementados mostraron que es necesario dar seguimiento para garantizar que el 100% de los pacientes con hipotiroidismo primario alcancen las dosis suficientes, por lo que es importante antes de suplementar determinar los niveles de vitamina D para establecer estrategias individualizadas que permitan monitorear y definir el tiempo de suplementación. Así mismo es importante ser valorados por un nutriólogo clínico que en conjunto con el médico tomen decisiones oportunas para lograr el control del hipotiroidismo primario.

# CAPÍTULO III

## 9 SESGOS Y LIMITACIONES

Uno de los principales sesgos fue el sesgo de información por lo que al no contar con un expediente completo se omitieron datos de relevancia para el estudio, además de la falta de interés de los pacientes por participar en el proyecto, a pesar de contar con el apoyo económico para la determinación sérica de vitamina D muchos pacientes no asistieron a tomarse sus laboratorios y por lo tanto el tamaño de muestra del presente estudio fue menor.

Por otro lado, una de las limitaciones del estudio es que los pacientes ya habían sido diagnosticados con hipotiroidismo primario y por lo tanto ya tenían tiempo con tratamiento principalmente con levotiroxina en diferentes dosis y como consecuencia no se pudo valorar la relación de las concentraciones de vitamina D en pacientes con hipotiroidismo primario de recién diagnóstico y sin tratamiento. Asimismo, más de la mitad de la muestra ya habían iniciado una suplementación con colecalciferol a dosis altas pero diferentes en cada paciente con una duración variable, por lo cual los resultados de las concentraciones séricas de vitamina D pudieron encontrarse en menor cantidad.

La última limitante es la determinación de anti-TPO que no se pudo determinar en nuestros pacientes por el costo que implica, sin embargo, nos hubiese permitido buscar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y su relación con la parte autoinmune del hipotiroidismo primario.

## 10 FORTALEZAS

- Al realizar la selección de pacientes con hipotiroidismo primario para el estudio, los pacientes ya tenían el diagnóstico previamente, así como tratamiento, por lo tanto, no se necesitó una doble determinación del perfil tiroideo y se pudo realizar comparaciones entre pacientes controlados y descontrolados.
- El poder de la muestra en sujetos con hipotiroidismo primario y los niveles séricos de vitamina D fue significativa, la cual fue determinada mediante el programa *Power Calculator*.
- La clasificación de estatus sérico de vitamina D que utilizamos ha sido utilizado en diferentes estudios relacionados con el tema y buscando la relación con diferentes patologías, lo cual lo hace una herramienta confiable.
- Por último, hasta nuestro conocimiento este estudio es el primero en relacionar los niveles séricos de vitamina D en pacientes con hipotiroidismo primario en población mexicana y con un porcentaje de muestra con inicio de suplementación con colecalciferol.
- El uso de TSH es una prueba estandarizada por las diferentes guías de endocrinología para valorar el control de los pacientes con hipotiroidismo primario, así como la instauración de tratamiento.

## **11 PERSPECTIVAS**

Realizar estudios de seguimiento que ayuden a evaluar la respuesta de la suplementación con colecalciferol individualizando la dosis en cada paciente de acuerdo con su IMC y verificando que todos cumplan el mismo tiempo con dicha suplementación. Al mismo tiempo valorar los niveles de TSH, T4L y se ser posible los valores de T3 para valor de manera completa la respuesta tiroidea.

Realizar la determinación de anti-TPO con la intención de conocer que porcentaje de los pacientes su hipotiroidismo primario es de origen autoinmune y su relación con la deficiencia y suplementación de vitamina D.

Realizar nuevos estudios buscando la relación de vitamina D e hipotiroidismo primario, pero con un porcentaje de población sana o control para poder determinar la relación estrecha con esta patología.

## 12 BIBLIOGRAFÍA

- Alonso, G., Arcari, A., Bengolea, S. v., Boulgourdjian, E., Costanzo, M., D'Amato, S., Keselman, A., Martin, S., Pipman, V. R., Rodríguez Azrak, M. S., & Valeri, C. (2021). Thyroid disorders in childhood and adolescence. Part 2: Hypothyroidism. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 119(1), S8–S16. <https://doi.org/10.5546/AAP.2021.S8>
- Ángeles Martín-Almendra, M. (2016a). Estructura y función de la glándula tiroides = Structure and function of the thyroid gland. *7] Rev. ORL*, 7(2), 7–16. <https://doi.org/10.14201/orl2016s2.14724>
- Ángeles Martín-Almendra, M. (2016b). Estructura y función de la glándula tiroides = Structure and function of the thyroid gland. *7] Rev. ORL*, 7(2), 7–16. <https://doi.org/10.14201/orl2016s2.14724>
- aoki2007*. (n.d.).
- Appunni, S., Rubens, M., Ramamoorthy, V., Saxena, A., Tonse, R., Veledar, E., & McGranaghan, P. (2021). Association between vitamin D deficiency and hypothyroidism: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2012. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00897-1>
- Arroyo Bros, J., Gil Lluís, P., Llauradó Cabot, G., & Caixàs Pedragós, A. (2011). Hipotiroidismo primario: Consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. *Medicina Clínica*, 136(5), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.05.022>
- Ashok, T., Palyam, V., Azam, A. T., Odeyinka, O., Alhashimi, R., Thoota, S., & Sange, I. (2022). Relationship Between Vitamin D and Thyroid: An Enigma. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.21069>
- Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., & Peeters, R. P. (2017). Hypothyroidism. In *The Lancet* (Vol. 390, Issue 10101, pp. 1550–1562). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
- Carhuachin, K. C. (2018). Xdocs. Obtenido de <https://xdocs.pl/doc/dra-katherin-correa-carhuachin-vo9m6xv5pl8j>
- Castelo, N. (2014). *uDocz*. Obtenido de <https://www.udocz.com/apuntes/237019/patologia-de-tiroides>
- Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- Díaz, R., Alberto Nicolás Ruiz Díaz, D., Alberto Nicolás, D., Brandan, N. C., & Alberto Nicolás Médico Colaborador, D. (2010). *Hormonas Tiroideas Hormonas Tiroideas Hormonas Tiroideas*.
- Díez, J. J., Iglesias, P., & Gómez-Mateos, M. Á. (2022). Management of primary hypothyroidism in adults: An analysis of the results of a survey in 546 primary care physicians. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 69(4), 289–298. <https://doi.org/10.1016/J.ENDINU.2021.04.010>

- Dominguez, L. J., Farruggia, M., Veronese, N., Barbagallo, M., & Santoro, D. (2021). *metabolites H OH OH Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment*. <https://doi.org/10.3390/metabo11040255>
- Elena Medrano Ortiz-de Zárata, M., Patricia de Santillana-Hernández, S., del Pilar Torres-Arreola, L., Angélica Gómez-Díaz, R., Rivera-Moscoso, R., Sosa-Caballero, A., Médico Nacional Siglo XXI, C., Nacional de Ciencias Médicas Nutrición, I., & Zubirán, S. (2012). Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario en adultos. In *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* (Vol. 50, Issue 1). <http://www.imss.gob.mx/NR/>
- Eloy, H., la Cruz, G., Antonio, L., & Lorena, A. (2018). *Restitución adecuada en hipotiroidismo primario según las presentaciones de levotiroxina*. [http://www.redalyc.org/articulo.oa?](http://www.redalyc.org/articulo.oa?embriologia.medica.langman.12a_medilibros.com)  
*embriologia.medica.langman.12a\_medilibros.com*. (n.d.).
- Fagman, H., & Nilsson, M. (2010). Morphogenesis of the thyroid gland. In *Molecular and Cellular Endocrinology* (Vol. 323, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.008>
- Galesanu, C., & Mocanu, V. (2015). *VITAMIN D DEFICIENCY AND THE CLINICAL CONSEQUENCES Obesity prevention View project Stress and eating behavior View project*. <https://www.researchgate.net/publication/280390192>
- Goswami, R., Marwaha, R. K., Gupta, N., Tandon, N., Sreenivas, V., Tomar, N., Ray, D., Kanwar, R., & Agarwal, R. (2009). Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: A community-based survey. *British Journal of Nutrition*, *102*(3), 382–386. <https://doi.org/10.1017/S0007114509220824>
- Guerrero, W. (2020). *Facebook*. Obtenido de [https://m.facebook.com/Dr.WilliamGuerrero/photos/pcb.2621275598201769/2621274801535182/?type=3&source=48&paipv=0&eav=AfbF7JqOtq4PpVLbOzDf7ma9y6SvKhfZW7q6wiJq8WxwCSH\\_FekGoEv7CoRILEv7k04](https://m.facebook.com/Dr.WilliamGuerrero/photos/pcb.2621275598201769/2621274801535182/?type=3&source=48&paipv=0&eav=AfbF7JqOtq4PpVLbOzDf7ma9y6SvKhfZW7q6wiJq8WxwCSH_FekGoEv7CoRILEv7k04)
- Gozu, D. (2016). *Udocz*. Obtenido de <https://www.udocz.com/apuntes/143008/fisiologia-de-tiroides>
- Gutiérrez Cabezas, S. E., Hernandez Ocampo, E. M., Camargo Madrid, V. H., Arteaga Vásquez, C. A., & Ramos Tuñoque, M. (2019). Características clínicas y epidemiológicas de pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de hipotiroidismo. *Anales de La Facultad de Medicina*, *80*(2), 264–265. <https://doi.org/10.15381/anales.802.16425>
- Hawkins Carranza, F., Guadalix Iglesias, S., Martínez Díaz-Guerra, G., López Álvarez, B., & de Mingo Domínguez, M. L. (2017). Thyroid hormones, TSH, thyroid cancer and bones in pre- and postmenopausal women. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, *9*(2), 89–101. <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200006>
- Hershman, J. M., & Geffen, D. (n.d.). *Hipotiroidismo (Mixedema)*. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-endocrinológicos-y-metabólicos/trastornos-tiroides/hipotiroidismo>

- Hu, S., & Rayman, M. P. (2017). Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. In *Thyroid* (Vol. 27, Issue 5, pp. 597–610). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0635>
- Junchaya, J. G. (2014). Síndrome de Hipotiroidismo. En H. A. Jesus Rocca Nacion, & J. R. Nacion (Ed.), *Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo* (págs. 31-37). Lima: Mujica y Asociados S.A.C.
- Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zisappl, M., Shapira, Y., Nagy, E. v., Dankó, K., Szekanecz, Z., Langevitz, P., & Shoenfeld, Y. (2011). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular and Molecular Immunology*, 8(3), 243–247. <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.73>
- López-Macías, I., Hidalgo-Requena, A., Pérez-Membrive, E., González-Rodríguez, M. E., Bellido-Moyano, C., & Pérula-de Torres, L. A. (2018). Hipotiroidismo adulto en una zona básica de salud. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 44(3), 174–179. <https://doi.org/10.1016/J.SEMERG.2017.06.003>
- Ma, J., Wu, D., Li, C., Fan, C., Chao, N., Liu, J., Li, Y., Wang, R., Miao, W., Guan, H., Shan, Z., & Teng, W. (2015a). Lower serum 25-hydroxy Vitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases. *Medicine (United States)*, 94(39), e1639. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001639>
- Ma, J., Wu, D., Li, C., Fan, C., Chao, N., Liu, J., Li, Y., Wang, R., Miao, W., Guan, H., Shan, Z., & Teng, W. (2015b). Lower serum 25-hydroxy Vitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases. *Medicine (United States)*, 94(39), e1639. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001639>
- Mcdonnell, D. P., Pike, J. W., & O'malley, B. W. (1988). THE VITAMIN D RECEPTOR: A PRIMITIVE STEROID RECEPTOR RELATED TO THYROID HORMONE RECEPTOR. In *J. steroid Biochem* (Vol. 30, Issue 6).
- Mirhosseini, N., Brunel, L., Muscogiuri, G., & Kimball, S. (2017). Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function—observations from a community-based program. *Endocrine*, 58(3), 563–573. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1450-y>
- Moore, K. L., Former, C., & Torchia, M. G. (n.d.). *Embriología clínica (Spanish Edition)*.
- Nacion, R. J. (2014). Hipotiroidismo primario signos y síntomas. En H. A. Junchaya Juan Godoy, *Manual de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo* (págs. 39-45). Lima: Mujica y Asociados S.A.C.
- Naharro, F., Mora, D. E., Juan, P., López, T. J., Antonio, R., Montes, J., & Solera, A. (2009). *HIPOTIROIDISMO Y OSTEOPOROSIS: RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO BASADO EN HORMONAS TIROIDEAS*.
- Name, J. J., Souza, A. C. R., Vasconcelos, A. R., Prado, P. S., & Pereira, C. P. M. (2020). Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 7). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606398>

- Navarro-Triviño, F. J., Arias-Santiago, S., & Gilaberte-Calzada, Y. (2019a). Vitamina D y la piel. Una revisión para dermatólogos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 110(4). <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.08.006>
- Navarro-Triviño, F. J., Arias-Santiago, S., & Gilaberte-Calzada, Y. (2019b). Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. In *Actas Dermo-Sifiliográficas* (Vol. 110, Issue 4, pp. 262–272). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.08.006>
- Nilsson, M., & Fagman, H. (2013). Mechanisms of Thyroid Development and Dysgenesis: An Analysis Based on Developmental Stages and Concurrent Embryonic Anatomy. In *Current Topics in Developmental Biology* (Vol. 106, pp. 123–170). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416021-7.00004-3>
- Pastor, S. (2010). *Slidershare*. Obtenido de <https://es.slideshare.net/tasho1998/cancer-de-tiroides-4730031>.
- Pezeshki, B., Ahmadi, A., & Karimi, A. (2020). The Effect of Vitamin D Replacement on Patient with Subclinical Hypothyroidism: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Galen Medical Journal*, 9, e1592. <https://doi.org/10.31661/gmj.v9i0.1592>
- Policeni, B. A., Smoker, W. R. K., & Reede, D. L. (2012). Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 33(2), 104–114. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2011.12.005>
- Porto, C. M., de Paula Santana Da Silva, T., & Sougey, E. B. (2019). Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: Protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Trials*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3699-3>
- Pustilnik, E., Schwarzstein, D., Feldman, R., Mancinelli, L., Paladini, L., Pellizzón, N. A., & Ramírez Stieben, L. A. (2021). The influence of age and body weight on levothyroxine replacement dosage to achieve euthyroidism in patients with primary hypothyroidism. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)*, 68(8), 542–547. <https://doi.org/10.1016/J.ENDIEN.2021.11.014>
- Quesada Gómez, J., & Sosa Henríquez, M. (2019). Vitamina D y función muscular. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 11(1), 3–5. <https://doi.org/10.4321/s1889-836x2019000100001>
- Quintanilla Ferrufino, G. J., Medina Guillen, L. F., Carlos Erazo, L., Medina Guillen, M., & Shafick Asfúra, J. (2020). Alteraciones cardiovasculares causadas por hipotiroidismo clínico y subclínico. *Revista Científica Ciencia Médica*, 23(1), 52–60. <https://doi.org/10.51581/rccm.v23i1.164>
- Răcățăianu, N., Leach, N. V., Bolboacă, S. D., Cozma, A., Dronca, E., Valea, A., Silaghi, A., Bîlc, A. M., & Ghervan, C. (2018). Vitamin D deficiency, insulin resistance and thyroid dysfunction in obese patients: is inflammation the common link? *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 78(7–8), 560–565. <https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1517420>

- Reid, S. M., Middleton, P., Cossich, M. C., Crowther, C. A., & Bain, E. (2013). Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2013, Issue 5). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007752.pub3>
- Rosas-Peralta, M., Holick, M. F., Borrayo-Sánchez, G., Madrid-Miller, A., Ramírez-Árias, E., & Arizmendi-Urbe, E. (2017). Efectos inmunometabólicos disfuncionales de la deficiencia de vitamina D y aumento de riesgo cardiometabólico. ¿Potencial alerta epidemiológica en América? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, *64*(3), 162–173. <https://doi.org/10.1016/J.ENDINU.2016.11.009>
- Rosero, S. A., & Tenorio, H. (n.d.). *Trabajo de Investigación Hipotiroidismo*. <https://www.researchgate.net/publication/354131455>
- Rubio, M. A. L., López, P. J. T., Montes, J. A. R., Frías López, M. D. C., Albero, J. S., & López, P. B. (2015). Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, *31*(5), 2095–2102. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.5.8740>
- Sabelia Montoya-Morales, D., de los Ángeles Tapia-González, M., Alamilla-Lugo, L., Sosa-Caballero, A., Muñoz-Solís, A., & Jiménez-Sánchez, M. (n.d.). *Especialidades médicas*.
- SANTIAGO-PEÑA, L. F. (2019). Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. *Revista ORL*, *11*(3), 4. <https://doi.org/10.14201/orl.21514>
- Sastre, J. M. (2018). Hipotiroidismo primario. En J. J. Sergio Donnay Candil, *Manual de Patología Tiroidea* (págs. 41-44). Madrid: ENFOQUE EDITORIAL S.C. Obtenido de <https://guidelines.international/wp-content/uploads/01-Manual-de-Diagn%C3%B3stico-y-Tratamiento-del-Hipotiroidismo.pdf>
- Shin, D. Y., Kim, K. J., Kim, D., Hwang, S., & Lee, E. J. (2014). Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Medical Journal*, *55*(2), 476–481. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.476>
- Silva\*, S. M., Carvalho, A., Lopes-Pereira, M., & Fernandes, V. (n.d.). *Hipotiroidismo Subclínico no Idoso Subclinical Hypothyroidism on the Elderly*. <https://doi.org/10.20344/amp.10991>
- Sulejmanovic, M., Begić, A., Mujaric-Bousbia, F., Salkic, S., & Ramas, A. (2020). The Relationship Between Thyroid Antibodies and Vitamin D Level in Primary Hypothyroidism. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, *74*(5), 359–362. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.359-362>
- Talaei, A., Ghorbani, F., & Asemi, Z. (2018). The effects of Vitamin D supplementation on thyroid function in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *22*(5), 584–588. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_603\\_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_603_17)
- Tamer, G., Arik, S., Tamer, I., & Coksert, D. (2011). Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, *21*(8), 891–896. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0200>

- Torresani, M. E. (2016). Vitamin D status in controlled hypothyroid adult women. Relationship with nutritional status. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 53(4), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.11.001>
- Valero Zanuy, M. Á., & Hawkins Carranza, F. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. In *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Oseas* (Vol. 16, Issue 4, pp. 63–70). Ediciones Doyma, S.L. [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(07)73506-7)
- Varsavsky, M., Rozas Moreno, P., Becerra Fernández, A., Luque Fernández, I., Quesada Gómez, J. M., Ávila Rubio, V., García Martín, A., Cortés Berdonces, M., Naf Cortés, S., Romero Muñoz, M., Reyes García, R., Jódar Gimeno, E., & Muñoz Torres, M. (2017). Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.002>
- Vassalle, C., Parlanti, A., Pingitore, A., Berti, S., Iervasi, G., & Sabatino, L. (2021). Vitamin D, Thyroid Hormones and Cardiovascular Risk: Exploring the Components of This Novel Disease Triangle. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.722912>
- Venezolana de Endocrinología Metabolismo Venezuela Tene, S. (2021). *Cómo citar el artículo Número completo Más información del artículo*. 19(2), 73–81.
- Vondra, K., Bílek, R., Matucha, P., Salátová, M., Vosátková, M., Stárka, L., & Hampl, R. (2017). Vitamin D supplementation changed relationships, Not Levels of metabolic-hormonal parameters in autoimmune thyroiditis. *Physiological Research*, 66(3), S409–S417. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933727>
- Zhang, Q., Wang, Z., Sun, M., Cao, M., Zhu, Z., Fu, Q., Gao, Y., Mao, J., Li, Y., Shi, Y., Yang, F., Zheng, S., Tang, W., Duan, Y., Huang, X., He, W., & Yang, T. (2014). Association of high vitamin D status with low circulating thyroid-stimulating hormone independent of thyroid hormone levels in middle-aged and elderly males. *International Journal of Endocrinology*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/631819>

## **13 ANEXOS**

### **Anexo 1. Bioética**

Los sujetos que acepten participar en el estudio recibirán instrucciones detalladas que explican la composición del programa y la participación. Las personas que voluntariamente accedan a participar en el proyecto leerán y firmarán detalladamente el consentimiento informado para la participación en proyectos de investigación clínica (Anexo 1), redactado de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y los principios y estándares de ética de la investigación para proyectos humanos. , así como los lineamientos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y la NOM-004-SSA3-2012, por la cual se establecen normas científicas, éticas, técnicas y administrativas de obligado cumplimiento para la integración, uso, procesamiento, archivo, conservación, titularidad, titularidad y confidencialidad de las historias clínicas, respetando la integridad y confidencialidad de la información de los participantes (Manzini, J. L., 2000, García Guerra;2011).

## **Anexo 2. Logística**

### **Recursos humanos**

Se contó con investigadores responsables expertos en el área:

- D.C. Adriana Nieva Vázquez, líder de la investigación y logística del proyecto, tratamiento de datos
- Dra. Elida Yolanda Espinosa García, Médico con especialidad de Endocrinología, experta en el área.
- María Fernanda Pioquinto, estudiante que realiza el proyecto para titulación.

### **Recursos materiales**

Se contó con las infraestructuras propia del laboratorio Gen DNA y del consultorio privado de endocrinología del Hospital los Ángeles, Tehuacán, Puebla.

### **Recursos financieros**

Se contó con los recursos financieros propios del laboratorio Gen DNA y del consultorio privado de endocrinología de la Clínica de Especialidades Médicas Hospital I, Tehuacán, Puebla. Con respecto a los estudios de laboratorio, se benefició al paciente con un porcentaje de descuento en los niveles de vitamina D a fin de que pudieran incorporarse al proyecto de investigación.

### **Anexo 3. Protocolo de seguridad ante la pandemia**

En el consultorio privado de endocrinología se llevaron a cabo las siguientes medidas de seguridad para garantizar la integridad de médico pasante de servicio social, medico endocrinólogo y pacientes:

- Equipo de seguridad de Médico pasante y Endocrinólogo: Se porto en todo momento cubrebocas KN-95 en cada visita.
- Se acudió al consultorio en horarios donde no se tenían pacientes citados para evitar el contacto físico y no poner en riesgo su salud.
- Se realizó sanitización antes y después de salir del consultorio.
- Se conto con medidor de CO2 para asegurar la calidad del ambiente.
- Se aplicó gel antibacterial y lavado las manos antes y después de usar los expedientes.

#### **Toma de muestra sanguínea**

Al paciente se le citó en el laboratorio con las medidas necesarias para salvaguardar su salud (uso obligatorio de cubrebocas), la toma y proceso de las muestras sanguínea fue obtenida por el personal del laboratorio, quienes también brindaron gel antibacterial antes y después de la toma de muestra, se usó cubrebocas y bata en todo momento.

## Anexo 4. Formato de consentimiento informado.



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:** Evaluar la concentración sérica de vitamina D en pacientes adultos con hipotiroidismo primario.

**PARTICIPACIÓN:** Se me ha explicado que mi participación es para poder evaluar mis niveles séricos de vitamina D y determinar si existe deficiencia de dicha vitamina y si me es necesario iniciar suplementación, así como la relación que existe entre esta deficiencia y mi patología de base (hipotiroidismo primario), por lo que implica realizarme una prueba de laboratorio para determinar niveles séricos de vitamina D, responder a varias encuestas, y de ser necesario completar los datos de su historia clínica. Para el asesoramiento del tratamiento relacionado a Deficiencia de vitamina D al mismo me presentare a mis consultas de seguimiento endocrinológico. Además de lo anterior, estoy consciente de que los estudios de laboratorio clínicos que se requieren para mi evaluación metabólica 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 podrán ser descontados de su consulta con la Dra. Elida Yolanda García Espinosa, teniendo como beneficio la valoración de deficiencia de vitamina D 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, ir a tomarme mis estudios y poder proporcionar mis resultados; 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, será 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 encuestados la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, pudiendo ser divulgados de esta manera en eventos científicos y en publicaciones.

### 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 sujeto de investigación 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 y me apegó a ella de acuerdo con los principios establecidos en la declaración de Heisinki que establece que "El bienestar de los seres humanos deben tener siempre la primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad"

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. CE: 75700

gen.dna.labs@gmail.com



Anexo 5. Formato para captura de datos- expediente.

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

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

## Anexo 6. Solicitud de laboratorio

SOLICITUD DE LABORATORIO				<small>Tecnología, Innovación y Calidad</small>  <b>Gen DNA</b> <small>Laboratorio de Diagnóstico Molecular y Clínico</small>	
<b>NOMBRE:</b>					
<b>FECHA:</b>	<b>FOLIO:</b>	<b>EDAD:</b>	<b>TELEFONO:</b>	Costo Real: \$450.00 Costo con descuento: \$300 Descontar prox. Consulta \$250	
<b>ESTUDIO POR REALIZAR:</b>					
<u>Vitamina D en suero</u>					
 <b>Gen DNA</b> <small>Laboratorio de Diagnóstico Molecular y Clínico</small>		<b>Dr. en C. Humberto Rafael Bravo Delgado</b> <b>Dra. en C. Adriana Nieva Vázquez</b> Calle 4 Oriente No. 139, Col. Centro "PLAZA EL PARQUE" Local 18, Tehuacán Puebla. C.P. 75700 Tel: 2384862014  2381335838 Facebook: Gen DNA Labs <a href="mailto:gen.dna.labs@gmail.com">gen.dna.labs@gmail.com</a>		 238 155 5838  238 486 2014  Calle 4 oriente No. 139, Col. Centro, PLAZA EL PARQUE Local 18. CR. 75700  <a href="mailto:gen.dna.labs@gmail.com">gen.dna.labs@gmail.com</a>	

## Anexo 7: Técnica para la determinación de vitamina D.

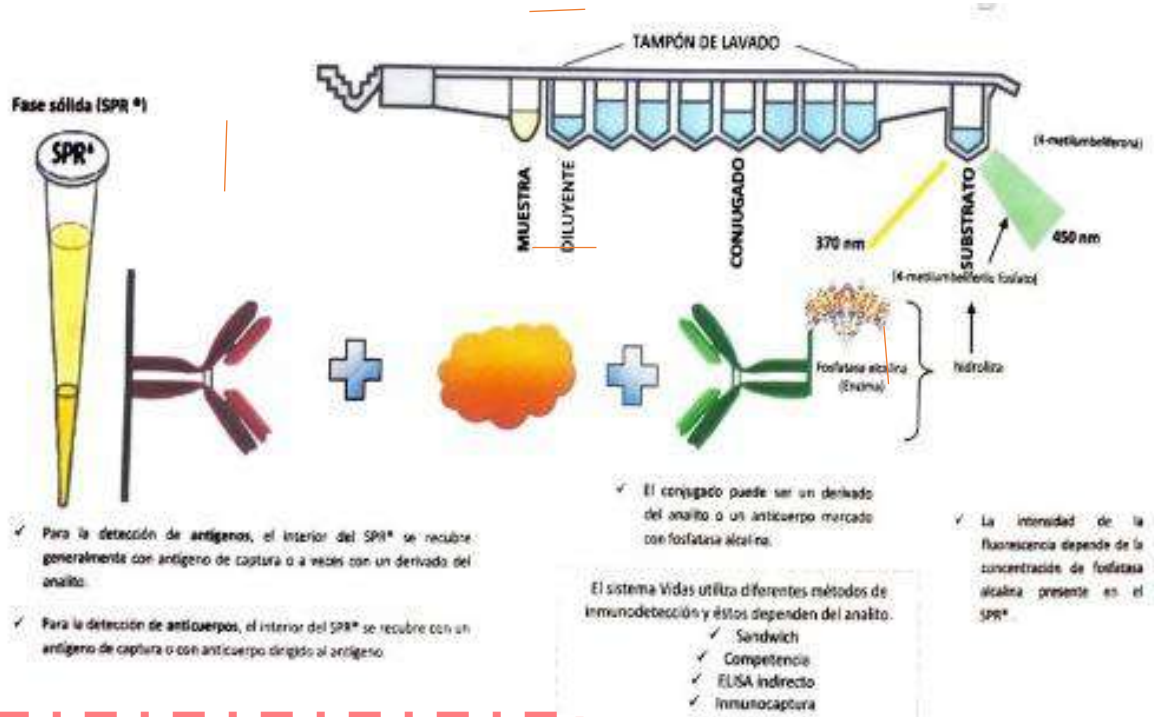
### VITAMINA D

Estudio que permite la determinación inmunoenzimática de la 25 hidroxí vitamina D total en suero humano por medio de la técnica ensayo de fluorescencia ligada a enzimas (ELFA).

### METODOLOGIA ELFA

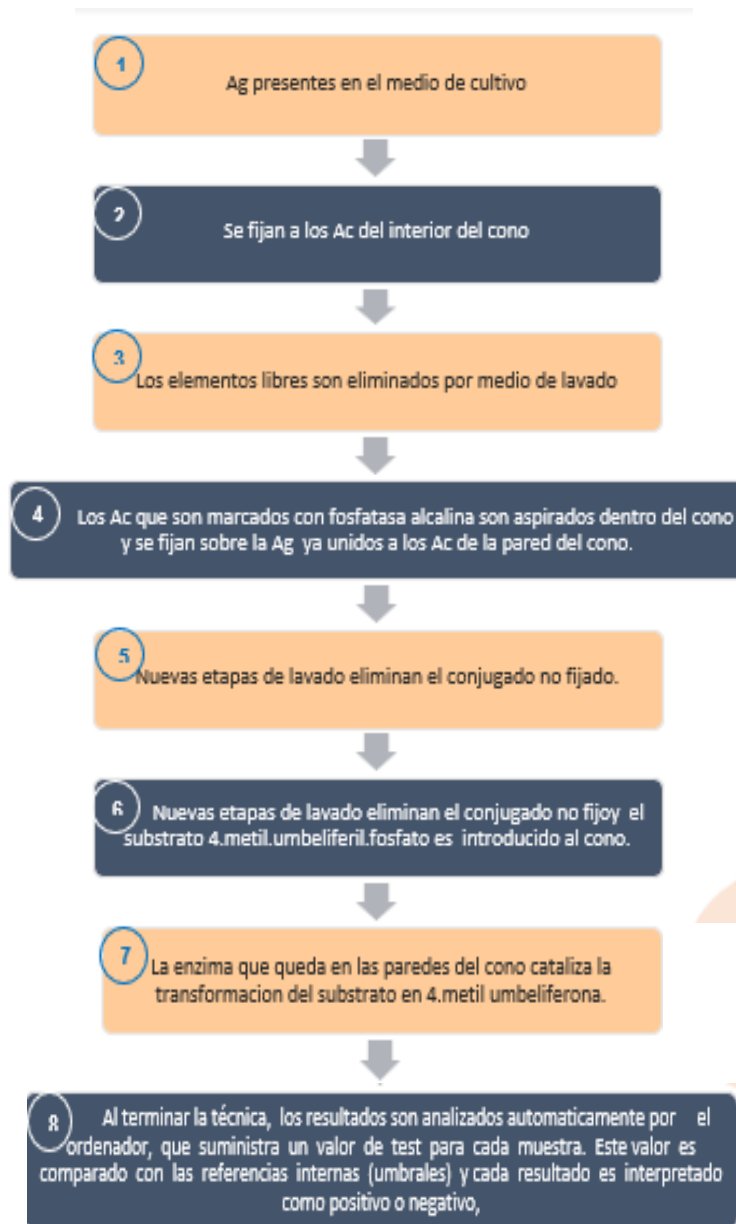
Los reactivos están listos en un cartucho por un código de barras que de manera automática es reconocida por el equipo.

Técnica ELISA denominada en sándwich de alta sensibilidad y especificidad para detectar antígenos con lectura final con fluorescencia de manera proporcional a la cantidad presente en la muestra de antígeno.



Una vez depositada la muestra en el mismo cartucho entra en acción el sistema VIDAS. Este programado para cada tipo de test y para llevar a cabo las reacciones, lavados, incubaciones necesarias hasta completar la lectura y emitir resultados.

Los Ac están fijados en la fase sólida de la reacción. Consiste en un cono que se encuentra recubierto de Ac y actúa como una pipeta.



Sistema automático de inmunidetección rápida de patógenos basada en la técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) y técnicas de inmunoconcentración.

La técnica ELFA es llevada de manera automática por el equipo en un periodo de tiempo de 45-50 minutos, sin intervención del personal.

- No existe la necesidad de estar colocando reactivos, uso de agujas de muestreo o que exista contacto entre los reactivos e instrumento u operativo.

## Anexo 8. Definición de variables y escalas de medición

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Escala
<b>DEMOGRÁFICO</b>					
<b>Edad</b>	Lapso que transcurre desde el nacimiento hasta la muerte.	Historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Años
<b>Sexo</b>	Características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	Femenino Masculino
<b>ANTROPOMÉTRICO</b>					
<b>Talla</b>	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Historia clínica	Cuantitativa	Continua	Centímetros
<b>Peso</b>	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo y a la magnitud de dicha fuerza.	Historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Kilogramos
<b>IMC</b>	Sirve para medir la relación entre el peso y la talla, lo que permite identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos.	Historia clínica	Cuantitativa/ Cualitativa	Discreta/Catagórica	Kilogramos /metros cuadrados
<b>CLÍNICOS</b>					
<b>Alopecia</b>	Caída excesiva del cabello que provoca la calvicie.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Depresión</b>	Es una enfermedad grave y común que nos afecta física y mentalmente en nuestro modo de sentir y de pensar.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Fatiga</b>	Es una falta de energía y de motivación.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Intolerancia al frío</b>	Es una sensibilidad anormal a un ambiente frío o a las temperaturas frías.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Piel seca</b>	Es la consecuencia de una escasa actividad de las glándulas sebáceas, lo que provoca una falta de hidratación que favorece la aparición temprana de arrugas y líneas de expresión.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Estreñimiento</b>	Es una afección en la cual la persona podría tener menos de tres evacuaciones a la semana; las heces son duras, secas o grumosas.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Mialgias</b>	Dolores o molestias que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No

<b>Anhidrosis</b>	Ausencia anormal de la sudoración ante diferentes estímulos como el esfuerzo, el calor o el estrés.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Hiperqueratosis</b>	Engrosamiento de las capas externas de la piel.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Macroglosia</b>	Término médico que se usa cuando la lengua es más grande de lo normal.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Somnolencia</b>	Trastorno del sueño, existe necesidad intensa de dormir.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>Insomnio</b>	Dificultad para iniciar y/o mantener el sueño, o la sensación de no haber dormido un sueño reparador.	Expediente clínico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
<b>BIOQUÍMICOS</b>					
<b>TSH</b>	Tirotropina: Hormona producida por la hipófisis.	mIU/L	Cuantitativa	Discreta	0.45-4.5 mUI/L
<b>T4L</b>	Tiroxina libre, corresponde a la concentración de tiroxina que no se encuentra unida a las proteínas plasmáticas.	ng/dl.	Cuantitativa	Discreta	0,7 a 1,8 ng/dl
<b>Vitamina D /Colecalciferol</b>	Vitamina liposoluble encargada de regular la incorporación del calcio en los huesos y participa en el control del nivel de fósforo y calcio en la sangre.	ng/mL	Cuantitativa	Discreta	<20 ng/dl: Deficit grave  20-30 ng/dl: Deficit leve  >30 ng/dl: Suficiente