

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

<http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v3i6.392>

Consideraciones clínicas e inmunológicas del hipotiroidismo subclínico: Una revisión documental

Clinical and immunological considerations of subclinical hypothyroidism: A documentary review

Wendy Tauriz Navarro
wtauriz1306@utm.edu.ec
Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo
Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-5558-3643>

Jorge Cañarte Alcívar
jcanarte@utm.edu.ec
Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo
Ecuador
<https://orcid.org/0000-0003-3364-0306>

Jazmín Anzules Guerra
jzanzules@utm.edu.ec
Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo
Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-5614-8579>

Recibido: 23 de mayo de 2019
Aprobado: 15 de junio de 2019

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es una disfunción leve de la glándula tiroides con producción normal o reducida de hormonas tiroideas T3 y T4, pero con un incremento de TSH (Hormona Estimulante de Tiroides) por encima de los valores referenciales. Se puede presentar a cualquier edad y es más frecuente en el sexo femenino. Se vincula mayormente a trastornos autoinmunitarios y su tratamiento es aún tema de controversia. Objetivo: Presentar las diferentes características del HSC y otros factores asociados, desde un enfoque inmunológico hacia la relevancia que tiene la relación del hipotiroidismo subclínico con la autoinmunidad. Material y Método: Investigación descriptiva basada la recopilación de documentos científicos en inglés y español, de las bases de datos de Redalyc; Scielo; Latindex; Science Direct; Elsevier provenientes de búsquedas en Scholar Google y el portal de difusión: Dialnet. Conclusiones: La enfermedad de Hashimoto (tiroiditis autoinmune), es la causa más frecuente de hipotiroidismo primario. El hipotiroidismo subclínico sin diagnóstico ni control, puede llegar al hipotiroidismo clínico manifiesto. Se fundamenta la importancia

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

de los exámenes de laboratorio para el diagnóstico oportuno de HSC en pacientes con trastornos inmunitarios, con síntomas inespecíficos o asociados a patologías no endócrinas.

Descriptores: Hipotiroidismo subclínico; Hipotiroidismo primario; Autoinmunidad, Tiroiditis linfocítica crónica; Hashimoto.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism (SCH) is a mild dysfunction of the thyroid gland with normal or reduced production of thyroid hormones T3 and T4, but with an increase in TSH (Thyroid Stimulating Hormone) above the reference values. It can occur at any age and is more frequent in the female sex. It is mostly linked to autoimmune disorders and its treatment is still controversial. Objective: To present the different characteristics of SCH and other associated factors, from an immunological approach towards the relevance of the relationship between subclinical hypothyroidism and autoimmunity. Material and Method: Descriptive research based on the compilation of scientific documents in English and Spanish, from the Redalyc databases; Scielo; Latindex; Science Direct; Elsevier from Google Scholar searches and the diffusion portal: Dialnet. Conclusions: Hashimoto's disease (autoimmune thyroiditis) is the most frequent cause of primary hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism without diagnosis or control, can reach overt clinical hypothyroidism. The importance of laboratory tests for the timely diagnosis of HSC in patients with immune disorders, with nonspecific symptoms or associated with non-endocrine pathologies is based.

Descriptors: Subclinical hypothyroidism; Primary hypothyroidism; Autoimmunity, Chronic lymphocytic thyroiditis; Hashimoto.

INTRODUCCIÓN

Se conoce como hipotiroidismo a una disfunción de la glándula tiroides, que es la encargada de secretar hormonas reguladoras del metabolismo¹⁻³. Cuando existe baja producción de estas hormonas que son la T3 y T4, la hipófisis aumentará la producción de TSH (Hormona Estimuladora de Tiroides) intentando llevar la producción de T3 y T4 a valores que permitan el correcto desempeño del metabolismo.^{1,2,4}

Si aún no se ha llegado a la disminución de hormonas tiroideas, pero ya la TSH se comienza a liberar en niveles por encima de lo normal, a este estado se lo conoce como hipotiroidismo leve o subclínico, que es una etapa que se considera asintomática ya que sus manifestaciones son muy inespecíficas y pueden relacionarse

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

a otras causas.^{1,4-7} El 80% de pacientes con hipotiroidismo son mujeres y las posibilidades de padecerlo se incrementan con la edad.^{1,5,7}

Se estima que entre un 5 a un 10% de la población adulta mundial tiene hipotiroidismo subclínico y muchos de ellos no asocian sus dolencias con esta condición.^{6,8,9} Según datos del 2016, en el Ecuador se demostró que casi el 8% de adultos sufren de hipotiroidismo, lo que indica que el HSC debe tener mayor prevalencia pero de forma insidiosa ya que no existen medidas epidemiológicas acertadas en salud pública para la detección esta patología. El tamizaje metabólico neonatal, es la única acción tomada por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, que ha permitido detectar el hipotiroidismo congénito en recién nacidos desde el año 2011.^{10,11}

Cuando el sistema inmunitario genera anticuerpos anti tiroideos, se produce el hipotiroidismo autoinmune, que reduce de forma gradual la función de la Tiroides. Es decir, que debuta como un hipotiroidismo subclínico hasta que llega a ser un hipotiroidismo manifiesto.^{1,7,8,12}

Es importante conocer los agentes causales de la aparición del HSC y la asociación de este a diferentes trastornos inmunitarios y patologías no endócrinas. Por lo cual sale a relucir la importancia del presente trabajo que recopila información de fuentes fidedignas y aporta un compendio de datos específicos sobre la asociación entre el hipotiroidismo subclínico y componentes autoinmunes, así como también a manifestaciones clínicas generales.

Se cumplió el objetivo de presentar tanto los elementos que influyen en el surgimiento del hipotiroidismo subclínico como los signos, síntomas y factores autoinmunitarios relacionados. También se consiguió determinar la importancia de las pruebas de laboratorio para diagnosticar tempranamente el HSC en pacientes con trastornos inmunológicos.

El presente trabajo está dirigido a estudiantes y profesionales de las ciencias de la salud y al público en general que requiera conocer más sobre el hipotiroidismo subclínico y exhorta a la búsqueda de los criterios diagnósticos del hipotiroidismo autoinmune para evitar otras complicaciones tiroideas y así reducir el impacto de estas en el presupuesto de la salud pública del país.

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

METODOLOGÍA

Investigación sistemática de tipo documental, basada en una búsqueda referencial de trabajos científicos en inglés y español, de las bases de datos de Redalyc; Scielo; Latindex; Science Direct; Elsevier, provenientes de búsquedas en Scholar Google y el portal de difusión: Dialnet. Se hallaron 21 documentos que cumplieron con los criterios de selección de: total accesibilidad a su contenido, que no hayan transcurrido más de 5 años desde su publicación y pertenecer a fuentes confiables del área de la salud. A éstos se integraron otras 9 referencias más antiguas por conocimiento de los autores, pero que aportaron datos relevantes a la presente revisión. Se utilizó el software Mendeley como gestor de referencias, las cuales se presentan en formato de Normas Vancouver.

Definición

El término “hipotiroidismo” se refiere a la producción deficiente de hormonas tiroideas, o la hipofunción de la glándula tiroides. Cuando se habla de hipotiroidismo subclínico (HSC), se hace mención a un estado donde existe un decremento de hormonas tiroideas que se debe determinar mediante análisis bioquímicos, ya que sus manifestaciones clínicas son indeterminadas e incluso, esta enfermedad puede presentarse asintomática. El HSC puede mantenerse o desaparecer (dependiendo de su origen), por lo que no debe necesariamente considerarse como una etapa previa al hipotiroidismo manifiesto, aunque de no tratarse, lo más probable es que se derive en uno.^{1,2,5,6,9,13,14}

El hipotiroidismo subclínico se define como un aumento de la hormona estimuladora de tiroides (TSH), sobre 4,0 UI/ml y no superior a 10 UI/ml en un estado asintomático o de sintomatología no detectada (en personas sin tratamiento por enfermedad tiroidea), sin embargo, entre el 25 y 50% de los pacientes expresan múltiples malestares inespecíficos, tales como; astenia, resequedad de piel y cabello, somnolencia, deterioro de facultades neuropsicomotrices, intolerancia al frío, entre

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

otros. Dichos síntomas frecuentemente se atribuyen a otras causas, por lo que el HSC pasa inadvertido. ^{1,2,5,6,9,13,14}

Prevalencia

Entre los trastornos de la función tiroidea, el hipotiroidismo es el más común. Según estudios epidemiológicos de diferentes nacionalidades, se puede apreciar similitudes en las estadísticas del hipotiroidismo subclínico, con una prevalencia promedio entre el 4 y el 10 % de la población adulta, y el riesgo se incrementa con la edad puesto que hay una mayor tendencia en los pacientes mayores de 65. También las mujeres presentan una mayor prevalencia en relación a los hombres (4:1).^{2,5,9,14}

En aproximadamente el 2,5% de los individuos con HSC, este puede evolucionar a una hipotiroidismo manifiesto.¹⁴

Signos y síntomas

El hipotiroidismo de cualquier etiología comparte los mismos signos y síntomas muy característicos de la deficiencia de hormona tiroidea, pero son tan inespecíficos que podrían relacionarse a otras patologías. Aún más es el caso del HSC que presenta una sintomatología más leve, intermitente, o simplemente cursar periodos asintomáticos.^{1,2,9,14}

Entre los principales signos se puede apreciar: piel seca, uñas frágiles, cabello seco y quebradizo con alopecia difusa, lentitud de relajación de reflejos tendinosos, pseudomiotono, obesidad, lentitud de pensamiento, habla y movimientos. También se presenta el engrosamiento de la piel por retención de líquido, pero sin signo de fóvea (mixedema), esto sumado a los ojos edematosos y reducción en la contractilidad de la cara, da como resultado la facies hipotiroidea. ^{1,2,5,13-16}

El paciente experimenta sensación de parestesia, somnolencia, depresión, astenia, abotagamiento, intolerancia al frío, dolores musculares y articulares, fatiga, estreñimiento (disminución del número de evacuaciones y deshidratación de las heces), edemas, anorexia, disnea, trastornos menstruales y/o disminución del deseo sexual en mujeres, disfunción eréctil y oligospermia en hombres. ^{1,2,5,13-16}

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

Muchas de estas manifestaciones clínicas son un conjunto propio de la edad avanzada, por ejemplo; trastornos neuropsiquiátricos. La fragilidad mental, palidez, dolores articulares y osteotendinosos, fatiga y debilidad, guardan una estrecha relación con la anemia en el adulto mayor.^{5,13,14,17}

Los exámenes de laboratorio presentan resultados de hiperprolactinemia, anemia normocítica, anemia macrocítica, incremento de creatinfosfoquinasa e hipercolesterolemia, no se hallan alteraciones en la coagulación a pesar de que “el hipotiroidismo es un estado de hipocoagulación”.^{1,2,15}

En el hipotiroidismo autoinmunológico se puede mezclar la sintomatología hipotiroidea con la presentación clínica de una patología autoinmunitaria, como por ejemplo; el vitíligo, enfermedad de Addison, anemia perniciosa y diabetes mellitus tipo I.^{1,2}

Podría complicarse hasta llegar a una insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria o incluso derivarse en un coma mixedematoso (que puede ser letal).

Morfofisiología

“La tiroides es un glándula impar, de color pardo rojizo y de aspecto carnososo, cubierta en su totalidad por una delgada cápsula fibroconectiva” (Rey Nodar, 2012), la cual está poblada por finos tabiques que penetran el parénquima, canalizando vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, esto da a la tiroides una apariencia lobulada.^{18,19}

Una glándula tiroides normal produce esencialmente tiroxina (T4) y la triyodotironina, que se produce en menor grado y su mayoría procede de la monodesyodación de la tiroxina en los tejidos periféricos.^{4,18,19}

Esta producción está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La Hipófisis secreta la hormona tirotropina o TSH (estimuladora de tiroides) que activa la síntesis de tiroglobulina en la tiroides, para la elaboración de T3 y T4. Por su parte, el hipotálamo, produce la TRH (hormona liberadora de tirotropina), que altera la glucosilación de la TSH incrementando su actividad biológica.^{4,18,19}

La T3 y T4 libres, inhiben la producción de TSH, también lo hacen la dopamina, la somatostatina, el estrés y el calor, pero por el contrario el frío la estimula.¹⁸

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

La unidad funcional de la glándula es el “folículo tiroideo” que son estructuras tubulares, cuyas células epiteliales llevan el nombre de “tirocitos” y hacia el interior del folículo se encuentra el “coloide”. En el estroma peri-folicular las “células claras o células C” producen calcitonina, una hormona que controla la regulación del Ca y P.
1,18,19

Las células foliculares de la tiroides tienen tres funciones: 1. Captar y conducir el yodo al coloide; 2. Sintetizar tiroglobulina y secretarla en el coloide, y 3. Liberar hormonas tiroideas derivadas de la tiroglobulina (T3 y T4) para luego secretarlas a la circulación. Estas hormonas se sintetizan en el coloide a través de la yodación, para lo cual un adulto promedio necesita ingerir aprox. 150 mcg de yodo/día. 18,19

Se detecta una enfermedad tiroidea cuando existen alteraciones metabólicas relacionadas con la secreción en exceso de hormonas tiroideas, lo que se conoce como el hipertiroidismo, o por el contrario, una producción deficiente de estas hormonas, lo cual indica hipotiroidismo. 18,19

Una tiroides en estado patológico, puede presentar nódulos, neoplasias o bocio (glándula aumentada de tamaño). 16,18,20

La tiroiditis (que produce bocio), es la inflamación de la glándula por diversos factores como pueden ser: infecciones bacterianas, drogas, exposición a radiación, agentes virales y la más frecuente de todas que es la enfermedad autoinmune (presencia de anticuerpos anti-tiroideos). 1,19,20

En la tiroiditis de Hashimoto se evidencia una notable infiltración de linfocitos en la tiroides con formación de centros germinales, atrofia de folículos, metaplasia oxífila, fibrosis moderada y ausencia de coloide. En la fase final (tiroiditis atrófica), la fibrosis es mayor y se reduce el infiltrado de linfocitos^{1,19}

Factores de riesgo para hipotiroidismo autoinmune

Como se ha explicado anteriormente, la edad (>60 años) y el sexo del paciente (M:H – 4:1) son importantes factores de riesgo asociados al hipotiroidismo autoinmunitario, pero sobre todo, la glándula tiroides se ve afectada por componentes autoinmunológicos. Esta autoinmunidad parte de una predisposición genética por lo que la historia familiar y los antecedentes personales de patologías autoinmunitarias,

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

son de alta significancia; enfermedades como vitíligo, psoriasis, diabetes mellitus tipo I, LES, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, síndrome de Sjogren, guardan conexión con HSC por alteraciones en los mismos genes. Los antecedentes familiares de Tiroiditis de Hashimoto, Esclerosis Múltiple, de síndromes de Down y Turner también se reconocen como factores de riesgo.^{1-3,10}

Existe además una marcada relación, entre el HSC y la raza blanca (incluye mestizos), pero ésta sigue estando dentro del grupo de herencia genética.^{1,10}

El embarazo se puede considerar una alerta, pero luego del parto las mujeres están más propensas desarrollar el hipotiroidismo autoinmunitario a partir del cuarto o quinto mes donde se presenta la depresión posparto. Esto se debe a que los estados depresivos y el estrés también tienden a desencadenar trastornos autoinmunitarios, pero en estas fases es común que el paciente no coloque su atención a la sintomatología por lo que, si no vuelve a un estado saludable superando la depresión y/o el estrés, es muy probable que se evolucione hasta el hipotiroidismo definitivo.^{2,3,10,19}

Relación del Hipotiroidismo Subclínico con la Tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis autoinmune)

Cuando el hipotiroidismo no proviene directamente de algún evento, como la exposición a radiación, fármacos, tumores, cirugías o traumatismos, suele ser causado por una reacción autoinmune sobre la tiroides. Este mecanismo autoinmunitario es la primera causa de hipotiroidismo en nuestros días y es la Tiroiditis de Hashimoto; un trastorno inflamatorio crónico presente mayormente en mujeres a partir de los 40 años, pero puede también hallarse en hombres y niños de toda edad. La forma en la que se presenta, es primeramente como un hipotiroidismo subclínico, el cual usualmente pasa desapercibido o es tolerado por el paciente, que trata de aliviar los síntomas sin llegar a conocer la causa de los mismos. Es así que, en la etapa subclínica, los exámenes de laboratorio no deben realizarse solamente para determinar los niveles de T3, T4 y TSH, sino también para hallar anticuerpos anti-tiroideos, en pos de detectar la tiroiditis linfocítica o “Enfermedad de Hashimoto” y

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

administrar un tratamiento temprano que evite futuras complicaciones y otorgue al paciente una mejor calidad de vida.^{1,20,21}

Genética

Como en la mayoría de los desórdenes autoinmunitarios, la genética tiene una importante intervención en el hipotiroidismo autoinmune.^{1,2,10,22}

El antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) interviene significativamente en la regulación de las células T en las se expresa.²³ Patologías autoinmunitarias como el vitíligo, enfermedad de Addison y la anemia perniciosa, comparten dos polimorfismos con el hipotiroidismo autoinmunitario: tanto el de CTLA-4 (gen que regula linfocitos T), como el de HLA-DR3; HLA-DR4; HLA-DR5 (antígeno leucocitario humano).^{1,22,24} Ambos polimorfismos también coinciden en la diabetes mellitus-I, que es considerada un problema de salud mundial por su alta prevalencia.^{25,26} En la población china del este de Asia, se encontró un alto riesgo de hipotiroidismo autoinmune, según un reciente meta análisis de A49G SNP (polimorfismo del nucleótido simple) de CTLA-4, el cual también se ve relacionado a la artritis reumatoide y el cáncer colorrectal.^{10,22,23,27}

La alta incidencia de hipotiroidismo autoinmunitario (HTA) en mujeres, parece señalar la existencia de un factor genético ligado al cromosoma X, así como también se asocia que un gen situado en el cromosoma 21 intervendría entre el HTA y el síndrome de Down.¹

Una nueva investigación determinó una relación significativa entre el SNP promotor del gen de la selenoproteína “SEPS1” y el hipotiroidismo autoinmunitario debido a su participación en la desyodación de la hormona tiroidea.²² El SNP de IL-1 RN “Gen antagonista del receptor de la IL-1” y el polimorfismo “rs 763780 en IL-17F” también se asocian a HTA.²²

Inmunología

Al ser la Tiroiditis de Hashimoto la primera causa de hipotiroidismo, es necesario abarcar las consideraciones inmunológicas de la enfermedad. Esta se conoce como

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

tiroiditis linfocítica crónica debido a que el infiltrado linfocítico intratiroideo está compuesto por T CD4+ y CD8+ activados y por linfocitos B.^{1,10,22,24,28,29}

Los linfocitos citotóxicos T CD8+ destruyen las células diana mediante gránulos citotóxicos que contienen perforinas (que destruyen la membrana celular) y granzimas B (que inducen a muerte celular programada). Los linfocitos T locales producen citoquinas como IFN- γ , TNF, IL-1, que aumentan la vulnerabilidad de células tiroideas a la apoptosis mediada por receptores de muerte. Estas citoquinas también alteran la función de células tiroideas, y estimulan otras moléculas proinflamatorias como HLA (I y II), moléculas de adherencia, proteína CD40 y NO. Por esta razón las terapias con citoquinas (como IFN- α) exacerban la autoinmunidad tiroidea. Las citoquinas más frecuentes en muestras de tejido estudiadas son: IL-1 α , IL-2, IL-8, IL-10, IFN- γ y TNF- α .^{1,22,29-31}

Existen anticuerpos que se asocian al hipotiroidismo autoinmune: Anticuerpos anti-TPO (Anti-tiroperoxidasa) en el 90% de los casos, Anticuerpos Anti-Tg (Anti-tioglobulina) presentes entre el 80 a 90% de los casos y también TRAb (Anti-receptores de TSH) pero estos solo se encuentran en aproximadamente un 20% de los pacientes con Tiroiditis de Hashimoto, siendo más común en la enfermedad de Graves (90-95% de los pacientes)^{1,2,13,24,32}

Los anticuerpos anti-TPO son fijadores del complemento y median el ataque a la membrana de células tiroideas, pero en el estudio del traspaso placentario de anti-Tg o anti-TPO se ha constatado que no tienen efecto sobre la Tiroides del feto, demostrando que se necesita una lesión mediada por linfocitos T para el daño autoinmunitario de la glándula.^{1,22,29}

Estos anticuerpos se utilizan en la clínica como marcadores de enfermedad tiroidea autoinmune pero su efecto en la enfermedad es el de amplificar la reacción inmunitaria que ya se encontraba en desarrollo.^{1,16,22,28-31}

Estudios actuales han mostrado que las células recién descubiertas: Th17 (CD4+ IL-17+) o células reguladoras T (CD4+ CD25 FoxP3+), participan como estimuladoras de desórdenes autoinmunitarios, pero aún está en debate su rol en esta patología.^{28,29}

A pesar de no estar completamente comprendida la inmunología de la tiroiditis autoinmune, no se puede negar que los linfocitos Th1 sí participan en su desarrollo,

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

pero al parecer su papel no es tan importante como se creía. Experimentos realizados en animales demuestran una fuerte relación entre la disminución o la disfunción de las células Treg y la tiroiditis, lo que se sustenta con estudios donde las células Treg han aumentado durante la terapia con levotiroxina. La destrucción del parénquima en la glándula parece ser una consecuencia de los desórdenes en la secreción de moléculas inhibitorias apoptóticas en los tirocitos.^{22,29}

Diagnóstico

En primer lugar, el indicador más sensible es el control de la TSH y el nivel más alto de ésta que es considerado normal es de 4 UI/ml, a pesar de que también se propone en ciertas sociedades que 2,5 UI/ml es el límite mayor normal, puesto que el 95% de individuos sanos presenta niveles de TSH por debajo de ese límite.^{2,7,13}

Si está moderadamente elevada la TSH (4 - 10 UI/ml) con una T4L normal, se determina hipotiroidismo subclínico.^{3,7,9}

Al existir una TSH por encima de 10 UI/ml y además una disminución de hormonas tiroideas T4L por debajo de los valores normales (0.71 – 1.85 ng/dl), entonces se puede declarar el diagnóstico de hipotiroidismo manifiesto.^{1,3} En el 25% de los casos las concentraciones de T3 libre circulante son normales por lo que la medición de esta hormona se toma como información complementaria pero de menor relevancia.^{1,3,7}

Más del 90% de los individuos con hipotiroidismo autoinmune demuestran la presencia de anticuerpos anti-TPO (tiroperoxidasa) que es una enzima que actúa en la producción de hormonas tiroideas, las Ig inhibitorias de la fijación de TSH se hallan en un 10 a un 20% de los pacientes. La tiroiditis autoinmunitaria se puede confirmar mediante una biopsia FNA.^{1,3}

La entrevista al paciente y el examen físico, siempre serán la base de todo diagnóstico, pero los exámenes de laboratorio son el complemento y la confirmación, además de la importancia que tiene el conocer los valores de los resultados para prescribir el tratamiento más adecuado. Una forma de confirmar la sospecha de desórdenes tiroideos autoinmunitarios en pacientes con una importante prevalencia de enfermedad tiroidea familiar, es también mediante los exámenes de laboratorio convencionales donde se hará el hallazgo de anticuerpos TPO positivos con un leve

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

incremento de la TSH y hormonas tiroideas en rangos normales, lo cual confirmaría el diagnóstico del hipotiroidismo subclínico.^{3,20,33}

Diagnóstico Diferencial

Cuando ya se ha confirmado el hipotiroidismo y ante la presencia de TSH elevada, se deberá considerar que no se trate de adenomas hipofisarios productores de TSH, interferencia por anticuerpos anti-TSH, insuficiencia adrenal, obesidad o un síndrome eutiroideo en la fase de recuperación por lo que se debe indagar si hay una elevación nocturna de TSH, si se atraviesa la fase posterior a una enfermedad tiroidea leve o incluso podría deberse a una resistencia a las hormonas tiroideas, mientras que si la TSH está por debajo de valores normales, habría que considerar una supresión post tratamiento de hipertiroidismo.^{1,6,9}

En ambos casos podría ser secundaria a fármacos o incluso tratarse de un error de laboratorio. Por eso, siempre es importante analizar todos los posibles factores que pudieron causar un determinado resultado en un examen de laboratorio, por lo que la anamnesis es la herramienta primordial para un buen diagnóstico diferencial.^{5,9}

Al examen físico; En la tiroiditis de Hashimoto puede existir un bocio no simétrico el cual se puede confundir con la presencia de un carcinoma tiroideo, también se tendría que descartar un bocio multi-nodular. Para esto, lo mejor es recurrir a las ecografías y así observar si se trata de una lesión aislada, si es la inflamación normal característica de Hashimoto o si efectivamente se desarrolló bocio multi-nodular. En el caso de existir nódulos focalizados, la biopsia por aspiración con aguja fina, se utiliza para descartar el carcinoma de tiroides.^{1,9}

Tratamiento

El tratamiento de elección para el hipotiroidismo ha sido y sigue siendo la levotiroxina “LT4” sódica por su fácil administración y la estabilidad de su concentración plasmática que se mantiene a pesar de que ocasionalmente el paciente omita una dosis (por olvido), debido a que su semivida es de 7 días.²⁻⁴

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

Se administra en una sola toma diaria por lo menos media hora antes de ingerir alimentos, se absorbe muy bien en el intestino delgado proximal excepto en presencia de enfermedades digestivas que ocasionen mala absorción. Las concentraciones podrían disminuir por interacción medicamentosa como: sales de hierro, de calcio, de magnesio, rifampicina, carbamazepina, colestiramina y colestipol, hidróxido de aluminio, sucralfato o inhibidores de la bomba de protones. Los inductores enzimáticos aceleran el metabolismo de la levotiroxina.^{1,2}

La dosificación en el adulto sin una función de tiroides residual, suele ser de 1.6 mcg/kg (100 a 150 mcg/día), pero se dice que la dosis es diferente para cada individuo debido a que van a influir diferentes factores como son: el sexo, la edad, la historia de la enfermedad, antecedentes médicos (personales y familiares) y etiología, además de la concentración de TSH, que se consideró para el diagnóstico.^{1-3,6}

Se debe comenzar el tratamiento con una dosis inferior a la calculada para el paciente y ajustarla gradualmente de acuerdo a los niveles de TSH. En pacientes mayores de 60 años o con indicios de cardiopatías se comenzará desde 12,5 o 25 mcg, incrementándolo de 25 en 25 en intervalos de 4 semanas hasta llegar a la dosis prescrita. Es necesario cuantificar la TSH en el proceso, para detectar si se mantiene por encima de valores normales y así aumentar progresivamente la dosis o si, por el contrario, la TSH se encuentra suprimida, la cantidad de Levotiroxina administrada debe disminuir. Una vez que se consigue la medida óptima del tratamiento, se recomienda realizar exámenes para control de TSH una o dos veces al año por si se requiere hacer un ajuste.^{1,3,6,20}

Presentaciones de LT4:

Comprimidos orales fraccionables de 25, 50, 75, 100, 125, 150 y 200 mcg.

Gotas de 5mcg por gota.

Inyectable en 200 y 500 mcg I.V. (para casos de mala absorción o intolerancia digestiva, coma mixedematoso o reanimación).³

La LT3 (levo triyodotironina, o liotironina) se puede administrar combinada con T4 cuando aún persisten síntomas inespecíficos en pacientes con tratamiento regulador de levotiroxina debido a que la producción de la Tiroides incluye las dos hormonas, sin embargo este tratamiento no está respaldado por ningún grupo científico.^{1,3}

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

Una ingesta insuficiente de Selenio puede exacerbar el hipotiroidismo autoinmune, por lo que ha llegado a utilizarse como tratamiento complementario, ya que el aumento de este disminuye los anticuerpos antitiroideos. Gracias a la administración de selenio, se han registrado efectos de disminución de hipotiroidismo en pacientes con tiroiditis posparto, pero no existen aún suficientes evidencias de que tenga el mismo resultado en otros casos de hipotiroidismo autoinmunitario.^{2,22,33}

En el hipotiroidismo subclínico el tratamiento aún es tema de controversia, pero si una mujer se embaraza o si la TSH supera los 10mcg se puede administrar el tratamiento en dosis bajas de 25 a 50 mcg/día hasta que se normalice la TSH (realizar control de 6-8 semanas de iniciado el tto.).^{11,6}

Si la TSH es <10mcg en pacientes con indicios de enfermedades autoinmunitarias o cardiovasculares y/o ancianos, es mejor evitar el tratamiento con tiroxina, pero se debe evaluar la función tiroidea periódicamente para estar seguros de que no se han superado los 10mcg de TSH. ^{1,3,6}

En todo caso, la decisión de tratar o no el hipotiroidismo subclínico debe estudiarse de forma exclusiva de acuerdo a la historia clínica de cada paciente.^{1-3,6,7}

Pronóstico

Son muy pocos los casos donde el hipotiroidismo desaparece luego de corregir la causa (hipotiroidismo secundario) pero el hipotiroidismo autoinmune que es el más frecuente, es una enfermedad crónica incurable. A pesar de esto, el tratamiento de reemplazo hormonal bajo control médico y en dosis correctas, permite al paciente llevar un estilo de vida normal sin restricciones.²⁰

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por la presencia de TSH en cantidades superiores a 4,0 UI/ml, pero inferiores a 10,0 UI/ml, con una producción normal de hormonas tiroideas T3 y T4, lo cual afecta al paciente con una actividad disminuida en las funciones de todos los sistemas de su organismo. La sintomatología es tan inespecífica que puede confundirse con malestares pasajeros vinculados a variadas

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

etiologías, como por ejemplo; aumento de peso, estreñimiento, depresión, intolerancia al frío, somnolencia, cansancio, entre otros.

Los factores que más se asocian son la edad y el sexo, lo cual se debe a que el 80% de las personas con HSC, son mujeres y también se ha determinado que existe una mayor prevalencia en individuos mayores de 60-65 años. Sin embargo, el hipotiroidismo subclínico se puede relacionar además a factores de autoinmunidad, como son los anticuerpos anti-TPO y anti-Tg.

La tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis linfocítica crónica) es la principal causa de hipotiroidismo, y en esta se evidencia un infiltrado linfocítico en tejido intratiroideo, de los linfocitos T que intervienen en la destrucción de las células tiroideas. Cuando empieza su desarrollo, se presenta como hipotiroidismo subclínico, por lo que los exámenes de laboratorio en esta etapa son de suma importancia para la detección oportuna de la enfermedad en pacientes con antecedentes autoinmunitarios y/o con síntomas inespecíficos.

Las estadísticas mundiales y variados artículos científicos, ubican la prevalencia del HSC entre un 4 y un 10% (o más) de la población adulta, que es una cifra bastante considerable como para tomar en cuenta y motivarse a desarrollar estudios que aporten más datos sobre esta condición y de esta manera, generar un mayor impacto en la detección del hipotiroidismo subclínico y la prevención del hipotiroidismo manifiesto por causas autoinmunes.

REFERENCIAS CONSULTADAS

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. Harrison. 19a Edició. (McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES SA de C., ed.). México D. F.: Mc Graw Hill; 2016.
2. Pineda J, Galofré JC, Toni M, Anda E. Hipotiroidismo. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado Publ por ELSEVIER España. 2016;12(13):722-730. doi:10.1016/j.med.2016.06.002
3. Ladsous M, Wémeau J-L. Hipotiroidismo del adulto. EMC - Tratado Med. 2018;22(3):1-7. doi:10.1016/S1636-5410(18)91424-8

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

4. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - New aspects of an old disease. *Hippokratia*. 2010;14(2):82-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895281/pdf/hippokratia-14-82.pdf>.
5. Mariscal Hidalgo AI, Lozano Alonso JE, Vega Alonso T. Hipotiroidismo subclínico en una muestra oportunistas de la población de Castilla y León. *Gac Sanit*. 2015;29(2):105-111. doi:10.1016/j.gaceta.2014.10.007
6. García-Sáenz J, Carvajal Martínez F, González Fernández P, Navarro Despaigne D. Hipotiroidismo subclínico. Actualización. *Rev Cuba Endocrinol*. 2005;16(3):2018-12-03. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300006.
7. Carvajal F, Marín S, Basuan J-M, Piz Y, Gómez J, García J. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES : SU IMPORTANCIA Subclinical hypothyroidism in children and adolescents : its importance. *Cienc y Salud*. 2018;II(2):33-40. doi:http://dx.doi.org/10.22206/cysa.2018.v2i2.pp33-40
8. Pinheiro P. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. MD.SAÚDE. <https://www.mdsaude.com/es/2015/10/hipotiroidismo-subclinico.html>. Published 2018. Accessed January 24, 2019.
9. Claudio Liberman G. ENFERMEDAD TIROIDEA SUBCLÍNICA. *Rev Médica Clínica Las Condes*. July 2013:748-753. doi:10.1016/S0716-8640(13)70219-0
10. Rodríguez Ramos J, Boffill Corrales A, Rodríguez Soria LA. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2016;20(5):628-638. <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2744/pdf>. Accessed January 20, 2019.
11. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal. <https://www.salud.gob.ec/proyecto-de-tamizaje-metabolico-neonatal/>. Published 2016. Accessed January 24, 2019.
12. Bergoglio M. Hipotiroidismo Subclínico. Sanatorio Allende. http://www.sanatorioallende.com/web/ES/hipotiroidismo__subclinico.aspx. Published 2012. Accessed December 9, 2018.
13. Malvetti M, Báez S, Santa-Cruz F. Disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev virtual Soc Parag Med Int*. 2016;03(01):33-41. doi:http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03(01)33-041

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

14. Khan MA, Ahsan T, Rehman UL, Jabeen R, Farouq S. Subclinical Hypothyroidism: Frequency, clinical presentations and treatment indications. Pakistan J Med Sci. 2017;33(4):818-822. doi:10.12669/pjms.334.12921
15. Molina I, Hincapié J, Duque I, Builes J. Hipotiroidismo. Revisión de 50 Casos. Vol 4. Asociación colombiana de endocrinología, diabetes y metabolismo; 2018. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/300>. Accessed January 7, 2019.
16. Paoli-valeri M, Guzmán M, Jiménez-López V, Arias-Ferreira A. Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico. An Pediatría/Sociedad Española Pediatría Publ por Elsevier España. 2005;62(2):128-134. DOI: 10.1157/13071309
17. Cañarte-Alcívar JA, Lucas-Parrales EN, Guerrero-Madroñero MY, Moreira-Vinces RY. Anemia en el adulto mayor. Polo del Conoc EdNo21. 2018;3(7):162-171. doi:https://doi.org/10.23857/casedelpo.2018.3.7.julio.162-171
18. Rey Nodar S. Patología de La Glándula Tiroides : Texto y Atlas.; 2012.
19. Hammer GD, McPhee SJ. Fisiopatología de La Enfermedad : Una Introducción a La Medicina Clínica. 7a. ed. McGraw-Hill; 2015.
20. Tiroiditis de Hashimoto | Tiroiditis linfocítica. American Thyroid Association. <https://www.thyroid.org/tiroiditis-de-hashimoto/>. Published 2018. Accessed December 3, 2018.
21. Builes-Barrera C, García-Orjuela M-G. Diabetes Hipotiroidismo primario , déficit de vitamina B12 y tiroiditis subaguda sobreagregada : informe de caso. Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab. 2015;2(4):51-54. <http://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/52/95>.
22. Won SY, Hyun KC. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. Endocrinol Metab. 2016;31(3):379-385. doi:10.3803/EnM.2016.31.3.379
23. Wang Y, Wang X, Zhao R. The association of CTLA-4 A49G polymorphism with colorectal cancer risk in a Chinese Han population. Int J Immunogenet. 2015;42(2):93-99. doi:10.1111/iji.12181
24. Urbina-Vázquez A, Rodríguez-Lobato E, Aquino-Matus J, Ramírez-Hobak L, Arenas R, Zacarías-Castillo R. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): Enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitíligo. Med Interna Mex. 2017;33(2):241-245. <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n2/0186-4866-mim-33-02-00241.pdf>.

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

- 25.OMS | Datos y cifras sobre la diabetes: infografías. WHO. <https://www.who.int/diabetes/infographic/es/>. Published 2019. Accessed January 24, 2019.
- 26.Cañarte-Alcívar J, Intriago-Ganchozo J, Romero-Santillán B, Tinizaray-Mera S. Prevalencia del pie diabético en pacientes atendidos en el Hospital Santo Domingo de los Tsáchilas. *Dominio las Ciencias*. 2016;2(3):201-212.
- 27.Li G, Shi F, Liu J, Li Y. The effect of CTLA-4 A49G polymorphism on rheumatoid arthritis risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2014;9(1):157. doi:10.1186/s13000-014-0157-0
- 28.Tokić S, Štefanić M, Glavaš-Obrovac L, et al. The Expression of T Cell FOXP3 and T-Bet Is Upregulated in Severe but Not Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1-9. doi:10.1155/2016/3687420
- 29.Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*. 2015;2015:979167. doi:10.1155/2015/979167
- 30.AJJAN RA, WATSON PF, MCINTOSH RS, WEETMAN AP. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1996;105(3):523-528. doi:10.1046/j.1365-2249.1996.d01-784.x
- 31.Fuxin L, Chao W, Yizeng W, Xianghui H, Na Z. Cytokine profiles in papillary thyroid carcinoma, with or without Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Inflamm*. 2017;15(3). doi:10.1177/1721727X17739515
- 32.Charreire J. Immune Mechanisms in Autoimmune Thyroiditis. *Adv Immunol*. 1989;46:263-334. doi:10.1016/S0065-2776(08)60656-2
- 33.Tiroiditis de Hashimoto: Síntomas, diagnóstico y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra. <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/tiroiditis-hashimoto>. Published 2019. Accessed January 29, 2019.

REFERENCES CONSULTED

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. **PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE**. Harrison 19th Edition. (McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES SA de C., ed.). Mexico D.F. : Mc Graw Hill; 2016.
2. Pineda J, Galofré JC, Toni M, Anda E. Hypothyroidism. *Med - Program Medical Form Contin Accredited Publ by ELSEVIER Spain*. 2016; 12 (13): 722-730. doi: 10.1016 / j.med. 2016.06.002

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

3. Ladsous M, Wémeau J-L. Adult hypothyroidism. EMC - Treaty Med. 2018; 22 (3): 1-7. doi: 10.1016 / S1636-5410 (18) 91424-8
4. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - New aspects of an old disease. Hippokratia 2010; 14 (2): 82-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895281/pdf/hippokratia-14-82.pdf>.
5. Mariscal Hidalgo AI, Lozano Alonso JE, Vega Alonso T. Subclinical hypothyroidism in an opportunistic sample of the population of Castilla y León. Gac Sanit. 2015; 29 (2): 105-111. doi: 10.1016 / j.gaceta.2014.10.007
6. García-Sáenz J, Carvajal Martínez F, González Fernández P, Navarro Despaigne D. Subclinical hypothyroidism. Upgrade. Rev Cuba Endocrinol. 2005; 16 (3): 2018-12-03. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300006.
7. Carvajal F, Marín S, Basuan J-M, Piz Y, Gómez J, García J. SUBCLINICAL HYPOTIROIDISM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: ITS IMPORTANCE Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: its importance. Cienc and Health. 2018; II (2): 33-40. doi: <http://dx.doi.org/10.22206/cysa.2018.v2i2.pp33-40>
8. Pinheiro P. SUBCLINICAL HYPOTIROIDISM. MD.SAUD. <https://www.mdsaude.com/en/2015/10/hipotiroidismo-subclinico.html>. Published 2018. Accessed January 24, 2019.
9. Claudio Liberman G. SUBCLINICAL THYROID DISEASE. Las Condes Clinical Medical Rev. July 2013: 748-753. doi: 10.1016 / S0716-8640 (13) 70219-0
10. Rodríguez Ramos J, Boffill Corrales A, Rodríguez Soria LA. Risk factors for thyroid diseases. Ambato Social Security Hospital. Rev Pinar del Río Medical Sciences. 2016; 20 (5): 628-638. <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2744/pdf>. Accessed January 20, 2019.
11. Ministry of Public Health of Ecuador. Neonatal Metabolic Screening Project. <https://www.salud.gob.ec/proyecto-de-tamizaje-metabolico-neonatal/>. Published 2016. Accessed January 24, 2019.
12. Bergoglio M. Subclinical Hypothyroidism. Sanatorium Allende. http://www.sanatorioallende.com/web/ES/hipotiroidismo__subclinico.aspx. Published 2012. Accessed December 9, 2018.

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

13. Malvetti M, Báez S, Santa-Cruz F. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev virtual Soc Parag Med Int.* 2016; 03 (01): 33-41. doi: [http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03 \(01\) 33-041](http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03 (01) 33-041)
14. Khan MA, Ahsan T, Rehman UL, Jabeen R, Farouq S. Subclinical Hypothyroidism: Frequency, clinical presentations and treatment indications. *Pakistan J Med Sci.* 2017; 33 (4): 818-822. doi: 10.12669 / pjms.334.12921
15. Molina I, Hincapié J, Duke I, Builes J. Hypothyroidism. Review of 50 Cases. Vol 4. Colombian Association of Endocrinology, Diabetes and Metabolism; 2018. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/300>. Accessed January 7, 2019.
16. Paoli-valeri M, Guzmán M, Jiménez-López V, Arias-Ferreira A. Atherogenic lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. *An Pediatrics / Spanish Society Pediatrics Publ by Elsevier Spain.* 2005; 62 (2): 128-134. DOI: 10.1157 / 13071309
17. Cañarte-Alcívar JA, Lucas-Parrales EN, Guerrero-Madroño MY, Moreira-Vinces RY. Anemia in the elderly. *Pole of Knowledge EdNo21.* 2018; 3 (7): 162-171. doi: <https://doi.org/10.23857/casedelpo.2018.3.7.julio.162-171>
18. King Nodar S. *Pathology of the Thyroid Gland: Text and Atlas .;* 2012
19. Hammer GD, McPhee SJ. *Pathophysiology of the Disease: An Introduction to Clinical Medicine.* 7a. ed. McGraw-Hill; 2015
20. Hashimoto's thyroiditis | Lymphocytic thyroiditis American Thyroid Association. <https://www.thyroid.org/tiroiditis-de-hashimoto/>. Published 2018. Accessed December 3, 2018.
21. Builes-Barrera C, García-Orjuela M-G. Diabetes Primary hypothyroidism, vitamin B12 deficiency and subacute thyroiditis: case report. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2015; 2 (4): 51-54. <http://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/52/95>.
22. Won SY, Hyun KC. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. *Endocrinol Metab.* 2016; 31 (3): 379-385. doi: 10.3803 / EnM.2016.31.3.379
23. Wang Y, Wang X, Zhao R. The association of CTLA-4 A49G polymorphism with colorectal cancer risk in a Chinese Han population. *Int J Immunogenet.* 2015; 42 (2): 93-99. doi: 10.1111 / iji.12181
24. Urbina-Vázquez A, Rodríguez-Lobato E, Aquino-Matus J, Ramírez-Hobak L, Arenas R, Zacarías-Castillo R. Autoimmune polyglandular syndrome type II (Schmidt syndrome): Addison's disease and Hashimoto's thyroiditis associated

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra

with vitiligo Internal Med Mex. 2017; 33 (2): 241-245.
<http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n2/0186-4866-mim-33-02-00241.pdf>.

25. WHO | Facts and figures about diabetes: infographics. QUIEN. <https://www.who.int/diabetes/infographic/es/>. Published 2019. Accessed January 24, 2019.
26. Cañarte-Alcívar J, Intriago-Ganchozo J, Romero-Santillán B, Tinizaray-Mera S. Prevalence of the diabetic foot in patients treated at the Santo Domingo de los Tsáchilas Hospital. Domain the Sciences. 2016; 2 (3): 201-212.
27. Li G, Shi F, Liu J, Li Y. The effect of CTLA-4 A49G polymorphism on rheumatoid arthritis risk: a meta-analysis. Diagn Pathol. 2014; 9 (1): 157. doi: 10.1186 / s13000-014-0157-0
28. Tokić S, Štefanić M, Glavaš-Obrovac L, et al. The Expression of T Cell FOXP3 and T-Bet Is Upregulated in Severe but Not Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. Mediators Inflamm. 2016; 2016: 1-9. doi: 10.1155 / 2016/3687420
29. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? J Immunol Res. 2015; 2015: 979167. doi: 10.1155 / 2015/979167
30. AJJAN RA, WATSON PF, MCINTOSH RS, WEETMAN AP. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. Clin Exp Immunol. 1996; 105 (3): 523-528. doi: 10.1046 / j.1365-2249.1996.d01-784.x
31. Fuxin L, Chao W, Yizeng W, Xianghui H, Na Z. Cytokine profiles in papillary thyroid carcinoma, with or without Hashimoto's thyroiditis. Eur J Inflamm. 2017; 15 (3). doi: 10.1177 / 1721727X17739515
32. Charreire J. Immune Mechanisms in Autoimmune Thyroiditis. Adv Immunol. 1989; 46: 263-334. doi: 10.1016 / S0065-2776 (08) 60656-2
33. Hashimoto's thyroiditis: Symptoms, diagnosis and treatment. University of Navarra Clinic. <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/tiroiditis-hashimoto>. Published 2019. Accessed January 29, 2019.

Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. **SALUD Y VIDA**

Volumen 3. Número 6. Año 3. Julio - Diciembre 2019

Hecho el depósito de Ley: FA2016000010

ISSN: 2610-8038

FUNDACIÓN KOINONIA (F.K).

Santa Ana de Coro, Venezuela.

Wendy Tauriz Navarro; Jorge Cañarte Alcívar; Jazmín Anzules Guerra