

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias De La Salud

“Alteraciones en los niveles de TSH en pacientes con títulos positivos
de anticuerpos a *Helicobacter pylori*”

Ma. Caridad Dávalos De Castro

Tesis para la obtención de grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Cumbayá, Diciembre del 2006

Dedicatorias y Agradecimientos

Para la realización de esta tesis fueron importantes muchas personas que merecen ser mencionadas.

Al Dr. José Varea Terán, mi director de tesis, le agradezco por toda su ayuda y guía durante el periodo de realización de la tesis y al Dr. Benjamín Puertas por su fundamental colaboración en la culminación de esta tesis. El Laboratorio Ecu American fue parte fundamental de la realización y le agradezco en especial a la Dra. Sarita Espinosa de los Monteros y a mi amiga Dra. Adriana Sánchez por su ayuda incondicional.

Esta tesis está dedicada a todas las personas que formaron parte de este periodo de estudio. A mi papi por su gran ejemplo de dedicación y amor a la medicina, a mi mami por su apoyo y guía en todo momento, a mi ñaña y mis dos ñaños por ser parte fundamental de este proceso. A mi abue Eduardo que siempre fue pilar fundamental en mi vida y me acompañó y apoyo durante toda mi carrera. A mi Pete por su compañía.

Son muchas personas las que estuvieron a mi lado durante este periodo y todos fueron importantes y fundamentales en mi formación como médico, mis profesores, mis amigos de universidad, mis amigos del hospital, el personal de la universidad, el personal de los hospitales, todos son personas que marcan tu vida y siempre estarán en mi memoria.

Resumen

El Ecuador es un país que sufrió una epidemia de bocio desde siglos atrás y siguen presentándose casos hasta la actualidad pero en proporción no endémica. Además somos una población con una alta prevalencia de hipotiroidismo. Al ser un país que no cuenta con las condiciones sanitarias adecuadas presentamos también una alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*.

Hasta el momento existen varios estudios que demostraron la asociación de enfermedades tiroideas autoinmunes con alteraciones gástricas autoinmunes. Un estudio del 2004 refirió que la gastritis autoinmune es un evento inicial en la presentación de la enfermedad tiroidea autoinmune. Otro estudio de febrero del 2005 reportó una alta prevalencia serológica de *Helicobacter pylori* en los pacientes que padecen de tiroiditis autoinmune sugiriendo que los anticuerpos monoclonales contra las cepas de *H. pylori* positivas para la proteína CagA pueden producir una reacción cruzada con las células foliculares de la glándula tiroidea y causar alteraciones tiroideas. La conclusión final de ese estudio fue que la infección por *H. pylori* aparentemente no incrementó el riesgo de tiroiditis autoinmune en pacientes con síntomas dispépticos y por lo tanto no se recomienda el screening. (60) Un estudio publicado en el New England Journal of Medicine en abril del 2006 determinó que los requerimientos de tiroxina en los pacientes que padecen de gastritis causada por *H. pylori*, gastritis atrófica o las dos, están incrementados, por lo tanto, es necesaria una secreción normal de ácido para una adecuada absorción oral de tiroxina. Además reportaron que los niveles de tirotrópica se elevan de forma variable en los pacientes diagnosticados de gastritis por *H. pylori*.

Con estos antecedentes y sabiendo que la probabilidad de desarrollar hipotiroidismo espontáneamente se incrementa al mantener valores séricos de TSH aún dentro de rangos en el límite normal superior como 2 a 5 mU/L, independientemente de la edad o presencia de autoanticuerpos del paciente, nació la inquietud de evaluar en nuestra ciudad de Quito a los 352 pacientes que durante el periodo de enero del 2003 al mes de agosto del 2006 se realizaron niveles de TSH y al mismo tiempo anticuerpos para *Helicobacter pylori* en un laboratorio privado ubicado al norte de Quito. El fin era demostrar asociación entre valores positivos de anticuerpos para *H. pylori* y elevación en los niveles de TSH.

Después de obtener los resultados puedo decir que mi hipótesis es rechazada y no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las dos patologías. Vale recalcar que la prevalencia de ambas es elevada en nuestra ciudad y que se necesitan estudios futuros a diferentes niveles socioeconómicos que además confirmen o rechacen para nuestra sociedad los estudios previos que recomiendan mayor dosificación de tiroxina en los pacientes infectados por *H. pylori*. (61)

Tabla de contenido

I. Introducción	
1.1 Glándula tiroides y sus principales patologías.....	1
1.2 Hipotiroidismo congénito.....	15
1.2.1 Cretinismo.....	17
1.4 Situación bociosa en el Ecuador.....	20
1.5 Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.....	22
1.6 Diagnóstico del hipotiroidismo.....	33
1.7 Tratamiento del hipotiroidismo.....	38
1.8 Hipotiroidismo subclínico.....	44
1.9 Screening de hipotiroidismo.....	45
2.1 Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	47
2.1.1 Epidemiología de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	48
2.2 Gastritis crónica atrófica.....	56
2.3 Adenocarcinoma gástrico.....	58
2.4 Diagnóstico de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	60
2.5 Tratamiento de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	63
II. Materiales y métodos.....	70
o Criterios de exclusión.....	70
o Criterios de inclusión.....	70
o Cálculo de la muestra.....	70

○ Ingreso de datos y análisis.....	75
III. Resultados.....	76
IV. Discusión.....	81
V. Conclusiones.....	84
VI. Bibliografía.....	85

Indice de figuras, tablas y gráficos

- Figura N. 1 Demostración del efecto de Wolf-Chaikoff inducido por yodo en ratas.....5
- Figura N. 2 Tiroiditis posparto: diagnóstico y manejo.....11
- Figura N. 3 Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo congénito.....17
- Figura N. 4. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo.....34
- Figura N. 5 Algoritmo del manejo del hipotiroidismo primario.....41
- Figura N. 6 Historia natural de la infección por *H. pylori* en humanos.....56
- Figura N. 7 Algoritmo diagnóstico para la infección por *H. pylori*.....63

- Tabla N. 1 Condiciones que requieren ajuste en la dosis de tiroxina.....15
- Tabla N. 2 Pros y contras del tratamiento para la infección por *H. pylori*.....69
- Tabla N. 3 Frecuencia y porcentaje de muestras con valores positivos de TSH de acuerdo a niveles de leve (carencia tipo I), moderada (carencia tipo II) o grave (carencia tipo III).....78
- Tabla N. 4 Relación positividad para *H. Pylori* y Niveles TSH.....79
- Tabla N. 5 Tabla de contingencia entre IgG para *H. Pylori* y TSH.....80

- Gráfico N. 1 Distribución de la muestra de acuerdo a positividad en valores de IgG para *H. pylori*.....76
- Gráfico N. 2 Distribución por género de la muestra total.....77

**Universidad San Francisco de Quito
Colegio de Ciencias de la Salud**

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

TEMA: Alteraciones en los niveles de TSH en pacientes con títulos positivos de anticuerpos a *Helicobacter pylori*

AUTOR: Ma. Caridad Dávalos De Castro

Dr. José Varea Terán
Director de tesis

Dr. Benjamín Puertas
Miembro comité de tesis

Dr. José Varea Terán
Miembro comité de tesis

Dr. Enrique Noboa
Decano Colegio de Ciencias De La Salud

Quito, Diciembre del 2006

I. Introducción

1.1 La glándula tiroides y sus principales patologías

El yodo y la función tiroidea

El yodo es el metaloide más abundante en el océano. En la tierra, grandes cantidades de yodo fueron lavadas desde la evolución geológica primitiva de su corteza por las glaciaciones, la nieve, la lluvia, siendo transportadas por el viento, los ríos y las inundaciones hasta el mar (6). En las capas superficiales, cultivables, agrícolamente fértiles, el contenido de yodo en la tierra es pobre y los productos agrícolas cosechados contienen escasa cantidad de éste elemento. Las áreas más afectadas son las montañosas como los Himalayas, los Andes, (el nombre de Andes se deriva del material geomórfico que estructura esa cadena montañosa, que son las andesitas, material carente de yodo), los Alpes Europeos y las regiones montañosas de La China (6). La dieta carente en yodo lleva a un crecimiento adaptativo de la glándula tiroides que aumenta de volumen (bocio) y se endemiza. (6). Se precisa al menos 150 mcg. diarios de yodo, en la alimentación diaria.

Desde el descubrimiento del yodo pasaron casi 40 años hasta que se postuló que la deficiencia de este elemento pueda relacionarse con el bocio endémico, pero no fue sino hasta que las evaluaciones clínicas de Gull en 1874 y las

evaluaciones post tiroidectomía de Semon en 1883 que se estableció el vínculo entre la hormona tiroidea y el cretinismo endémico. (4, 12) Gull nombró al síndrome clínico del hipotiroidismo como *myxedema* al observar la piel de los pacientes hinchada (*edema*) y su exceso de mucina (*myx*). (12). En 1888 la Sociedad Clínica de Londres formó un comité que investigó al respecto y reportó que el cretinismo, myxedema y los cambios post tiroidectomía se debían a la pérdida de función tiroidea. En 1891 Murray reportó la cura del myxedema al administrar dosis hipodérmicas de extracto tiroideo de ovejas o simplemente comiendo tejido tiroideo animal. (12) El principio activo del extracto tiroideo fue descubierto por Kendall en 1914 y llamado *tiroxina*. En 1926 Harrington elucidó la composición precisa de la tiroxina siendo capaz de sintetizarla e instaurándola como tratamiento del hipotiroidismo. Debido al alto costo y poca absorción de la tiroxina, en 1960 la levotiroxina sódica la suplantó gradualmente como principal tratamiento para el hipotiroidismo. (12)

El hipotiroidismo es un síndrome caracterizado por las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la deficiencia de hormonas tiroideas en los tejidos blanco independientemente de su causa. Esta deficiencia puede ser primaria al estar causada por una falla de la glándula tiroidea en producir hormonas, secundaria cuando la glándula tiroidea es normal pero la pituitaria falla en secretar tirotrópina (TSH), y terciaria o central cuando la falla radica en el secreción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH). La mayoría de los pacientes padecen de hipotiroidismo primario.(11, 12) Los signos y síntomas de la deficiencia de

hormonas tiroideas en pocos pacientes pueden deberse también a mutaciones en el receptor de hormona tiroidea TR β , conocida como “resistencia a las hormonas tiroideas” y asociada a una elevada producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. Las manifestaciones clínicas suelen ser de inicio insidioso y los mecanismos compensatorios pueden retrasar su diagnóstico. El laboratorio ayuda en cuanto los valores de TSH aparezcan elevados como método compensatorio de la pituitaria al encontrarse disminuida la producción de T4 (11, 12)

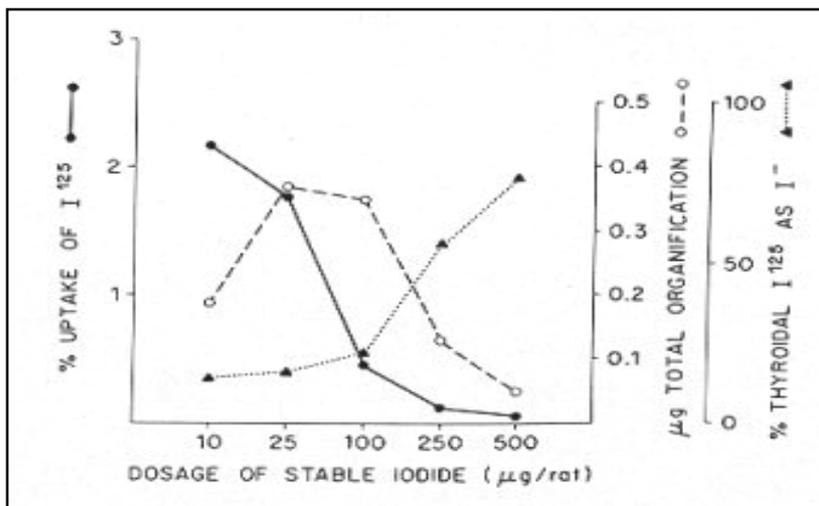
El bocio endémico es una enfermedad común alrededor del mundo especialmente en las áreas deficientes de yodo ya mencionadas así como en áreas no deficientes en yodo (bocio esporádico). Estudios con seguimiento de más de 20 años en Londres y similares en Suiza, Japón y Estados Unidos reportan mayor prevalencia, especialmente de hipotiroidismo subclínico, en mujeres con edad media de 60 años y en la mayoría de los casos debida a tiroiditis autoinmune (3.5 x 1000 mujeres por año), seguido de tratamiento destructivo para tirotoxicosis (0.6 x 1000 mujeres por año). (11, 12, 15) La probabilidad de desarrollar hipotiroidismo espontáneamente incrementa con la edad siendo factores de riesgo los autoanticuerpos tiroideos y valores séricos de TSH previamente elevados. La probabilidad de desarrollar hipotiroidismo espontáneamente se incrementa al mantener valores séricos de TSH aún dentro de rangos en el límite normal superior como 2 a 5 mU/L, independientemente de

la edad o presencia de autoanticuerpos de la paciente. (12, 16), que se estudian dentro del capítulo de la enfermedades autoinmunes.

Las diversas causas de hipotiroidismo pueden ser clasificadas de acuerdo al sitio de interferencia (hipotálamo, pituitaria, tiroides, tejidos blanco) y a su naturaleza (lesiones orgánicas debido a pérdida de tejido funcional o alteraciones funcionales que afectan la biosíntesis o liberación de hormonas tiroideas). La mayoría de los casos de hipotiroidismo son adquiridos y permanentes. El hipotiroidismo congénito y las formas transitorias de hipotiroidismo representan la minoría de casos. (11, 12)

El hipotiroidismo puede darse por exceso o deficiencia de yodo. Dosis excesivas de yodo inorgánico (500-1000 μg) inhiben la organificación del yodo, *efecto Wolf-Chaikoff*, (como ejemplo a las ratas se les dieron dosis incrementables de yodo; se obtuvo un incremento inicial de la organificación que fue decreciendo mientras la dosis se iba incrementando; también incremento el yodo libre en la glándula tiroides). (Figura N.1) Usualmente la glándula tiroides escapa de este efecto, pero el no hacerlo lleva al hipotiroidismo en pacientes con patología tiroidea previa como tiroiditis autoinmune, tiroiditis posparto, tratamiento con yodo radioactivo o tiroidectomía. Fuentes de yodo en exceso son la dieta y medicaciones que contengan yodo (vitaminas, antisépticos tópicos, medios de contraste radiográficos, amiodarona). (12)

Figura N. 1. Demostración del efecto de Wolf-Chaikoff inducido por yodo en ratas.



Fuente: www.endotext.com/thyroidmanager.com

Hipofunción tiroidea

Hipotiroidismo central

La reducida secreción de T4 en este caso se debe a la ineficiente estimulación por parte de la TSH en la glándula tiroidea la cual se debe a lesiones en la

pituitaria (hipotiroidismo secundario) o en el hipotálamo (hipotiroidismo terciario, deficiente liberación de hormona liberadora de tirotropina o TRH). Los niveles basales de TSH pueden encontrarse bajos, normales o discretamente elevados (10mU/L), lo cual se explica por la reducida actividad biológica de la TSH en estos pacientes. El hipotiroidismo central también se asocia a niveles bajos de TSH durante la noche debido a un incremento en la amplitud del pulso nocturno, pero no en la frecuencia del mismo, lo cual ayuda a mantener una función tiroidea normal. (12, 17)

La prevalencia del hipotiroidismo central es desconocida en la población y se estima que se encuentra en 5 por cada mil. La distribución por sexos es igual y ocurre en picos en la infancia (por craneofaringiomas o radiación por tumores cerebrales en 65% de los casos) y en los adultos a los 30 y 60 años (por macroadenomas pituitarios, cirugía de la pituitaria o radiación en 70% de los casos). Los casos congénitos se deben a hipoplasia de la pituitaria, displasia septo-óptica o raras mutaciones en el gen del receptor de la TRH o en el gen Pit-1 el cual produce deficiencia de hormona del crecimiento, prolactina e hipotiroidismo por deficiencia de TSH. Causas menos comunes incluyen trauma craneoencefálico, necrosis isquémica por hemorragia posparto (Síndrome de Sheehan), shock, apoplejía de la pituitaria, enfermedades infiltrativas entre otras. (12, 18) En los pacientes críticos que reciben dopamina los niveles séricos de TSH y la producción de T4 disminuyen en un 60% y 56% respectivamente como resultado de una inhibición directa de la TSH pituitaria. Una inhibición funcional transitoria de TSH se observa luego del abandono del tratamiento supresivo por

largo tiempo con levotiroxina, la cual dura aproximadamente 6 semanas. (11, 12, 18)

Tiroiditis crónica autoinmune

El hipotiroidismo secundario a la tiroiditis crónica autoinmune está causado principalmente por la destrucción de tirocitos. Una variante es la tiroiditis llamada Enfermedad de Hashimoto, que se caracteriza por una infiltración linfocítica masiva de la tiroides con formación de centros germinales, cambios oxifílicos en los tirocitos llamadas células de Hürthle o Askanazy y cierta fibrosis. La variante atrófica (myxedema atrófico) se caracteriza por fibrosis con infiltración linfocítica. La variante bociosa menos común está caracterizada por bocio difuso de consistencia “cauchosa” y su histología puede permanecer inalterada hasta 20 años después del tratamiento con T4 en 43% de los casos. Muchos pacientes con tiroiditis crónica autoinmune son eutiroideos y pocos tienen un estado inicial transitorio hipertiroideo llamado Hashitoxicosis. El término “enfermedad de Hashimoto” es usado por muchos autores para indicar la destrucción inmunomediada de los tirocitos que frecuentemente, pero no siempre, da como resultado el hipotiroidismo. Al contrario, en la “enfermedad de Graves” donde los anticuerpos de los receptores-estimulantes de la TSH producen hipertiroidismo. Cualquiera de estas dos enfermedades puede desarrollarse como resultado final y opuesto al continuo espectro de autoinmunidad tiroidea. (11, 12)

La destrucción de tirocitos y desarrollo de hipotiroidismo en la Enfermedad de Hashimoto está mediada por células T citotóxicas y citoquinas (especialmente el interferón γ y el factor de necrosis tumoral) que son liberadas por infiltración de células T y macrófagos. La inmunidad humoral parece jugar un rol menos importante, pero ciertos mecanismos como los anticuerpos tiroideos peroxidasa vía anticuerpo-dependiente, la citotoxicidad mediada por células, la citotoxicidad mediada por el complemento e inhibición de la actividad enzimática del anticuerpo tiroideo peroxidasa tienen un papel importante. Los anticuerpos que bloquean al receptor de la TSH incrementan la atrofia tiroidea y el hipotiroidismo posiblemente induciendo la apoptosis. Aunque el hallazgo de anticuerpos tiroideos peroxidasa (TPO) en suero es típico en la tiroiditis crónica autoinmune, los anticuerpos que bloquean a la TSH son menos prevalentes pero al mismo tiempo más comunes en pacientes Japoneses en comparación con pacientes de raza blanca.

La diversidad de manifestaciones clínicas que se presentan en la Enfermedad de Hashimoto con respecto a la función y crecimiento tiroideo está explicada como el resultado de varios mecanismos autoinmunes envueltos en la tiroiditis crónica autoinmune. Los factores genéticos y ambientales incrementan la susceptibilidad de los individuos en desarrollar la enfermedad y determinar la dirección de la reacción inmune. En el 80% de los casos se encuentra historia familiar positiva y es de 4 a 10 veces más común en mujeres. El hipotiroidismo autoinmune en los pacientes de raza blanca se encuentra levemente relacionado

con el HLA-DR3 y con ciertos otros genes todavía no identificados. La ingesta de yodo ha sido identificada como un factor ambiental ya que la prevalencia del hipotiroidismo autoinmune es mayor en áreas no deficientes de yodo y su incidencia se incrementa al introducir la suplementación de yodo. (12, 13, 14)

Hipotiroidismo autoinmune irreversible

Tiroiditis crónica autoinmune

El hipotiroidismo autoinmune puede revertir espontáneamente al eutiroidismo al desaparecer los anticuerpos que bloquean al receptor de la TSH (5% de los casos). Este mecanismo puede incrementarse con la administración de yodo radioactivo o con el tratamiento con T4. El hipotiroidismo autoinmune es permanente en la mayoría de los pacientes por lo que es cuestionable si se debe abandonar el tratamiento con hormonas tiroideas o realizar tests específicos para poder evaluar la recuperación de la función tiroidea normal. (12, 19, 64)

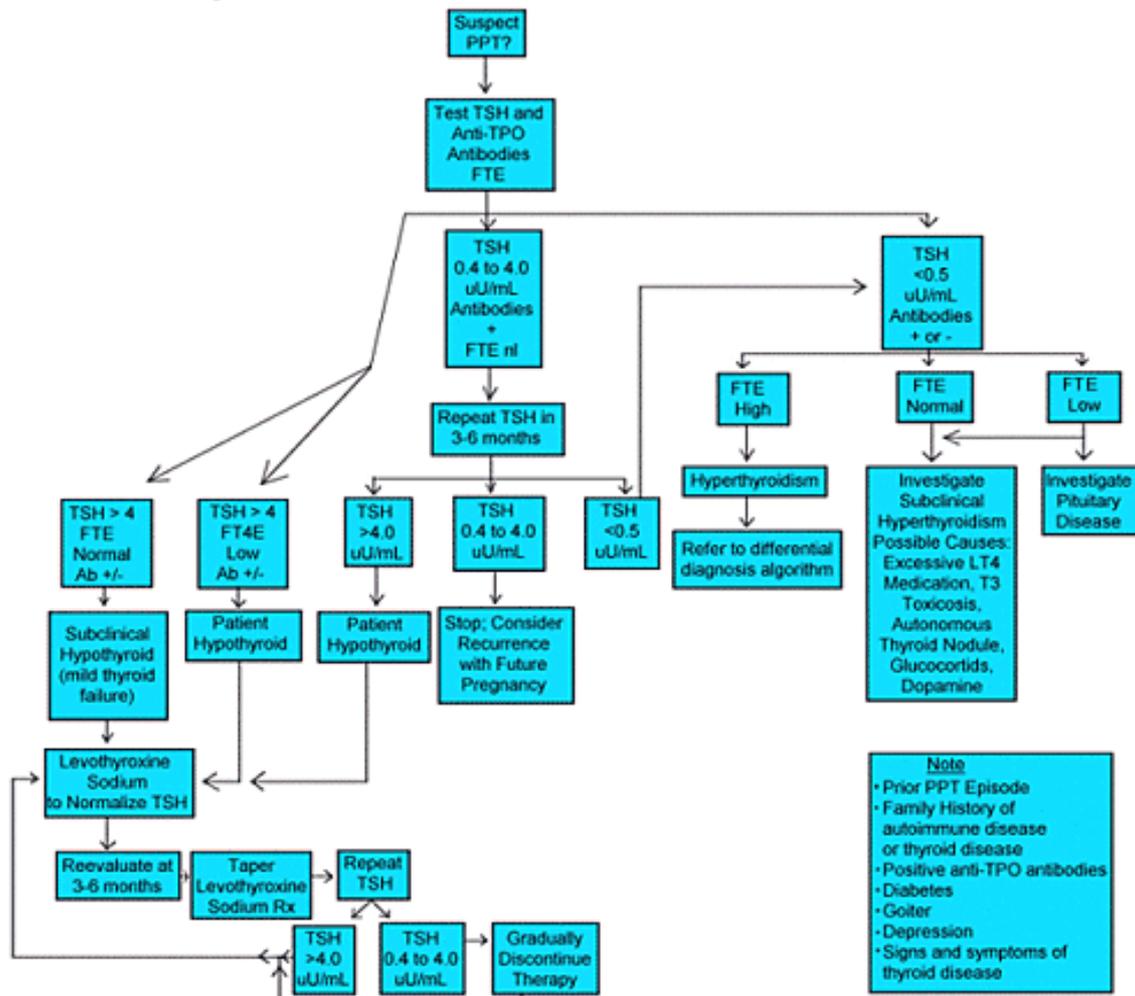
Tiroiditis silente y tiroiditis posparto

La tiroiditis silente y la tiroiditis posparto son variantes de la tiroiditis autoinmune. La histología muestra infiltración linfocítica pero no centros germinales o fibrosis. El ataque autoinmune es intenso resultando en una tiroiditis destructiva mediada principalmente por células T, pero al mismo tiempo, transitoria lo que explicaría el patrón característico de tirotoxicosis transitoria seguida de hipotiroidismo transitorio en el periodo de recuperación. Cada estadio dura de 2 a 8 semanas. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y revierten espontáneamente al estado eutiroideo. La incidencia de la tiroiditis posparto es del 4 a 6% y del 25% en pacientes que presentan diabetes mellitus tipo I. Tirotoxicosis como único hallazgo ocurre en el 38% de los casos, tirotoxicosis seguida de hipotiroidismo en el 26% e hipotiroidismo solo en el 36% de los casos. La cuantificación sérica de anticuerpos tiroideos peroxidasa de 100kU/L a la semana doce (12) de gestación predice el desarrollo de tiroiditis posparto, luego disminuyen en el segundo y tercer trimestre de gestación hasta elevarse nuevamente en el periodo posparto.

Aproximadamente el 40% de las pacientes que desarrollaron tiroiditis posparto, pueden desarrollar la enfermedad nuevamente en su próximo periodo posparto y el 20 al 30% pueden presentar hipotiroidismo permanentemente después de 5 años. La presencia de anticuerpos tiroideos peroxidasa (TPO) está asociada a depresión e inadecuado desarrollo infantil. (11, 20) (Figura N.2)

Figura N° 2 Tiroiditis posparto: diagnóstico y manejo

Postpartum Thyroiditis Diagnosis & Management Algorithm



Fuente: www.endotext.com/thyroidmanager.com

Tiroiditis inducida por citoquinas

El tratamiento de tumores malignos, hepatitis B y hepatitis C con interleucina-2 o interferón- α está asociado con el desarrollo de novo de anticuerpos tiroideos peroxidasa (TPO) y disfunción tiroidea. Los acontecimientos son similares a los que ocurren en la tiroiditis posparto con inicio súbito, patrón bifásico de

tirotoxicosis seguido de hipotiroidismo (aunque hipotiroidismo como único hallazgo es más común) y resolución espontánea luego del tratamiento. La incidencia es del 6% y los factores de riesgo incluyen el sexo femenino y la preexistencia de anticuerpos TPO. (12, 21)

Hipotiroidismo postoperatorio y posradiación

Hipotiroidismo Postoperatorio

La tiroidectomía total produce hipotiroidismo alrededor de 1 mes después de realizada la cirugía. La tiroidectomía subtotal como tratamiento de la enfermedad de Graves produce hipotiroidismo en 40% de los casos luego de 10 años. Los factores de riesgo son un remanente tiroideo muy pequeño, infiltración linfocítica y subsiguiente exposición a yodo. La mayoría de pacientes desarrollan hipotiroidismo al año de realizada la cirugía, desde ese periodo la incidencia se incrementa 1 a 2% por año. El desarrollo de hipotiroidismo postoperatorio no siempre indica hipotiroidismo permanente ya que puede resolverse espontáneamente en un periodo de seis meses. (11, 12)

Yodo radioactivo

El tratamiento de la enfermedad de Graves con yodo radioactivo (I^{131}) produce una alta incidencia de hipotiroidismo, 70% de los casos a los 10 años del tratamiento dependiendo de la dosis administrada. La mayoría de los pacientes presenta hipotiroidismo en el primer año, por lo tanto, la incidencia anual es del

0.5 al 2%. El desarrollo de hipotiroidismo después del tratamiento con yodo radioactivo para el bocio nodular es menos común (6 a 13%). (12, 22)

Radiación externa

La radioterapia del cuello para Linfoma de Hodgkin o no-Hodgkin causa hipotiroidismo en el 25 a 50% de los pacientes. El riesgo se relaciona con la dosis de radiación, el uso de contrastes que contengan yodo y la duración del seguimiento. La radioterapia de cabeza y cuello se relaciona con un riesgo inmediato del 40% de desarrollar hipotiroidismo subclínico y del 15% de desarrollar hipotiroidismo tres años después. Radiación corporal total con subsiguiente trasplante de médula en casos de leucemia o anemia aplásica se asocia con el desarrollo de hipotiroidismo en el 25% de los casos alrededor de un año después del tratamiento, siendo transitorio en la mitad de los pacientes. (12, 22)

Enfermedades infiltrativas e infecciosas

Una causa rara de hipotiroidismo es la infiltración tiroidea por una enfermedad sistémica.

Ejemplos:

- Tiroiditis de Riedel → 30-40% de los casos desarrolla hipotiroidismo
- Cistinosis → 86% de los casos desarrolla hipotiroidismo
- Esclerosis sistémica progresiva, amiloidosis

Infecciones de la glándula tiroides son raras, asociadas a patología previa de la tiroides y estados de inmunoincompetencia. (11, 12)

Hipotiroidismo inducido por medicamentos

Los medicamentos raramente producen hipotiroidismo ya sea por inhibición de la secreción de TSH o por disminución de la absorción, transporte o metabolismo de las hormonas tiroideas. (Tabla 1). Las drogas que causan hipotiroidismo por interferir en la producción o liberación de hormonas tiroideas en la glándula tiroides son los tiouracilos e imidazoles (usados en el tratamiento de la tirotoxicosis), el litio (inhibe el transporte tiroideo de yodo y liberación de T4 y T3), citoquinas, y una variedad de químicos ambientales e industriales. El tratamiento por largo tiempo con litio produce hipotiroidismo subclínico en 20% de los pacientes, usualmente en los dos primeros años de tratamiento y en pacientes con anticuerpos tiroideos preexistentes. (12, 23)

Tabla 1. Condiciones que requieren ajuste en la dosis de tiroxina

MAYOR REQUERIMIENTO	MENOR REQUERIMIENTO
Menor absorción intestinal de T4 <ul style="list-style-type: none"> • Mal absorción (enfermedad celiaca) • Suplementos alimentarios de fibra • Medicación (agentes secuestradores de ácidos biliares: colestipol; sucralfato, sulfato ferroso) 	Menor requerimiento de T4 <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso • Andrógenos
Mayor requerimiento de T4 <ul style="list-style-type: none"> • Ganancia de peso • Estrógenos • Embarazo 	Menor clearance de T4 <ul style="list-style-type: none"> • Vejez
Mayor clearance de T4 <ul style="list-style-type: none"> • Fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, rifampicina 	
Mecanismo exacto no conocido <ul style="list-style-type: none"> • Amiodarona, sertralina, cloroquina 	
Mala compliance	

Fuente: Leslief, De Groot. J. Larry Jameson. ENDOCRINOLOGY. Saunders, Elsevier. 2006.

Elaboración: Dávalos Ma. Caridad

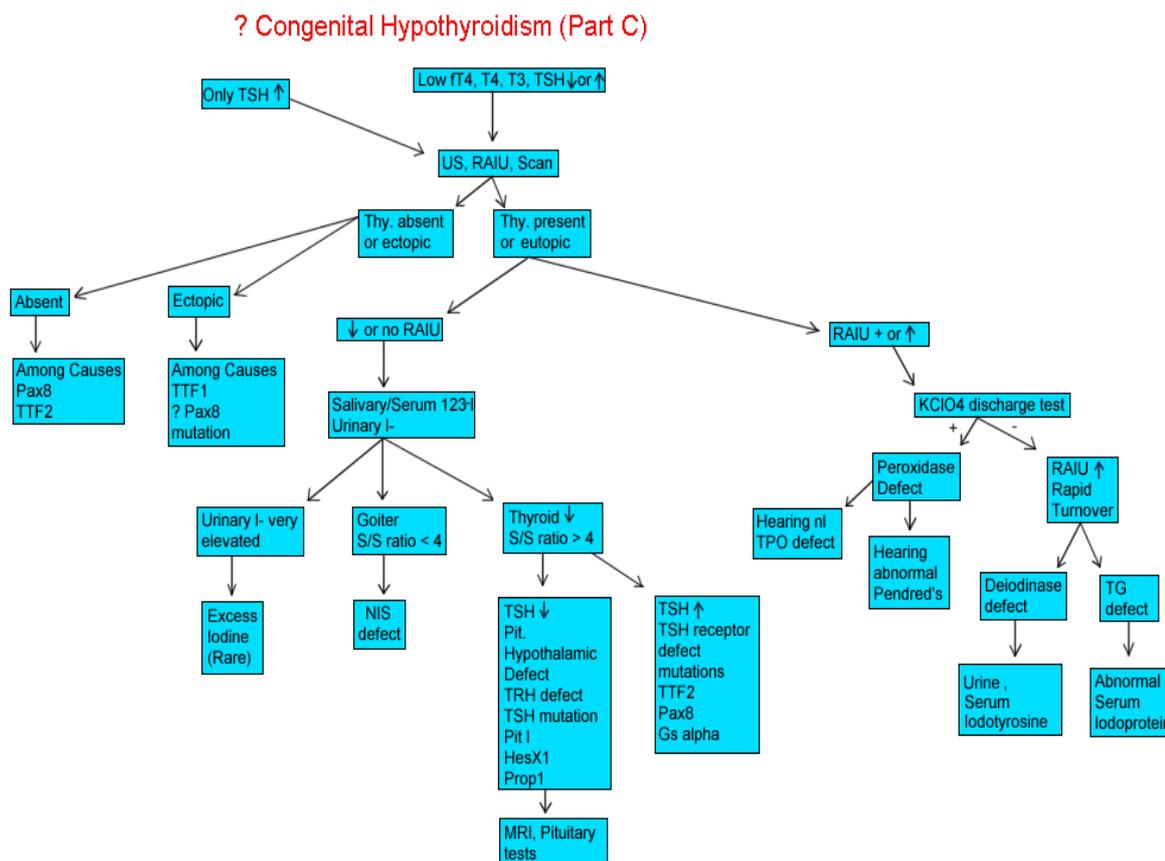
1.2 Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito puede ser permanente o transitorio. Las causas incluyen pérdida de tejido tiroideo funcional (disgenésis tiroidea), defectos funcionales en la biosíntesis de hormona tiroidea (pérdida de función o mutación de genes de los receptores de TSH, tiroglobulina, TPO, THOX2 y resistencia a las hormonas tiroideas). (12)

Desde la semana 12-14 hasta la semana 20-30 de gestación la deficiencia prenatal de hormona tiroidea materna y fetal secundaria a una deficiencia severa de yodo produce las secuelas neurológicas. La tiroxina afecta en la diferenciación neuronal, la formación de procesos neuronales y la sinaptogénesis, entre otros; la proliferación de neuronas por la corteza cerebral, cóclea y ganglios basales ocurre principalmente durante el segundo trimestre (semana 12-18) de la gestación. La deficiencia de yodo al inicio del tercer trimestre de gestación causa anomalías irreversibles en el desarrollo neurológico, aunque está demostrado que el tratamiento oportuno durante este periodo y el periodo neonatal está asociado a cierta elevación en niveles de coeficiente intelectual y perímetro cefálico después del año de edad (1, 8). El incremento de peso y contenido proteico del cerebro correlacionado con la diferenciación celular, es más rápido durante el tercer trimestre; por lo tanto, la deficiencia de yodo durante el tercer trimestre de la gestación explicaría también la microcefalia postnatal (4). La atrofia tiroidea progresiva, un proceso independiente que afecta a menor número de pacientes, determina la severidad y duración del hipotiroidismo postnatal. (4) (Figura N. 3)

El Ecuador lleva un retraso de 25-30 años en establecer la detección del Hipotiroidismo Congénito, en relación al resto del mundo. Es uno de los pocos países de Latinoamérica, en el que no se realiza la prevención del retardo mental de causa tiroidea.

Figura N° 3. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo congénito



Fuente: www.endotext.com/thyroidmanager.com

1.2.1 Cretinismo

La deficiencia de yodo causa el cretinismo endémico. Sir Robert McCarrison describió al cretinismo en el noreste de la India en la primera década de este siglo como forma neurológica, la cual se caracterizaba por defectos neuromotores incluyendo estrabismo, sordera, mutismo, diaplejía espástica y otros desórdenes en la marcha y coordinación, usualmente tenían bocio. La otra

forma que llamó mixedematosa mostraba evidencia de hipotiroidismo severo, como talla baja, marcado retraso en la maduración ósea y sexual, pero usualmente tiroides de tamaño y posición normal, más sordera esporádica. (1, 2, 8).

Cuando la ingesta de yodo es anormalmente baja, la secreción de hormonas tiroideas puede seguir siendo adecuada debido a modificaciones en la actividad tiroidea. En este proceso adaptativo se incluye el atrapamiento de yodo en la tiroides y el metabolismo intratiroideo de yodo que lleva a la síntesis y secreción de T3 debido a la incrementada secreción de TSH, esto llevará a la hiperplasia tiroidea. Vale recalcar que el bocio grande no sintetiza adecuadamente hormonas tiroideas siendo un signo de mala adaptación a la deficiencia de yodo dándose un ciclo vicioso de pérdida de yodo e inadecuada síntesis de hormonas tiroideas. (9)

En condiciones de deficiencia de yodo también se eleva la proporción sanguínea de T3/T4 probablemente debido a una secreción preferencial de T3 en la glándula tiroides o una conversión periférica elevada de T4 a T3. La T3 posee una potencia metabólica 4 veces mayor a la T4 requiriendo solo el 75% de yodo para su síntesis. (9)

El cretinismo puede alcanzar del 2 al 10% de la población en varias comunidades alrededor del mundo y es considerada la causa de retardo mental

más prevenible del mundo. (1) En poblaciones deficientes de yodo, un leve grado de retardo mental ocurre cinco veces más frecuente que el cretinismo por lo que la curva de coeficiente intelectual de dicha población puede disminuir hasta 10 puntos. (5).

El cretinismo endémico puede prevenirse con la administración de yodo; el tratamiento del hipotiroidismo congénito con hormona tiroidea iniciado en el periodo neonatal permite el desarrollo neurológico normal aunque el tratamiento con yodo al nacimiento no previene el cretinismo endémico. El cretinismo endémico está dado por la combinación de la hipotiroxinemia materna y fetal que ocurre durante la gestación (1, 2, 3, 8).

Niveles altos de TSH indican insuficiencia en la saturación del receptor de T3 en el cerebro sin importar el nivel de hormonas tiroideas que se tenga. Por lo tanto, valores elevados de TSH constituyen un indicador del potencial riesgo de deficiencia de yodo. Los valores séricos de T3 y T4 son indicadores menos específicos de deficiencia de yodo porque son usualmente modificados en condiciones de deficiencia moderada de yodo y son influenciados por el sexo y la edad del paciente. En condiciones de deficiencia de yodo moderada a severa, los niveles de T4 están bajos pero los de T3 son variables, ocasionalmente altos. Valores elevados de T3 se consideran un mecanismo protector para el cuerpo, excepto para el cerebro donde la T3 se produce localmente y no se deriva de la T3 circulante. La tiroglobulina (Tg) circulante representa un marcador sensitivo de la hiperestimulación tiroidea. Niveles séricos elevados de TSH a pesar de

niveles séricos normales de T3 y T4 demuestran un hipotiroidismo subclínico ya que el hipotiroidismo demostrado presenta niveles elevados de TSH además de T4 baja y T3 variable. (10)

1.4 Situación bociosa del Ecuador

Hasta hace tres décadas el 52% de la población de las comunidades rurales en el Ecuador consideraban que tener “coto” (protuberancia en Kichwa) o bocio era normal o “castigo de Dios” (6). Una encuesta realizada a nivel nacional por el Instituto Nacional de Nutrición a finales de la década de los años 50, demostró que el bocio endémico era en nuestro país un grave problema de salud pública. Eso fue la base para que se iniciaran estudios sistemáticos sobre este capítulo de la biopatología andina, a tiempo que también se abordaba el tema de su profilaxis (66). Hasta entonces nada había hecho el país para combatir "el gran mal andino", pese a que sus consecuencias devastadoras eran conocidas. Habían transcurrido cerca de 40 años en que, luego de las contundentes observaciones de Marine en Suiza se utilizó con éxito la yodación de la sal para consumo comunitario, como método de prevención del bocio y del cretinismo endémicos.

Hasta los años cincuenta lo que no admitía duda era que el bocio endémico (prevalencia mayor de 10 por ciento), en la mayor parte de la región alto andina, se debía a la carencia crónica de yodo en la alimentación. (66)

En 1981, un programa piloto de tamización de hipotiroidismo neonatal demostró que la prevalencia de esta variedad de hipotiroidismo era muy superior a lo reportado en los países desarrollados. (66)

Es tan solo en 1969 que el Congreso Nacional expide la ley por la cual se obliga a que la sal para consumo humano sea yodada. Sin embargo hasta 1978 el país no había logrado implementar apropiadamente dicha medida profiláctica. Hasta 1981 más del 50 por ciento de la población campesina continuaba en deficiencia de yodo. Es tan solo en los últimos 19 años que el programa nacional de yodación de la sal ha entrado en una etapa de eficiencia, en base al control adecuado, tanto a nivel de fábrica como de consumidor. Pese a ello, al menos un 15 por ciento del campesinado serrano no consume sal yodada, de acuerdo a las observaciones realizadas alrededor del año 1994. (66)

Al momento, El Ecuador ya no es un país con endemia bociosa ya que en alrededor de 15 comunidades andinas evaluadas hasta el año 2000, la prevalencia actual del bocio es de 0.1% y la producción actual de sal yodada es suficiente para la demanda nacional. (7) La yodización de la sal en el Ecuador, por ley O75 de la Comisión Legislativa Permanente, ha sido un factor muy positivo para prevenir el bocio endémico y cretinismo en el Ecuador. (65) A pesar de estos datos el Ecuador sigue teniendo zonas con alta prevalencia de carencia de yodo y por lo tanto los valores de TSH (en el cribado) tienden a ser más altos de 5 mU/ml. El objetivo debe ser que menos de un 3% de las pruebas

supere esta cifra. Basándonos en estos datos los niveles de carencia de TSH se subdividen en:

- CARENCIA TIPO I o Leve.....% TSH entre 3 - 19.9 mU/ml
- CARENCIA TIPO II o Moderada....% TSH entre 20 - 39.9 mU/ml
- CARENCIA TIPO III o Grave% TSH si es > 40 mU/ml

1.5 Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

Las manifestaciones sistémicas del hipotiroidismo varían considerablemente dependiendo de la causa, duración, y severidad del estado hipotiroideo. El hallazgo clínico característico es producto de la disminución y grados del metabolito produciendo enlentecimiento de la actividad física, mental y ciertas funciones orgánicas. El hallazgo patológico característico es la acumulación de ácido hyalurónico y otros glicosaminoglicanos en el tejido intersticial, lo cual esta relacionado con la pérdida de efectos inhibitorios de las hormonas tiroideas en la síntesis de hyaluronato, fibronectina, y colágeno por parte de los fibroblastos. Las propiedades hidrofílicas de los glicosaminoglicanos producen un peculiar edema (myxedema) más obvio en la dermis pero que puede presentarse en varios órganos. (11, 12)

Energía y metabolismo de los nutrientes

La deficiencia de hormonas tiroideas produce el enlentecimiento de una variedad de procesos metabólicos lo que lleva a un menor gasto de energía, consumo de oxígeno y uso de sustancias. Otras alteraciones:

- Termogénesis disminuida relacionada con la característica intolerancia al frío.
- Disminución del metabolismo y el uso de sustratos causan menor apetito e ingesta de alimentos.
- Aumento de peso de ~10% por incremento de la grasa corporal (biosíntesis de ácidos grasos y lipólisis reducida) y retención de agua y sal. Los cambios en el metabolismo de la grasa llevan al incremento en la concentración plasmática de lípidos, lo cual es reversible con la administración de hormonas tiroideas.
- Los niveles plasmáticos de triglicéridos permanecen normales o presentan una discreta elevación al disminuir la actividad de la lipoproteína lipasa. La elevación sérica del colesterol se relaciona cuantitativamente con la disminución sérica de hormonas tiroideas y ocupación de receptores de T3 en el hígado. El incremento total del colesterol está dado principalmente por el aumento en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (asociado al incremento de apolipoproteína B) por la disminución en la expresión del gen del receptor hepático de LDL involucrado en el clearance de LDL. Tomando todos los cambios en los niveles plasmáticos de los lípidos, se puede decir que el hipotiroidismo induce un perfil aterogénico.

- Retraso de la absorción de glucosa en el intestino. Gluconeogénesis y valores séricos de glucosa usualmente se mantienen dentro de la normalidad.
- La síntesis y degradación de proteínas esta usualmente disminuida, lo cual produce retardo de crecimiento durante la infancia. (11, 12)

Piel

La piel se vuelve seca, pálida, gruesa, descamativa, dura y fría. La sequedad se relaciona con la alteración en la función de las glándulas sebáceas y sudoríparas. La palidez se debe a la disminución del flujo sanguíneo y anemia. La coloración amarillenta que adopta la piel especialmente en las palmas de las manos y plantas de los pies se da por la acumulación de caroteno, convertida en menor cantidad en vitamina A. La piel se vuelve dura y descamativa por alteraciones en la dermis e hiperkeratosis del estrato corneo en la epidermis. El edema es más marcado en la cara y extremidades dando la llamada “cara de myxedema”.

El pelo de los pacientes con hipotiroidismo se vuelve quebradizo, opaco. La caída de pelo ocurre en el 50% de los casos, es difuso e incluye la cabeza, el área genital pero menos común las cejas. Las deformidades en las uñas son comunes, volviéndose delgadas, quebradizas y crecen mas lentamente. (12)

Sistema nervioso

En los pacientes adultos hipotiroideos ocurre una disminución generalizada del flujo sanguíneo y metabolismo cerebral de glucosa. Ciertos estudios reportan alteraciones del metabolismo mitocondrial cerebral. El tratamiento con T4 hace que las alteraciones de bajo voltaje en el electroencefalograma, conducción motora prolongada, y disminución en los potenciales evocados somatosensoriales sean reversibles. Estos hallazgos indican que el cerebro humano del paciente adulto hipotiroideo es un órgano que responde a los niveles de hormonas tiroideas y comportamientos asociados al hipotiroidismo. Típicamente estos pacientes son lentos en movimientos y pensamientos, menos alertas y no logran memorizar o concentrarse. El lenguaje se vuelve lento y la voz usualmente ronca, hasta la audición puede verse afectada. El paciente hipotiroideo duerme más y puede quedarse dormido durante el día.

El hipotiroidismo puede encontrarse dentro de las causas tratables de demencia aunque es rara una recuperación completa. Raramente puede llegar a darse una "locura myxedematosa" causada por severa ansiedad y agitación. Más del 40% de los pacientes presentan depresión, relacionada con la síntesis reducida de 5-hidroxitriptamina. La deficiencia de hormonas tiroideas puede relacionarse con síndromes neurológicos severos como la ataxia cerebelosa especialmente en los ancianos, síndrome del túnel carpiano (30%), parestesias (64%) y signos de neuropatía axonal sensorimotora (42%). (11, 12, 24, 25)

Sistema músculo esquelético

Los síntomas musculares en el hipotiroidismo son comunes e incluyen mialgias, debilidad, calambres, rigidez y fatigabilidad. Estos síntomas pueden deberse a un aumento en el rango de fosfato inorgánico a adenosin-trifosfato (ATP) durante periodos de descanso muscular y a la disminución de fosfocreatina y pH intracelular mientras el músculo está en actividad. También se han demostrado alteraciones del metabolismo oxidativo mitocondrial en el hipotiroidismo subclínico.

Los hallazgos histopatológicos pueden variar; lo más común es hallar atrofia de las fibras musculares tipo II aunque puede darse hipertrofia de las fibras con edema intersticial y degeneración sarcoplásmica. En la miopatía hipotiroidea crónica puede encontrarse incremento en el volumen muscular de la lengua y extremidades lo que puede llegar a causar síndromes de atrapamiento. (25)

Articulaciones

Quejas comunes son las artralgias y rigidez articular. Efusiones sinoviales usualmente de la rodilla son raras. (11, 12)

Huesos

El hipotiroidismo lleva a una disminución en la formación y resorción ósea. La densidad mineral y los niveles séricos de calcio son usualmente normales. (11, 12)

Sistema cardiovascular

Los cambios cardiovasculares en el hipotiroidismo incluyen:

- Incremento del 50 al 60% en la resistencia vascular periférica. El mecanismo por el cual se da este fenómeno no está completamente claro, pero se sabe que la T3 actúa como vasodilatador y que la deficiencia de hormonas tiroideas incrementa el tono de la musculatura vascular por interferencia en los flujos iónicos.
- Disminución del 30 al 50% en el gasto cardiaco debido a disminución del volumen minuto y la frecuencia cardiaca. El tiempo de pre-eyección y contracción isovolumétrica está prolongado y la relajación ventricular durante la diástole está enlentecida. El mecanismo por el cual la contractibilidad cardiaca esta disminuida es multifactorial. Existen cambios en la expresión de los genes dependientes de T3 en el miocardio, especialmente en los genes que codifican las proteínas reguladoras del calcio.
- El volumen sanguíneo está disminuido. Puede desarrollarse edema por extravasación de albúmina debido al incremento en la permeabilidad de los capilares llevando a derrames pericárdicos, pleurales o peritoneales.
- Aumento en la rigidez aórtica lo que produce una disminución en la presión sistólica e incremento de la presión diastólica.

Los síntomas cardiovasculares de los pacientes hipotiroideos son disnea e intolerancia al ejercicio físico aunque la respuesta hemodinámica al ejercicio

está conservada. Al examen físico se puede encontrar un pulso lento, hipertensión diastólica en el 20% de los pacientes, ruidos cardiacos hipofonéticos, ocasionalmente cardiomegalia causada por derrame pericárdico o raramente por cardiomiopatía reversible por T4 y edema periférico.

En el electrocardiograma se puede evidenciar la bradicardia, bajo voltaje, alteraciones en la conducción y cambios no específicos en el segmento ST-T. Síntomas de enfermedad cardiaca isquémica con angina se presentan en el 3% de los pacientes, aunque el perfil aterogénico de los pacientes hipotiroideos sugiere una mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria. (11, 12, 26, 27

Sistema respiratorio

Los síntomas respiratorios de los pacientes hipotiroideos son falta de aire y apnea del sueño. La falta de aire puede estar causada por los efectos cardiacos de la deficiencia de hormonas tiroideas, debilidad de los músculos respiratorios o derrame pleural. En la mayoría de los pacientes no obesos la función pulmonar es casi normal. En el 34% de los pacientes se observa una capacidad ventilatoria disminuida y en el 7.7% apnea del sueño severa debida al incremento en el tamaño de la lengua y músculos faríngeos con contracción lenta. (12)

Sistema urogenital

En los pacientes hipotiroideos el flujo plasmático renal y la filtración glomerular se encuentran disminuidos de acuerdo a los cambios hemodinámicos que

presente el paciente. La creatinina sérica se encuentra elevada en el 10 al 20% de los pacientes. En ciertos pacientes puede presentarse hiponatremia como resultado del incremento en la cantidad de agua corporal total y sodio debido a la aumentada permeabilidad vascular y acumulación extravascular de glicosaminoglicanos hidrofílicos. Los niveles de arginina vasopresina se encuentran frecuentemente elevados en los pacientes hipotiroideos y no son normalmente suprimidos con la ingestión de agua, al contrario de los niveles de péptido atrial natriurético que se encuentran disminuidos sin que se tenga claro el mecanismo causal. (28)

Sistema reproductivo

El hipotiroidismo juvenil provoca retraso en la maduración sexual, algunas veces puede producir pubertad precoz (por la acción de la TRH en las gonadotropas y la acción de la TSH en los receptores de la hormona folículo estimulante). En los pacientes masculinos adultos el análisis de semen es usualmente normal aunque ocurre cierta pérdida de la libido y potencia sexual. Los niveles séricos de testosterona, hormona folículo estimulante y hormona luteinizante son frecuentemente normales.

En la mujer adulta hipotiroidea la liberación pulsátil de gonadotropina en la fase folicular es normal, pero puede no ocurrir la ovulación. En el 23% de las pacientes los ciclos menstruales son irregulares y usualmente anovulatorios;

oligomenorrea y menorragia son las alteraciones más comunes. Aunque existen alteraciones en la fertilidad, puede darse la concepción y el embarazo de forma normal. La hipertensión inducida por el embarazo es 2 a 3 veces más común en las pacientes hipotiroideas. La tasa de abortos espontáneos es mayor en madres hipotiroideas que no recibieron tratamiento adecuado con levotiroxina. (11, 12, 29)

Sistema gastrointestinal

El hipotiroidismo causa disminución en la actividad eléctrica y motora del esófago, estómago, intestino delgado y colon. El vaciado gástrico y el tiempo de tránsito intestinal están prolongados. La disminución en la motilidad intestinal explica la constipación leve a severa que presentan los pacientes hipotiroideos (rara vez puede presentarse íleo paralítico o cuadros de pseudo obstrucción intestinal). La malabsorción intestinal se presenta en pacientes con enfermedad celíaca o anemia perniciosa las cuales están asociadas al hipotiroidismo autoinmune. Alrededor del 25% de los pacientes con hipotiroidismo debido a tiroiditis autoinmune presentan anticuerpos para células parietales, algunos tienen aclorhidria y malabsorción de vitamina B12.

La ascitis myxedematosa es un hallazgo raro. Una ligera alteración en las pruebas de función hepática puede presentarse pero usualmente es reversible así como un leve grado de hipotonía vesicular. (12)

Sistema hematopoyético

Alrededor del 30% de los pacientes presenta anemia normocítica normocrómica en respuesta a los menores requerimientos de oxígeno llevando a la disminución de eritropoyetina y eritropoyesis con una leve hipoplasia de la médula ósea. Debido a la disminución en el volumen plasmático, la anemia que presentan los pacientes hipotiroideos no es tan marcada y desaparece lentamente con el tratamiento de T4. Cuadros de anemia microcítica hipocrómica se observan en el 2 al 15% de las pacientes debido a sangrados menstruales excesivos o por disminución en la absorción de hierro secundaria a hipoclorhidria. La anemia macrocítica hiperocrómica indica la deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico y puede estar causada por el estado hipotiroideo o por anemia perniciosa asociada a tiroiditis autoinmune. (29, 30)

En los pacientes hipotiroideos los niveles plaquetarios pueden estar disminuidos. El defecto en la hemostasis más común es la prolongación del tiempo de sangrado, menor adhesividad plaquetaria y bajas concentraciones plasmáticas de factor VIII y factor von Willerbrand. El tratamiento con desmopresina rápidamente reduce estas anormalidades. La actividad fibrinolítica está disminuida en el hipotiroidismo moderado pero elevada en el hipotiroidismo severo. La relevancia clínica de estas anormalidades es limitada. (29, 30)

Sistema endocrino

Pituitaria

En el hipotiroidismo existe menor secreción de hormona del crecimiento relacionada al incremento en el tono hipotalámico somatostatinérgico y resulta en concentraciones plasmáticas bajas de IGF-1. En el hipotiroidismo infantil esta puede ser la causa de retardo en el crecimiento. El 8% de mujeres jóvenes hipotiroideas sufren de hiperprolactinemia moderada causando galactorrea y amenorrea. (12)

Hipotiroidismo acompañado de la presencia de una masa pituitaria no indica hipotiroidismo central. La hipersecreción de TSH en el hipotiroidismo primario está acompañada de hiperplasia e hipertrofia de la pituitaria. Raramente esta alteración puede producir un macroadenoma pituitario en el hipotiroidismo severo. (12)

Paratiroides

La deficiencia de hormonas tiroideas reduce la actividad de los osteoclastos y osteoblastos dando como resultado una lenta resorción y formación ósea. Debido a la disminución en la resorción ósea los niveles séricos de calcio disminuyen discretamente seguido de un incremento de la hormona paratiroidea, 1,25dihidroxi vitamina A y absorción intestinal de calcio. (12)

Corteza adrenal

El clearance metabólico y la producción de cortisol están disminuidos en el paciente hipotiroideo; el cortisol sérico y urinario en 24 horas puede permanecer en límites de la normalidad. El hipotiroidismo disminuye la producción de angiotensina en el hígado, la enzima convertidora de angiotensina en el plasma, y la actividad sérica de la renina. La aldosterona permanece normal. Los efectos de estos cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona son mínimos y no son responsables del desarrollo de hipertensión en el paciente hipotiroideo. (31)

Sistema simpatoadrenal

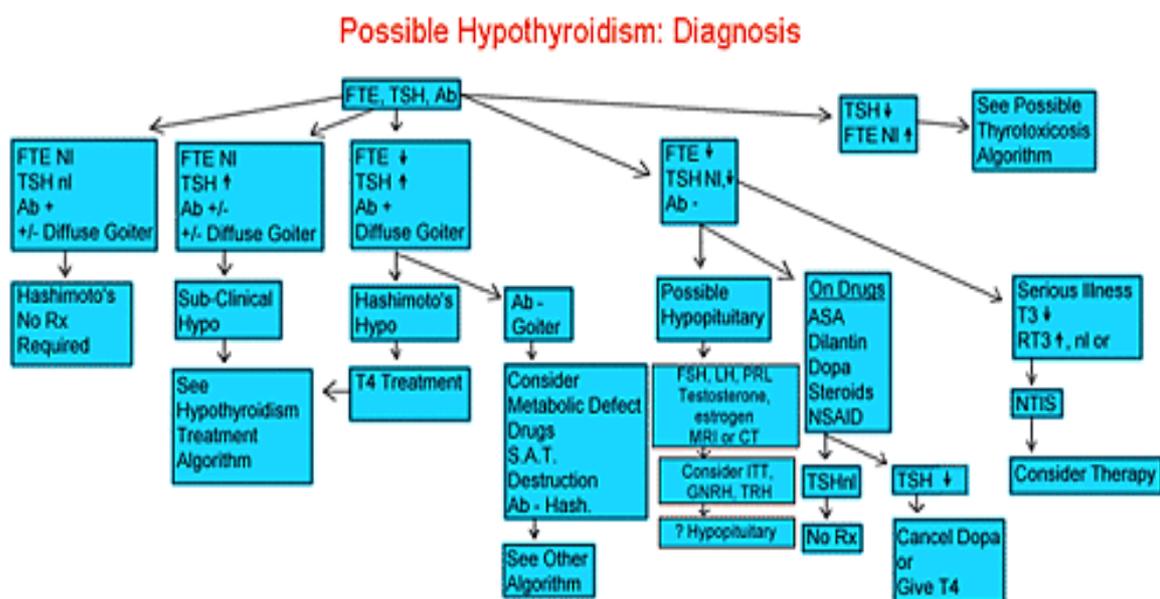
La producción de norepinefrina está incrementada en el paciente hipotiroideo dando concentraciones séricas elevadas. La producción de epinefrina no se ve afectada. El incremento en el sistema simpático central parece ser compensatorio a la disminuida respuesta de las catecolaminas en tejidos blanco como el corazón. Los mecanismos involucrados como menor número de receptores β adrenérgicos y defectos postreceptor contribuyen en las alteraciones en la lipólisis, glucogeólisis y gluconeogénesis. (32)

1.6 Diagnóstico del hipotiroidismo

El diagnóstico del hipotiroidismo tiene dos fases. La primera fase es certificar la deficiencia de hormonas tiroideas (diagnóstico sintromico). Luego debe buscarse la causa de la deficiencia de hormonas tiroideas (diagnóstico nosológico). El diagnóstico del hipotiroidismo comienza con la historia clínica y

examen físico; si existe la suficiente sospecha clínica deben realizarse valoraciones séricas de TSH y T4. (12) (figura N. 4)

Figura N. 4. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo



Fuente: www.endotext.com/thyroidmanager.com

Diagnóstico Sindrómico del Hipotiroidismo

Para el diagnóstico clínico del hipotiroidismo se han creado escalas y tests que ayudan a dar un diagnóstico certero, uno de ellos es el test de Billewicz, diseñado con el fin de dar un puntaje a 17 signos y síntomas clínicos del hipotiroidismo. El aplicar este test a los pacientes con sospecha clínica de hipotiroidismo incrementa la probabilidad de un diagnóstico certero del 15 al 19%. Existen otros tipos de test, uno de ellos evalúa la presencia de 12 signos y síntomas; el tener un puntaje mayor a 6 puntos da un valor predictivo positivo del 96.9% y el valor predictivo negativo con un puntaje de 2 puntos o menos es del 94.2%.

Debido a la naturaleza no específica y la diversidad de los signos y síntomas que se presentan en el hipotiroidismo, este puede ser un diagnóstico fácil en ciertos casos y muy complicado en otros. La edad y el consumo de tabaco están considerados factores que modifican la expresión clínica del hipotiroidismo. En la clínica del paciente anciano hipotiroideo se evidencia menor número de signos clínicos y ganancia de peso; menos parestesias y calambres. Los pacientes fumadores presentan manifestaciones clínicas más severas que los pacientes no fumadores. (12, 33, 34)

Análisis bioquímico del hipotiroidismo

El test diagnóstico ideal para el hipotiroidismo sería aquél que mida el efecto de la deficiencia de hormonas tiroideas en los órganos blanco. Hasta el momento la

valoración de niveles séricos de TSH es el mejor test para la detección del hipotiroidismo. (11, 12)

- *TSH normal*

Es el paciente eutiroides que no necesita más exámenes. La única excepción es el paciente con hipotiroidismo central que se puede descartar con una adecuada historia clínica y examen físico, donde se obtendrían suficientes datos para sospechar una enfermedad hipotalámica/hipofisaria. La deficiencia aislada de TSH es un hallazgo muy raro. (12)

- *TSH elevada, T4 disminuida*

Hipotiroidismo primario en la mayoría de los casos. En algunos casos una elevación de 5 a 15mU/L puede encontrarse en el hipotiroidismo central. (12)

- *TSH elevada, T4 normal*

Estos resultados indican hipotiroidismo subclínico y en algunos casos enfermedad no tiroidea. (12)

- *TSH elevada, T4 elevada*

Esta peculiar combinación se puede encontrar en casos con resistencia a las hormonas tiroideas o tirotoxicosis causada por un adenoma productor de TSH. (12)

- *TSH disminuida, T4 disminuida*

Estos resultados son compatibles con el hipotiroidismo central, hipotiroidismo subsiguiente a terapia de tirotoxicosis o enfermedad no tiroidea. (12)

- *TSH disminuida, T4 elevada o normal*

Con estos resultados se puede excluir el diagnóstico de hipotiroidismo. Estos resultados son compatibles con el diagnóstico de tirotoxicosis, hipertiroidismo subclínico, o raramente enfermedad no tiroidea. (12)

Diagnóstico nosológico

La historia clínica y el examen físico usualmente proveen las claves para la causa del hipotiroidismo. Signos y síntomas de hipopituitarismo o efectos de masa en la pituitaria sugieren la presencia de hipotiroidismo de origen central. Al examen físico se puede encontrar bocio pero en la mayoría de los pacientes hipotiroideos la glándula tiroides no es palpable. El hipotiroidismo bocioso con su característica consistencia “cauchosa” se encuentra principalmente en la enfermedad de Hashimoto, en la tiroiditis posparto y subaguda, en los casos de deficiencia de yodo, en casos de exceso de yodo (bocio pequeño y firme) y en los casos de hipotiroidismo inducido por drogas. Para el diagnóstico de la tiroiditis autoinmune el test más valioso es la determinación de anticuerpos TPO. (11, 12, 19)

Ciertas claves para poder determinar la reversibilidad del hipotiroidismo se encuentran en la historia clínica. (Hace cuánto fue su último parto?, ha estado expuesto a excesos de yodo? Usa algún tipo de droga antitiroidea? Ha tenido cirugías tiroideas o ha recibido tratamiento con yodo radioactivo?). En los pacientes diagnosticados de hipotiroidismo autoinmune, la presencia de bocio y una buena captación tiroidea de yodo radioactivo son marcadores de reversibilidad del hipotiroidismo y pueden indicar al mismo tiempo un exceso de yodo.

La recuperación del hipotiroidismo es posible siempre y cuando se pueda eliminar su agente causal como en el hipotiroidismo secundario a drogas antitiroideas o exceso de yodo. En el caso de la tiroiditis subaguda la recuperación espontánea total es casi una regla en el curso natural de la enfermedad; común en la tiroiditis posparto y menos frecuente en los casos a los 6 meses post tiroidectomía o que hayan recibido yodo radioactivo para el tratamiento de tirotoxicosis y excepcional (5%) en la tiroiditis crónica autoinmune. (11, 12, 19)

1.7 Tratamiento del hipotiroidismo

La mayoría de los pacientes hipotiroideos necesitan terapia de reemplazo con T4 de por vida. En los casos de hipotiroidismo que tengan un alto grado de reversibilidad no se debe dar tratamiento a menos que la sintomatología sea

muy severa. El objetivo principal del tratamiento es la recuperación del estado eutiroides en todos los tejidos. La desaparición gradual de los signos y síntomas ocurre semanas a meses luego de iniciado el tratamiento. El tratamiento del hipotiroidismo es gratificante ya que los signos y síntomas suelen ser completamente reversibles; Los signos y síntomas relacionados con la piel, uñas, pelo y sistema nervioso se resuelven más lentamente. (11, 12)

Reemplazo con tiroxina

La T4 es recetada como levotiroxina sódica en diferentes presentaciones. Las sales sódicas que contiene incrementan la absorción gastrointestinal de la levotiroxina. La absorción gastrointestinal es mayor en periodos de ayuno (80%) que con alimentos (60%). Alrededor del 25% de la T4 exógena es convertida en T3 y provee el 80% del nivel circulante de T3. La vida media de la T4 sérica es de ~7 días, lo cual permite una dosis diaria de levotiroxina y la omisión ocasional de una tableta tiene pequeña o ninguna relevancia clínica. (11, 12, 35)

La dosis inicial de levotiroxina en cada paciente dependerá de la severidad y duración del estado hipotiroideo, la edad del paciente y la coexistencia de enfermedad cardíaca. En el caso de hipotiroidismo leve, de corta duración, en un paciente joven y sin patología cardíaca puede optarse por una dosis promedio de inicio de 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (con variaciones individuales). En casos de hipotiroidismo severo, de larga duración, en un paciente anciano y que presente enfermedad cardíaca isquémica, es prudente iniciar con dosis de 25 a 50 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Bajo estas circunstancias iniciar con dosis altas de levotiroxina puede no ser bien tolerado por el paciente. El paciente puede presentar agitación, palpitaciones, y empeoramiento o aparición de angina debido a la mayor necesidad de oxígeno. La dosis inicial de cada paciente debe ser individualizada hasta llegar a la dosis total necesaria de reemplazo. En pacientes de alto riesgo la dosis de levotiroxina puede incrementarse 25 a 50 μg cada cuatro semanas y llevará de 3 a 6 meses hasta alcanzar el estado eutiroides. La producción diaria normal de tiroxina es de 100 μg , por lo tanto la dosis media de levotiroxina debe ser de $\sim 125 \mu\text{g}/\text{día}$. La dosis final requerida es una función del peso y el valor inicial de TSH, pero no es siempre predecible, la dosis debe basarse en los niveles de TSH y T4. La medición de niveles séricos de TSH y T4 debe realizarse en un mínimo de 4 a 6 semanas después del último cambio de dosificación.

Algunos pacientes refieren sentirse mejor al recibir una dosis de levotiroxina levemente mayor a la requerida lo cual puede ser aceptado siempre y cuando los niveles de T3 permanezcan dentro de parámetros de la normalidad y los niveles de TSH no sean menores a 0.2mU/L. Valores de TSH menores a 0.1mU/L pueden llevar a presentar fibrilación auricular y pérdida ósea especialmente en las pacientes posmenopáusicas. El tratamiento con levotiroxina por largo tiempo a dosis TSH supresivas afecta la función cardíaca e incrementan el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica en los pacientes menores de 65 años. (35)

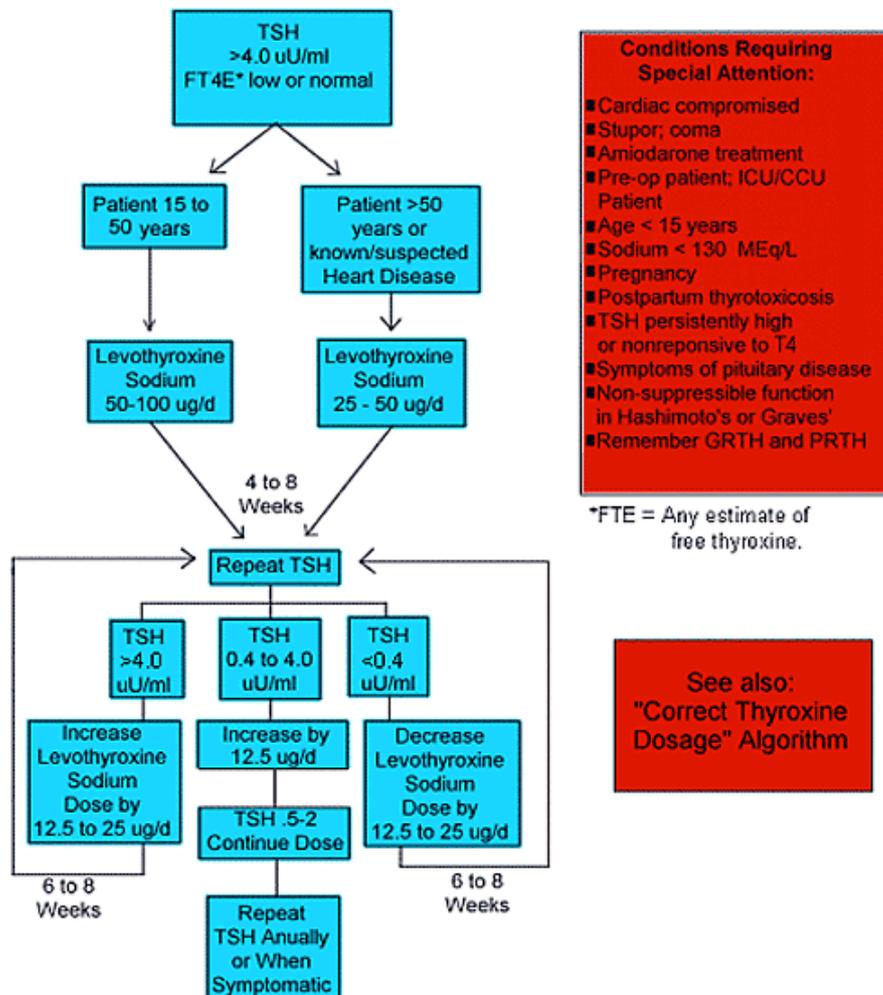
El tratamiento por largo tiempo con levotiroxina parece no presentar complicaciones siempre y cuando sea bien monitorizado; la morbilidad y mortalidad son iguales a la población general.

En el hipotiroidismo secundario a tiroidectomía así como en los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo post tratamiento con yodo radioactivo, la dosis de levotiroxina necesaria puede ir incrementándose con el tiempo debido a la desaparición de anticuerpos del receptor estimulante de TSH.

Una vez alcanzada la dosis necesaria de levotiroxina para el eutiroidismo se debe monitorizar el estado tiroideo del paciente una vez al año. (35, 36) (Figura N. 5)

Figura N. 5 Algoritmo del manejo del hipotiroidismo primario

Managing Primary Hypothyroidism



Fuente: www.endotext.com/thyroidmanager.com

Situaciones que necesitan mayor requerimiento de levotiroxina

- Malabsorción intestinal, síndrome de intestino corto debido a que la T4 se absorbe principalmente en el intestino delgado.

- Dieta alta en fibra. La T4 es absorbida de forma no específica por la fibra alimentaria disminuyendo su biodisponibilidad y necesitándose una mayor dosis de levotiroxina.
- Interferencia con la circulación enterohepática de hormonas tiroideas causada por agentes secuestradores de ácidos biliares produce incrementos en los niveles de TSH en los pacientes que reciben tratamiento con levotiroxina, en la población normal no se da este hallazgo.
- Drogas como el sucralfato, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso, raloxifeno disminuyen la absorción de T4 y los niveles de TSH se incrementan en cierto número de pacientes tratados con levotiroxina. El efecto de estos medicamentos puede evitarse en gran parte al tomar la dosis diaria de levotiroxina con cierto número de horas de diferencia con la otra droga.
- Un incremento de peso considerable, terapia hormonal con estrógenos y el embarazo son situaciones que incrementan los requerimientos de T4 debido al incremento en las concentraciones séricas de la globulina de unión-T4. En el 75% de las pacientes que reciben terapia de reemplazo con levotiroxina antes del embarazo, los niveles séricos de TSH se elevan alrededor de la cuarta semana de gestación; para lograr la normalización en las concentraciones de TSH se requiere un incremento en la dosis de levotiroxina de ~50µg/día. Durante el embarazo es prudente anticipar estas alteraciones y realizar controles periódicos cada 3 meses para

valorar la función tiroidea y adecuar la dosis necesaria; generalmente, después del parto se puede regresar a la dosis de levotiroxina utilizada antes del embarazo.

- Ciertas drogas antiepilépticas y antituberculosas incrementan el clearance de T4 al estimular las oxigenasas de función múltiple responsables de la oxidación hepática de la droga.
- Las concentraciones séricas de TSH se incrementan en los pacientes hipotiroideos tratados con levotiroxina cuando se les administra amiodarona posiblemente debido a la inhibición en la conversión de T4 a T3.

Si el paciente sigue presentando concentraciones elevadas de TSH a pesar de un aparente adecuado tratamiento con levotiroxina se debe pensar que el paciente no está tomando adecuadamente la dosis prescrita. En casos de difícil apego al tratamiento por parte del paciente puede pensarse en una sola administración semanal de ~1000µg de levotiroxina siendo efectiva y bien tolerada. (12)

Situaciones que necesitan menor requerimiento de levotiroxina

- Pérdida considerable de peso.
- Paciente anciano. Debido a la disminución en la producción y clearance metabólico de T4, los ancianos requieren un 25% menos dosis de levotiroxina.

- Pacientes hipotiroideos con insuficiencia renal requieren menor dosis de levotiroxina luego de recibir un trasplante renal. (12)

1.8 Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico es definido como la elevación en las concentraciones de TSH en la presencia de FT4 y T3 dentro de parámetros de normalidad. Es una condición con alta prevalencia en mujeres y ancianos. Las causas del hipotiroidismo subclínico pueden ser endógenas (tiroiditis crónica autoinmune, tiroiditis subaguda o tiroiditis posparto) o exógenas (terapia con yodo radioactivo, tiroidectomía, drogas antitiroideas). (16, 38)

El curso natural del hipotiroidismo subclínico secundario a una tiroiditis autoinmune es bien conocido. El retorno espontáneo a las concentraciones normales de TSH ocurre en el 5-6% de los pacientes. La progresión al hipotiroidismo es del 5% anual especialmente si se encuentran anticuerpos tiroideos. (16, 38)

Manifestaciones sistémicas del hipotiroidismo subclínico

El término de hipotiroidismo subclínico” sugiere la ausencia de síntomas o signos clínicos, pero la experiencia clínica dice lo contrario. Pueden encontrarse manifestaciones no específicas como fatiga, ganancia de peso, depresión, y leves alteraciones cognitivas (falta de concentración, mala memoria). Las

pruebas que evalúan la función de los tejidos periféricos frecuentemente indican cierto grado de deficiencia de hormonas tiroideas; por ejemplo, prolongación en el tiempo de relajación del reflejo en el tendón de Aquiles, prolongación en los tiempos de intervalos sistólicos, disminución de la contractibilidad cardiaca, alteraciones en el metabolismo de energía muscular e incremento en los niveles del colesterol LDL. (11, 33, 38)

Tratamiento del hipotiroidismo subclínico

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico no está bien determinado. Ciertos estudios indican mejoría en la sintomatología de alrededor de un tercio de los pacientes tratados con levotiroxina en comparación con los pacientes del grupo control; otros estudios demuestran que no hay beneficio alguno al dar tratamiento con levotiroxina. Un panel de expertos no encontró evidencia suficiente para estandarizar el tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Sin embargo Cooper propuso un práctico algoritmo en el cual recomienda el tratamiento con tiroxina cuando las concentraciones de TSH sean de 10mU/L o mayores, existan anticuerpos TPO, o ambas. Si los niveles de TSH son menores a 10mU/L y no se encuentra evidencia de anticuerpos TPO, el tratamiento con tiroxina dependerá de la sintomatología, la presencia de bocio, elevación en los niveles de colesterol total o colesterol LDL, embarazo o disfunciones ovulatorias con infertilidad. (12, 38)

1.9 Screening de hipotiroidismo

Debido a la alta prevalencia de alteraciones de la función tiroidea en la población adulta, es cuestionable la justificación de un programa de screening simple y barato “test de sensibilidad de TSH” que ayuda a identificar el hipotiroidismo y la tirotoxicosis para lograr un adecuado tratamiento. Ciertos estudios concluyen que debido al costo-beneficio se debe realizar el screening con niveles de TSH y colesterol cada 5 años a la población adulta mayor a 35 años. En las mujeres embarazadas y mayores de 60 años es especialmente costo-efectivo realizar determinaciones de niveles de TSH cuando acuden a la consulta con sintomatología no específica. (38)

2. 1 INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori llamó la atención mundial en 1983 cuando dos investigadores australianos Warren y Marshall reportaron un organismo espiral en la biopsia de mucosa de un paciente con gastritis crónica y úlcera péptica. Llamado en un inicio como *Campilobacter pyloridis* ("curved rod") fue cambiado a *Helicobacter pylori* cuando su caracterización bioquímica y genética mostró que no pertenecía al género *Campylobacter*. A la comunidad de gastroenterólogos le fue difícil aceptar la hipótesis de que un organismo pueda ser el causante de la enfermedad úlcero péptica pero poco a poco surgió más evidencia que confirmaba que la gastritis por *H. pylori* es una de las infecciones bacterianas más comunes en el humano y causalmente ligada a la gastritis, enfermedad úlcero péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico de células B. (39, 40, 41)

El *Helicobacter pylori* es un organismo espiral gram negativo de lento crecimiento, microaerófilico, de gran motilidad cuya característica bioquímica es la abundante producción de ureasa. Esta enzima es crucial para la colonización inicial y es un importante marcador indirecto de la presencia del organismo en el test de ureasa de la biopsia, en el test de aliento de urea y al mismo tiempo es un antígeno para la detección serológica de *H. pylori*. El *H. pylori* es trófico para

el epitelio gástrico (estómago y áreas de metaplasia gástrica fuera del estómago) y crea una gran respuesta inflamatoria e inmune que dura de por vida a no ser que la infección sea erradicada. (39, 40, 41)

2.1.1 Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*

Prevalencia en individuos sanos

La prevalencia del *H. pylori* en los individuos sanos depende de la edad y de su país de origen. La infección es adquirida típicamente en la infancia. En los países en desarrollo la mayoría de los niños están infectados a los 10 años (~90%) mientras que en los países desarrollados existe un claro incremento en la prevalencia relacionado con la edad y variación con los diferentes grupos étnicos de similar estado socioeconómico. En el Ecuador hay estudios que reportan una prevalencia del 63% en niños menores de 15 años. Los componentes genéticos y ambientales contribuyen en estas diferencias. (39, 40, 41)

Factores ambientales

La adquisición del *H. pylori* ocurre durante la infancia; únicamente el 0.3 al 0.5% de adultos se infecta por año. El principal factor de riesgo es el estado socioeconómico de la familia durante la infancia. En las familias y países donde el estado socioeconómico y sanitario ha incrementado, la prevalencia en las generaciones jóvenes ha disminuido. (39, 40, 41, 42)

Factores genéticos

La susceptibilidad genética a la infección ha sido confirmada en estudios que demuestran que los gemelos monozigóticos criados juntos o separados tienen una mayor tasa de concordancia de infección al compararse con gemelos dizigóticos. Este estudio confirma información antigua del efecto genético de la enfermedad úlcero péptica relacionado con la infección por *H. pylori*. (39, 40, 41, 43)

Transmisión de la infección

Con el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha podido identificar al *H. pylori* en el agua y existe gran evidencia epidemiológica de transmisión por el agua especialmente en Colombia y Perú.

Hasta el momento no se ha podido demostrar otros reservorios como insectos, mascotas o animales de granja. La única excepción es una colonia de gatos domésticos que son reservorio del *H. pylori*; esta evidencia todavía está en estudio para probar que exista relación en tener gatos domésticos y estar infectado con *H. pylori*. Ciertos estudios realizados en guarderías y familias con niños demuestran la transmisión vía persona-persona aunque esta vía sigue siendo incierta y puede argumentarse a favor y en contra de esta teoría. Otras teorías son la transmisión fecal-oral, oral-oral y gastro-oral pero hasta el momento ninguna ha sido aceptada o rechazada y se necesita mayor

investigación para poder dilucidar la epidemiología del *H. pylori*. Al parecer, cualquier método por el cual el *H. pylori* logre acceso al estómago puede servir como potencial vía de transmisión. (39, 40, 41, 44)

Infección aguda

El efecto inicial de la infección puede ser un incremento transitorio en la secreción basal de ácido seguido de un período prolongado de disminución en la producción de ácido, lo cual se correlacionaría con el grado de inflamación en el cuerpo gástrico. Varios estudios sugieren que los casos de gastritis aguda (dolor epigástrico moderado, náusea y/o vómito) con hipoclorhidria estuvieron relacionados con una infección aguda por *H. pylori*. (39, 40)

Factores de virulencia

Los factores de virulencia del *H. pylori* pueden dividirse en factores de colonización y factores responsables del daño tisular.

- Promotores de colonización
 - Motilidad
 - Ureasa
 - Inducción de hipoclorhidria
 - Adherencia

- ATPasa tipo P (45)

- Inductores de daño tisular
 - Lipopolisacárido (LPS)
 - Reclutamiento leucocitario y factores activadores
 - Proteínas CagA y VacA (45)

Factores de colonización

Los factores de colonización son los atributos de un organismo que le permiten establecer su presencia y persistir a pesar de los intentos del cuerpo de deshacerse de la infección. Estos factores le permiten al *H. pylori* habitar un ambiente ácido inhospitalario para cualquier organismo entérico. (39, 45)

Motilidad

La combinación de su forma espiral monopolar y su flagelo le permiten al *H. pylori* moverse con rapidez desde el lumen del estómago, donde el pH es bajo, hacia la mucosa en un área donde el pH es casi neutral y permite su óptimo crecimiento. (45)

Ureasa

La producción de ureasa por parte del *H. pylori* es la más potente comparada con otras especies bacterianas. Este nickel contenedor de hexámeros es esencial para la colonización debido a la neutralización local de ácido por el

amonio generado en la conversión de urea a ureasa. Aunque existen estudios que refieren la necesidad de ureasa para la sobrevivencia del organismo, otros refutan esta hipótesis. Finalmente está claro que la ureasa no es esencial para la adherencia. No hay diferencia en la adhesión al epitelio gástrico al comparar las especies ureasa-positivo y ureasa-negativo. (46)

Inducción de hipoclorhidria

Durante los estadíos iniciales de la infección es crucial que el *H. pylori* logre evadir los efectos del ácido gástrico siendo fortuito que durante la infección aguda exista un período transitorio de hipoclorhidria y se desconoce los mecanismos exactos por los que logra este efecto el *H. Pylori*.; posibles mediadores son las proteínas inhibidoras de ácido, lipopolisacárido (LPS) o citoquinas de la mucosa. El mecanismo por el cual disminuye el período de hipoclorhidria semanas después del inicio de la infección también es desconocido. Irónicamente, la falla en la secreción de ácido de regresar a niveles normales puede llegar a ser dañino para el organismo. El *H. pylori* es sensible a niveles bajos de pH pero ha desarrollado útiles mecanismos de sobrevivencia; el *H. pylori* también es sensible a niveles altos de pH y sus mecanismos de sobrevivencia no son tan efectivos como en niveles bajos de pH. (47)

Adherencia

La habilidad del *H. pylori* de unirse específicamente al epitelio gástrico se denomina “tropismo tisular”; mecanismo de protección durante la secreción de moco y motilidad gástrica. La adherencia del organismo es importante en el reclutamiento de toxinas y leucocitos en el epitelio del huésped. La fuerte unión de la adhesión fibrilar en el *H. pylori* al receptor de carbohidratos en las células de la mucosa produce la formación de una “lesión de adhesión” llamada “pedestal de adherencia” que lleva a la polimerización de actina y destrucción de células epiteliales. Por lo tanto, alteraciones en el mecanismo de adherencia no tienen efecto en la respuesta inflamatoria pero si en el daño a las células epiteliales. (39, 48)

ATPasa tipo P

Está demostrado que el *H. pylori* posee una ATPasa tipo P que cataliza el intercambio de NH_4^+/H^+ que previene la excesiva alcalinización del organismo por el amonio generado de la hidrólisis de la urea. El rol de esta enzima es un potencial factor de virulencia. (39,49)

Factores que inducen daño tisular

Lipopolisacárido (LPS)

El LPS es una familia de glicolípidos que se encuentra en la envoltura celular de las bacterias gram-negativas, incluyendo el *H. pylori*. A través del lípido A

estimula la liberación de citoquinas, posee propiedades endotóxicas; promueve la pérdida de la integridad de la mucosa, inhibición de la síntesis de mucina y estimulación en la secreción de pepsinógeno. (39)

Otros factores de reclutamiento leucocitario y activación

El *H. pylori* elabora proteínas solubles de superficie (proteína activadora de neutrófilos, expresada por el gen *napA* y las porinas activas inmunológicamente) con propiedades quimotácticas para reclutar monocitos y neutrófilos en la lámina propia y activar estas células inflamatorias. (50)

Proteínas CagA y VacA

Aproximadamente el 50% de las cadenas de *H. pylori* expresan la toxina madura de una sustancia que induce la formación de vacuolas en las células eucarióticas (VacA). El gen VacA tiene dos familias de alelos en su región media (m1, m2) y tres familias de alelos de la secuencia de señalización (s1a, s1b, s2). El 80% de las cadenas s1m1 y el 30% de las cadenas s1m2 son productoras de toxinas.

En los países desarrollados alrededor del 60% de *H. pylori* posee el gen *cagA* el cual produce la proteína citotóxica vacuolizante CagA. Se ha sugerido la relación entre CagA y úlcera duodenal, gastritis atrófica y adenocarcinoma. (51)

Infección crónica por *Helicobacter pylori*

Histología

La biopsia antral de pacientes crónicamente infectados demuestra daño focal de las células epiteliales e infiltrado inflamatorio en la lámina propia. El infiltrado cuya severidad se correlaciona con la intensidad de colonización de *H. pylori*, consiste de leucocitos, polimorfonucleares (PMN), eosinófilos, células mononucleares; y linfocitos B y T (foliculos linfóideos). El componente linfocítico de la respuesta inflamatoria se conoce como MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Biopsias del cuerpo gástrico demuestran inflamación pero típicamente menos severa que en el antro gástrico. En pacientes con úlcera duodenal la gastritis que presentan es severa en el antro pero ausente en el cuerpo gástrico. Al curar la infección por *H. pylori* inicialmente se observa una reducción de PMNs seguida de una resolución gradual de la infiltración celular inflamatoria crónica. (39, 40, 41)

Mediadores inflamatorios

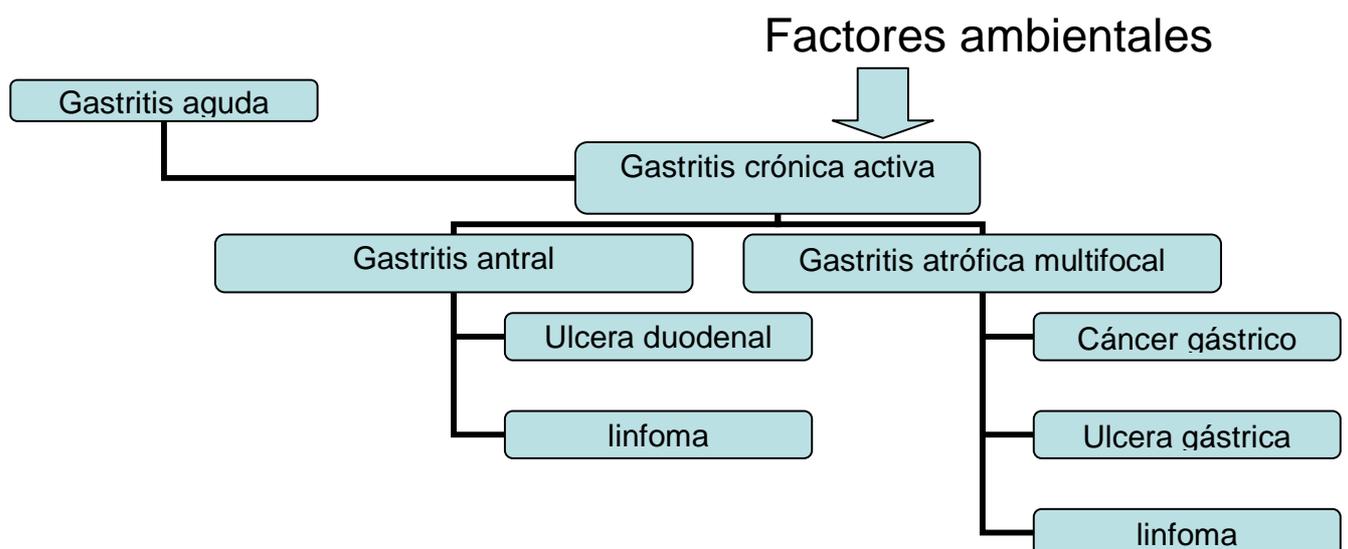
El *H. pylori* estimula la liberación de una variedad de mediadores inflamatorios ya sea por productos bacterianos (VacA, LPS, factor activador de neutrófilos, porinas) o como resultado de la interacción con las células gástricas epiteliales. En respuesta se da la inducción de interleukina 1 (IL-1), IL-8 y factor de necrosis tumoral α que reclutan y activan neutrófilos. Al darse la adhesión de neutrófilos sobrevienen cambios en la permeabilidad de la microvasculatura y degranulación de mastocitos. La mezcla de citoquinas tiene un papel importante

en la regulación (baja) de somatostatina produciendo mayor liberación de gastrina. (51, 52)

Historia natural de la infección crónica por *Helicobacter pylori*

La mayoría de los pacientes infectados crónicamente por *H. pylori* permanecen asintomáticos por toda su vida. (Figura N. 6) Uno de cada seis desarrolla enfermedad úlcero péptica y con menor frecuencia gastritis atrófica, adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico.

Figura N. 6. Historia natural de la infección por *H. pylori* en humanos



Fuente: Sleisenger, Ford. Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis and management. 6ta Edición, 1998.

Elaboración: Dávalos, Ma. Caridad

2.2 Gastritis crónica atrófica

En algunos individuos la gastritis superficial causada por el *H. pylori* progresa con el tiempo a gastritis atrófica (1-3% en pacientes sanos) sin conocerse su causa, posiblemente multifactorial. Esta progresión puede llevar a tres patrones de gastritis atrófica:

- Predominancia en el cuerpo gástrico (tipo A) (31%). Puede estar asociada con anemia perniciosa siendo un marcador de la forma más severa o estadio terminal de la gastritis atrófica tipo A. Los pacientes afectados tienen anticuerpos contra la bomba de protones, pepsinógeno y factor intrínseco que aparecen una vez iniciado el proceso atrófico ya que debido al daño celular las células inmunocompetentes no reconocen como propias a las estructuras intracelulares de la mucosa y las destruyen. En estos pacientes la pérdida de función secretora comienza con el ácido, seguido del pepsinógeno y finalmente el factor intrínseco. En un estudio realizado a los parientes en primer grado de pacientes que tienen anemia perniciosa se encontró una alta prevalencia de gastritis atrófica, anticuerpos para células parietales y anticuerpos para *H. pylori*. Por lo tanto, el desarrollo de anemia perniciosa puede ser el acontecimiento final de una serie de eventos; uno de ellos puede ser que los pacientes con gastritis por *H. pylori* desarrollen un cuadro de gastritis atrófica severa asociada con autoinmunidad y el desarrollo de anemia perniciosa. En la anemia perniciosa relacionada con *H. pylori* se encontrará evidencia en el antro de infección actual o pasada,

mientras que en la anemia perniciosa pura la mucosa antral será normal.
(12,15)

- Predominancia en el antro gástrico (tipo B) (45%)
- En cuerpo y antro (tipo AB) (24%)

En el tipo A y en el tipo AB al incrementar la atrofia disminuye la presencia de *H. pylori* debido a la hipoclorhidria.

En un estudio se encontró que los anticuerpos para *H. pylori* tienen reacción cruzada con los auto antígenos gástricos. Al curar la infección se cura la gastritis sugiriendo que los autoanticuerpos tienen papel importante en la atrofia. (39, 40, 41, 53)

2.3 Adenocarcinoma gástrico

Es bien conocido que la gastritis y el adenocarcinoma gástrico están relacionados. Se ha postulado que la secuencia de eventos histológicos en la mucosa sean los siguientes: gastritis crónica superficial → gastritis atrófica → metaplasia intestinal → displasia → adenocarcinoma.

Al momento es mundialmente aceptado que el *H. pylori* es el causante de la gastritis crónica superficial que puede llevar a la gastritis atrófica por lo tanto su relación con el desarrollo de adenocarcinoma en el cuerpo y antro gástrico pero

no en el cardias. Otros factores como la localización geográfica tienen un papel importante en el desarrollo de adenocarcinoma gástrico. (54)

Secreción gástrica

Gastrina

Los niveles de gastrina en ayuno en los pacientes con *H. pylori* son 35-45% mayores a los niveles de los pacientes que no están infectados debido a la supresión en la liberación de gastrina a niveles bajos de pH quizás a través de la menor liberación de somatostatina. (55)

Secreción de ácido

En niveles de pH de 5.0 a 7.0 la respuesta de secreción de ácido a la comida, no varía entre pacientes sanos y pacientes infectados por *H. pylori* pero si los niveles de pH descienden (2.5) los pacientes infectados tienen una mayor secreción de ácido comparado con los pacientes sanos; este hallazgo refleja la falla en la inhibición fisiológica de ácido a niveles bajos de pH en los pacientes que están infectados por *H. pylori*. Los pacientes infectados con *H. pylori* llegan a producir hasta el 90% de su producción máxima de ácido (MAO) mientras que los pacientes sanos alcanzan el 30%. Una vez tratada la infección por *H. pylori* la MAO y la secreción de ácido estimulada por el péptido liberador de gastrina (GRP) vuelven a la normalidad (30%). Un estudio escandinavo reporta que la producción basal de ácido (BAO), el pico máximo de ácido (PAO) y la secreción

de pepsina están inversamente correlacionados a la severidad de la inflamación. Los pacientes infectados con *H. pylori* que tienen úlcera duodenal tienen valores de PAO, BAO y GRP significativamente elevados. (55)

Pepsinógeno sérico

En la gastritis superficial los niveles séricos de pepsinógeno I y II (PGI y PGII) se elevan. Ya que el PGII se produce en las células de la mucosa de todo el estómago, no solo en las glándulas oxínticas, la PGII se eleva proporcionalmente más que la PGI es por esto que al progresar la atrofia los niveles de PGII no disminuyen como los de PGI. (56)

Expresión fenotípica de la gastritis y de la secreción de ácido

Existe una correlación inversa entre la severidad de la gastritis por *H. pylori* en el cuerpo gástrico y el nivel de secreción de ácido. Por lo tanto, los pacientes con úlcera duodenal tienen el más leve grado de gastritis y la mayor producción de ácido, mientras que los pacientes con gastritis atrófica tienen la menor producción de ácido. Los pacientes asintomáticos con gastritis crónica superficial tienen niveles intermedios de producción de ácido pero persiste la correlación inversa con la severidad de la gastritis. Existen dos posibles explicaciones para esta asociación: primero, el grado de inflamación puede dictar el nivel de secreción de ácido como en la gastritis atrófica avanzada en donde las células

parietales están atrofiadas. La segunda posibilidad es que el nivel de secreción de ácido determine la severidad de la gastritis; los pacientes con úlcera duodenal tienen una gran secreción de ácido y casi nunca desarrollan gastritis atrófica. (39, 40, 55, 56)

2.4 Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

Las pruebas diagnósticas pueden dividirse en las que requieren y en las que no requieren muestras de mucosa gástrica. El cultivo es la técnica con biopsia de mucosa menos sensible ya que se requiere un laboratorio experimentado en aislar el *H. pylori* pero es requerido cuando se necesita información de susceptibilidad antimicrobial. (39, 40, 41, 57)

La biopsia de mucosa y la examinación histológica para la presencia de *H. pylori* y/o gastritis es considerada la prueba "Gold Standard" en el diagnóstico del *H. pylori*. Se requieren tres muestras de biopsia (curvatura menor, curvatura mayor antral, curvatura mayor del cuerpo gástrico) de adecuada cantidad y preparación. La coloración de hematoxilina-eosina es excelente para la determinación histológica de gastritis crónica o gastritis crónica activa y demostrar la cantidad de *H. pylori* presente. La coloración de Genta combina la coloración de hematoxilina-eosina con la coloración de Steiner y la coloración de "alcian blue" así muestra la morfología de la mucosa; es equivalente a la coloración de Warthin-Starry (mejor sensibilidad y especificidad) en detectar al *H. pylori* especialmente cuando existe baja densidad de bacterias, biopsias

pequeñas, abundante moco en la superficie gástrica o extensa metaplasia intestinal.

En la biopsia de la mucosa también se puede comprobar la presencia de ureasa con un test rápido de ureasa (especificidad y sensibilidad mayor al 90%) o el test de membrana, PyloriTek. El uso de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones puede hacer que el test rápido de ureasa de resultados falsos negativos.

Los test que no requieren de biopsia incluyen las pruebas serológicas y el test de aliento de urea. En la infección crónica por *H. pylori* se encuentran anticuerpos circulantes IgG que pueden ser cuantificados con el test de ELISA. Las determinaciones de IgA o IgM no son muy confiables. Las pruebas serológicas son igual de sensibles y específicas que los métodos utilizados en las biopsias. Aunque es posible detectar anticuerpos del *H. pylori* en saliva, trasudado gingival y orina, hasta el momento no existen tests validados al respecto. Las pruebas serológicas son útiles para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* pero no lo son para confirmar la cura luego del tratamiento antimicrobial.

Otra forma no invasiva de detectar el *H. pylori* es la prueba de aliento de urea. En este test se ingiere urea marcada con C¹³ o C¹⁴, si la ureasa está presente en el estómago como consecuencia de la infección por *H. pylori*, el dióxido de

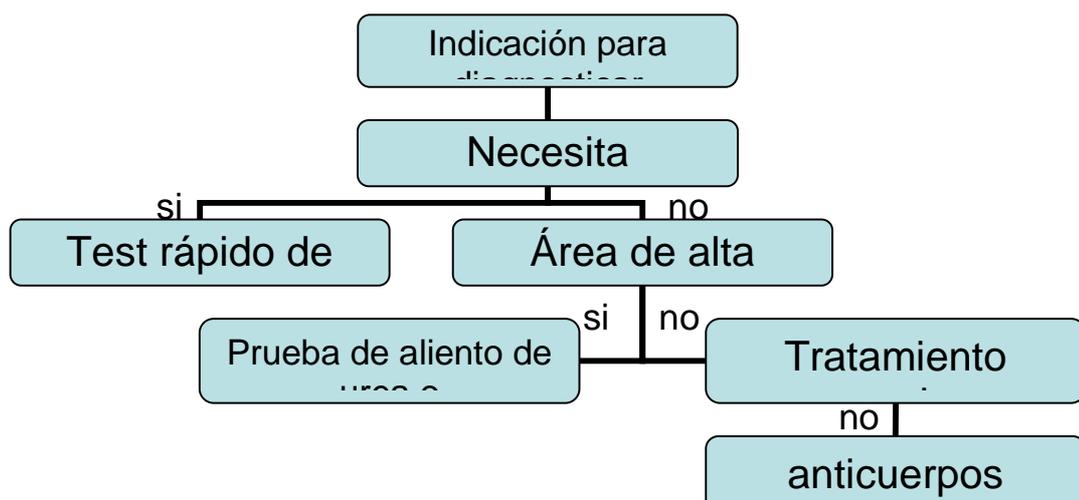
carbono marcado será separado y absorbido en la circulación donde se puede determinar su presencia al analizar el aire espirado. Los resultados son bastante acertados aunque al existir un pequeño número de organismos, la producción de ureasa puede no ser suficiente para ser detectada por el test de aliento de urea (dando falsos negativos). (39, 40, 41, 57)

Estrategia terapéutica

La selección del test apropiado en cada paciente depende de la situación clínica. En los pacientes en quienes la endoscopia está clínicamente indicada para diagnosticar o tratar una úlcera péptica, es razonable al mismo tiempo tomar biopsias de la mucosa para realizar el test rápido de urea y el análisis histológico de las muestras.

En los pacientes en quienes no está indicada por razones clínicas la realización de una endoscopia, no debe realizarse únicamente como método diagnóstico de la infección por *H. pylori*. En ese caso las pruebas serológicas son el screening inicial de elección, son rápidas, baratas y confiables. (Figura N. 7)

Figura N. 7 Algoritmo diagnóstico para la infección por *H. pylori*



Fuente: Sleisenger, Ford. Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis and management. 6ta Edición, 1998.

Elaboración: Dávalos, Ma. Caridad

2.5 Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Curar la infección por *H. pylori* no es fácil y requiere la combinación de uno o dos antibióticos más uno o dos agentes no antibióticos, la monoterapia no es efectiva. Un porcentaje de cura del 80% es considerado aceptable, al momento es alcanzable más del 90% especialmente si el organismo es susceptible a los antibióticos administrados. El cumplimiento del tratamiento es fundamental para la cura de la infección por lo tanto se debe designar un régimen que minimice los efectos adversos de la medicación.

Está claro que no detectar la presencia del *H. pylori* inmediatamente después del tratamiento antimicrobial no es sinónimo de cura ya que puede deberse a un período de supresión del organismo. Puede definirse como cura de la infección cuando se encuentra ausencia del organismo mínimo cuatro semanas después de terminado el tratamiento antimicrobial. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede suprimir la infección por lo tanto se debe suspender una semana antes de la evaluación de la efectividad del tratamiento antimicrobial. (39, 40, 41, 58, 59)

Antibióticos utilizados para la erradicación de la infección por H.

Pylori

Amoxicilina

En los estudios *in vitro* el *H. pylori* es muy sensible a este antibiótico pero *in vivo* como monoterapia tiene muy poco efecto posiblemente debido a la inactividad del antibiótico en un pH ácido; se obtienen mejores resultados si se administra agentes antisecretores con los regímenes que contienen amoxicilina. La resistencia a la amoxicilina es rara y sus principales efectos adversos son rash, candidiasis y diarrea. (39, 40, 41, 58, 59)

Tetraciclina

La tetraciclina es efectiva contra el *H. pylori* en los estudios realizados *in vitro*, es activa a niveles bajos de pH y hasta el momento no se ha reportado resistencia. Es muy útil como parte de la terapia triple con bismuto y metronidazol pero está contraindicada en niños ya que mancha los dientes. (39, 40, 41, 58, 59)

Metronidazol

El *H. pylori* es altamente sensible al metronidazol y su actividad es independiente del nivel de pH. Como monoterapia es inefectivo ante las cepas que han mutado y han desarrollado resistencia. El desarrollo de resistencia es menor cuando se lo utiliza con bismuto u otro agente antimicrobial. Se debe tener en cuenta que la resistencia al metronidazol está aumentando a nivel

mundial; un estudio en los Estados Unidos reporta un 54% de resistencia. Los efectos adversos del metronidazol son el sabor metálico, diarrea y náusea especialmente a dosis mayores de 1gr/día. Algunos pacientes pueden sufrir el efecto Antabuze si se ingieren bebidas alcohólicas. (39, 40, 41, 58, 59)

Clarithromicina

Este macrólido tiene un espectro bacterial parecido al de la eritromicina pero es más estable en un ambiente ácido, mejor absorbido y más activo contra el *H. pylori*. Si se utiliza como monoterapia (2gr/día) se obtiene cura en alrededor del 50% de los pacientes pero puede desarrollarse resistencia. Efectos adversos como alteraciones del gusto pueden reportarse. (39, 40, 41, 58, 59)

Agentes adyuvantes usados en los regímenes para tratar la infección por H. pylori

Bismuto

Sus componentes son agentes antimicrobiales tópicos que actúan directamente sobre la pared celular de la bacteria para alterar su integridad y acumularse en los espacios periplásticos entre las membranas. Las concentraciones antibacterianas del bismuto se consiguen en la mucosa antral 2 horas después de su administración. El principal efecto adverso es el oscurecimiento de las heces. (39, 40, 41, 58, 59)

Inhibidores de la bomba de protones

In vitro el omeprazol inhibe el crecimiento del *H. pylori* a un pH de 7 solo en su forma activa sulfenamide, pero *in vivo* parece tener muy poco efecto. Este medicamento tiene una cubierta entérica para prevenir su disolución hasta alcanzar el intestino delgado (alcalino) donde es absorbido. Cuando se utiliza el omeprazol como única terapia *in vivo* se ha demostrado supresión del *H. pylori* y se ha probado que es especialmente útil en combinación con la terapia antimicrobial. Una de sus actividades principales está relacionada con incrementar el pH intragástrico lo cual incrementará la respuesta inmune local, reduce el “washout” de los medicamentos en la mucosa gástrica y mejora las concentraciones mínimas inhibitorias de los agentes antibacterianos sensibles al pH. La disminución en el volumen de jugo gástrico incrementa las concentraciones intragástricas de los agentes antibacteriales. (39, 40, 41, 58, 59)

Antagonistas de los receptores H₂

Estas drogas han sido utilizadas para promover la curación de las úlceras pépticas pero por si solos no tienen efecto contra el *H. pylori*. (39, 40, 41, 58, 59)

Citrato ranitidina bismuto (RBC)

Posee las características de la ranitidina (antisecretor) y del bismuto. *In vitro* es efectivo contra el *H. pylori*, pero en humanos no ha demostrado efecto en curar

la infección por *H. pylori*. RBC es útil al combinarse con antibióticos como la claritromicina y sus efectos adversos son mínimos. (39, 40, 41, 58, 59)

Regímenes terapéuticos utilizados para tratar la infección por H. Pylori

Los diferentes regímenes pueden clasificarse por el número de antibióticos y agentes adyuvantes que utilicen.

Terapia dual (un antibiótico + un agente adyuvante)

Inicialmente consistía de amoxicilina más omeprazol reportándose cura en el 80% de los pacientes y con dosis mayores de omeprazol un estudio reporta cura hasta en el 95% de los pacientes (falta confirmación). Resultados más consistentes se han conseguido con la administración de claritromicina (500mg TID) más omeprazol (40mg QD), luego de 14 días se reporta cura en el 75% de los casos. Otro régimen consiste de claritromicina (500mg TID) más RBC (400mg BID) reportándose cura en el 80% de los casos. Los dos regímenes están aprobados por la "Food and Drug Administration" (FDA) (39, 40, 41, 58, 59)

Terapia triple (dos antibióticos mas un agente adyuvante)

Al utilizar metronidazol (250mg TID), tetraciclina (500mg QID) y bismuto (2 tabletas QID) se consigue cura en el 85-90% de los casos, especialmente en los

organismos sensibles al metronidazol. Dependiendo de la dosis de metronidazol, alrededor del 30% de los pacientes reportan efectos como náusea, alteraciones en el gusto, diarrea e infecciones por *Candida*. (39, 40, 41, 58, 59)

Un régimen de 10 días con metronidazol, amoxicilina y ranitidina cura el 89% de los pacientes infectados con *H. pylori*. La claritromicina puede ser sustituida por amoxicilina obteniéndose resultados comparables. (39, 40, 41, 58, 59)

Terapia cuádruple (dos antibióticos más dos agentes adyuvantes)

Algunos estudios han agregado un agente antisecretor a la terapia triple por 14 días lográndose cura en el 84% de los pacientes; sustituir claritromicina por metronidazol produce similares efectos. Otro estudio reportó cura en el 95% de los pacientes al agregar omeprazol a la terapia triple con bismuto. (39, 40, 41, 58, 59)

Estrategia terapéutica para tratar la infección por Helicobacter pylori

Los regímenes más efectivos son aquellos que incluyen dos antibióticos más uno o dos agentes adyuvantes por 7 a 14 días. Aunque los regímenes de dos antibióticos más un inhibidor de la bomba de protones son más caros, son fáciles de tomar y producen pocos efectos adversos. La administración de

tratamiento para la erradicación del *H. pylori* tiene a su vez pros y contras que deben considerarse y notificarse al paciente. (Tabla N.2)

En los países desarrollados tras el tratamiento adecuado existe una tasa de reinfección del 5.2% mientras que en países subdesarrollados la tasa de reinfección es del 20 al 30%. (39, 40, 41, 58, 59)

Tabla Nº 2 Pros y contras del tratamiento para la infección por *H. pylori*

PROS	CONTRAS
Menor relapso de úlceras	Posible retraso en la curación de úlceras por AINES
Menores complicaciones por úlceras	Posible incremento del RGE y adenocarcinoma de esófago
Disminución del riesgo de cáncer	Posible mayor resistencia a antibióticos

Fuente: Sleisenger, Ford. Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis and management. 6ta Edición, 1998.

Elaboración: Dávalos, Ma. Caridad

II. Materiales y métodos

Se analizaron 352 muestras de pacientes entre los 3 y 96 años de edad, que acudieron a un laboratorio clínico privado en la ciudad de Quito, en el período comprendido entre enero del 2001 y agosto del 2006.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 3 años o mayores de 96 años.
- Pacientes que se realizaron valoraciones de TSH e IgG para *H. pylori* antes de enero del 2001 o después de agosto del 2006.
- Pacientes referidos con muestra de otro laboratorio clínico.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad entre 3 y 96 años.
- Pacientes que se realizaron valoraciones de TSH e IgG para *H. pylori* al mismo tiempo de una sola muestra en el periodo de enero del 2001 hasta agosto del 2006.

Cálculo de la muestra:

El número de muestra fue fijo ya que son todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión planteados.

A los pacientes se les realizó una sola toma de muestra sanguínea para las determinaciones de TSH y *H. Pylori* IgG.

El protocolo de extracción de muestra que maneja el laboratorio consta de los siguientes pasos:

- Toma de datos personales, historia clínica breve, medicación usual y nombre del médico tratante.

- Conocer adecuadamente el tipo de material necesario para la extracción puesto que de acuerdo a cada tipo de examen se utilizan diferentes tubos.
- Calentar el brazo del paciente con funda de agua caliente para lograra adecuada dilatación de venas.
- Colocación del torniquete (se sugiere que sea sobre la vestimenta).
- Colocación de guantes.
- Desinfectar área de pinchazo con alcohol.
- Realizar pinchazo ya sea con jeringuilla, vacutainer o aguja hipodérmica en dirección de la vena.
- Llenar los tubos necesarios para su respectivo análisis.
- Retirar el torniquete, retirar la aguja, presionar sitio de punción con torunda y colocar un curita.
- Rotular la muestra con el respectivo código de barras indicando al paciente el nombre y apellidos correctos en los mismos.
- Análisis de muestras en equipos automatizados.

TSH (Tirotropina-hormona estimuladora de la glándula tiroides HET))

La prueba es un test inmunológico in Vitro para la determinación cuantitativa de la tirotropina en suero y plasma humanos. Este inmunoensayo de electroquimiolumiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) “ECLIA” está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Roche Elecsys 1010/2010.

La determinación de HET sirve como test inicial en el diagnóstico tiroideo, pequeñas variaciones en la concentración en la fracción libre en las hormonas tiroideas implican importantes alteraciones del nivel de TSH, esto hace de la TSH un parámetro altamente sensible y específico para la interpretación de la función tiroidea, idóneo para la detección y o exclusión de alteraciones en el mecanismo de regulación central del hipotálamo, la hipófisis y la tiroides.

El test Elecsys TSH emplea anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra la HET humana. Los anticuerpos marcados con quelato de rutenio se basan en un montaje quimérico de componentes específicos de origen humano y de ratón, en el que se han eliminado bastamente las interferencias provocadas por los anticuerpos humanos antiratón (HAMA).

Se utiliza una técnica denominada Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos donde se realizan los siguientes procedimientos:

1. Primera incubación: 50µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-HET y un anticuerpo monoclonal específico anti-HET marcado con quelato de rutenio, forman un complejo sándwich.
2. Segunda incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

3. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micro partículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo Procell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.
4. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración realizada en el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva principal incluida en el código de barras del reactivo.

Los materiales utilizados para la medición de niveles séricos de TSH fueron los siguientes:

- Micro partículas cubiertas de estreptavidina
- Anticuerpo antiHET – biotina, anticuerpo monoclonal biotinilado anti HET (ratón); conservante.
- Anticuerpo anti HET- Ru (bpy) 2/3: anticuerpo monoclonal anti HET (ratón/humano), marcado con quelato de rutenio; conservante.

Para lograr una adecuada obtención, preparación y cálculo de la muestra se sigue el siguiente protocolo:

- Suero recogido en tubos Standard de muestra o tubos conteniendo gel de separación.

- Plasma con heparina (Litio, sodio o amonio), EDTA tripotásico, citrato sódico y fluoruro sódico/ oxalato potásico.
- Centrifugar las muestras que contengan precipitado antes de efectuar la prueba
- Analizador Elecsys 1010 /2010, calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra rotulada previamente con el código de barras a elección en $\mu\text{UI/mL}$ o mUI/L . (62)

Helicobacter Pylori IgG

IMMULITE /IMMULITE 1000 *H. Pylori* IgG, es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente, en fase sólida con 2 ciclos de incubación de 30 minutos de duración.

Para la recolección y análisis de muestra se requiere de 10 μl de la muestra del paciente prediluida (el recipiente de la muestra debe contener como mínimo 100 μl más que el volumen total requerido). Las muestras deben prediluirse a una proporción de 1 x 21 en el diluyente para muestras de *H. Pylori* IgG, la cual puede realizarse manualmente o automáticamente utilizando el IMMULITE 1000 windows. El código de barras permite la adecuada identificación de cada muestra al ser procesada por el IMMULITE 1000 y así realizar la determinación de IgG para *H. Pylori* a través del método de inmunométrico quimioluminiscente.

Un resultado mayor o igual a 0.9 U/ml se considera positivo e indica que se han detectado anticuerpo IgG para *H. Pylori* en la muestra. (63)

Ingreso de datos y análisis:

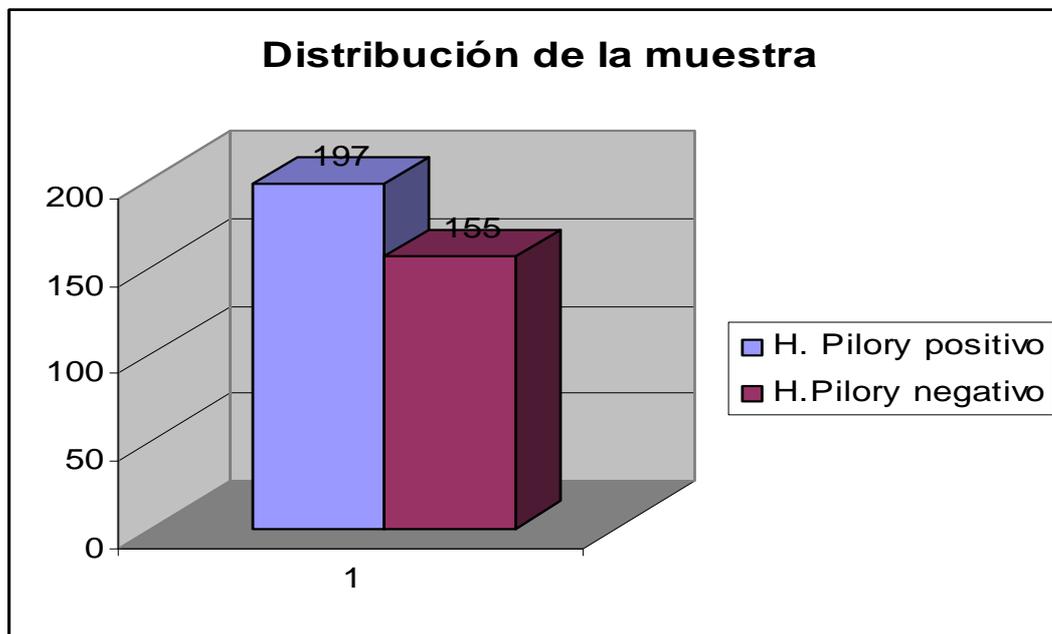
Se realizó una base de datos inicial en el programa Excel que indicaba la edad, el sexo y los resultados de TSH e IgG para *H. pylori* del paciente. Esto sirvió para la realización del análisis univariado de los resultados.

Para el análisis multivariado de los resultados se ingresó la base de datos en el sistema epi info donde se pudo obtener el intervalo de confianza, Chi Cuadrado, el valor p y la corrección de Yates.

III. Resultados

El análisis univariado de los resultados nos indica una muestra total de 352 pacientes, de los cuales 155 (44%) tuvieron valores negativos de IgG para *H. Pylori* (<0.9 U/ml) y 197 (56%) presentaron valores positivos para *H. Pylori*. (Gráfico 1)

Gráfico N. 1 Distribución de la muestra de acuerdo a positividad en valores de IgG para *H. pylori*

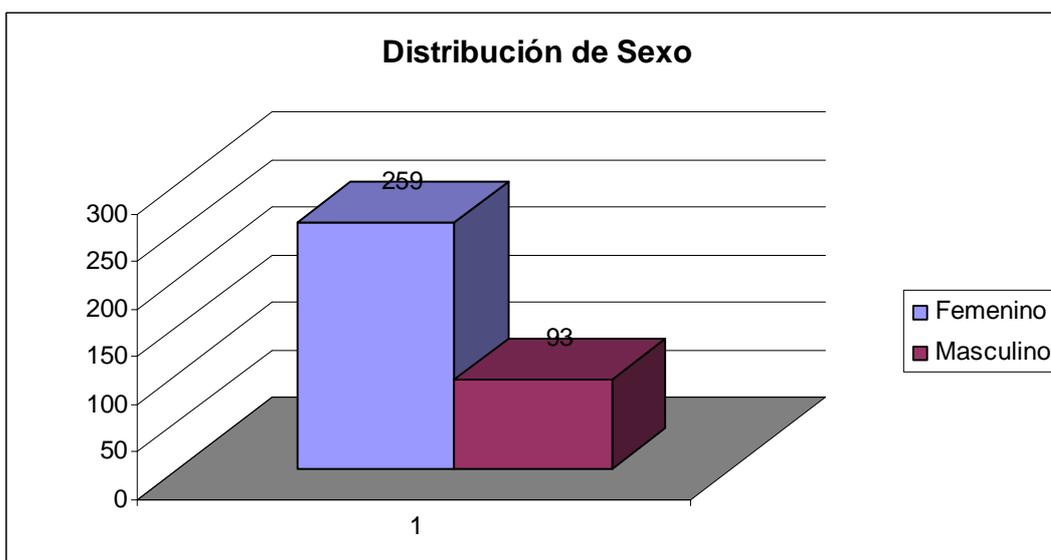


Fuente: resultados presente estudio

Elaboración: Dávalos, Ma. Caridad

En cuanto al género de los pacientes, se obtuvo un total de 259 personas de sexo femenino (73.6%), de las cuales 154 (59.6%) presentaron resultados positivos para *H. Pylori*. Del total de la muestra, 93 pacientes (26.4%) son de sexo masculino, de los cuales 43 (46,2%) presentaron valores positivos para IgG de *H. Pylori*. (Gráfico N. 2)

Gráfico N. 2 Distribución por género de la muestra total



Fuente: resultados presente estudio
Elaboración: Dávalos, Ma. Caridad

Al valorar los niveles de TSH, 108 pacientes presentaron valores fuera del rango de normalidad (30.7%), mientras que 244 muestras (69.3%) tuvieron valores de TSH dentro de rangos normales. A los pacientes que presentaron valores de TSH fuera de rangos de la normalidad, se los clasificó de acuerdo a 3 grados: (tabla N. 3)

- Leve o tipo I (3-19.9 mU/ml), 104 pacientes, (29.5%).
- Moderada o tipo II (20-39.9 mU/ml), 2 pacientes (0.6%)
- Grave o tipo III (>40 mU/ml), 2 pacientes (0.6%)

Tabla N.3 Frecuencia y porcentaje de muestras con valores positivos de TSH de acuerdo a niveles de leve (carencia tipo I), moderada (carencia tipo II) o grave (carencia tipo III)

TSH	Frecuencia	Porcentaje	
Normal	244	69,3%	
Leve (I)	104	29,5%	
Moderada(II)	2	0,6%	
Grave(III)	2	0,6%	
Total	352	100,0%	

Fuente: presente

resultados estudio

Elaboración: Dávalos, Ma. Caridad

De acuerdo a la relación de valores positivos de TSH con títulos positivos de IgG para *H. Pylori*, tenemos que 140 pacientes tuvieron TSH normal (71.1%); Leve o tipo I fueron 55 (27.9%); no hubo pacientes con elevación de TSH Moderada o tipo II y hubo 2 casos de Grave o tipo III (1%). (Tabla N.4)

Tabla N. 4 Relación Positividad para *H. Pylori* y Niveles TSH

TSH					
<i>H. Pylori</i>	Normal	Leve	Moderada	Grave	TOTAL
Si	140	55	0	2	197
%	71,1	27,9	0,0	1,0	100,0
%	57,4	52,9	0,0	100,0	56,0
No	104	49	2	0	155
%	67,1	31,6	1,3	0,0	100,0
%	42,6	47,1	100,0	0,0	44,0
TOTAL	244	104	2	2	352
%	69,3	29,5	0,6	0,6	100,0
%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fuente: resultados presente estudio

Elaboración: Dávalos, Ma. Caridad

El análisis multivariado ayuda a comprobar la hipótesis. La asociación entre anticuerpos para *H. Pylori* y TSH elevada obtuvo un OR de 1,23 con un intervalo de confianza del 95% que se encuentra entre un límite inferior de 0,78 y superior de 1,94 y un Chi Cuadrado de 0,82 con una $p=0,36$ y con la corrección de Yates de 0,42 con una $p=0,62$, lo que indica que no hay una asociación estadísticamente significativa entre estas variables, ya que el OR no es mayor de 2; su intervalo de confianza no excluye el 1 y no hay significancia estadística porque el Chi Cuadrado no es menor de 0,05. (Tabla N. 5)

Tabla N. 5 Tabla de contingencia entre IgG para *H. Pylori* y TSH

TSH			
<i>H. Pylori</i>	No	Si	TOTAL
Si	140	57	197
Row %	71,6	28,4	100,0
Col %	57,6	52,3	56,0
No	104	51	155
Row %	67,1	32,9	100,0
Col %	42,4	47,7	44,0
TOTAL	244	108	352
Row %	69,6	30,4	100,0
Col %	100,0	100,0	100,0

Fuente: resultados presente estudio

Elaboración: Dávalos, Ma. Caridad

IV. Discusión

A pesar de que la literatura examinada refiere relación estadísticamente significativa entre la positividad de anticuerpos para *H. pylori* y tiroiditis autoinmune, en el presente estudio no se pudo encontrar asociación

estadísticamente significativa entre valores positivos de IgG para *H. Pylori* y alteraciones en los niveles de TSH. Sin embargo queda abierta la posibilidad de profundizar en estudios similares que nos permita tener un panorama más claro para futuros estudios que puedan relacionar estas dos patologías.

Las razones por las cuales mi hipótesis no fue estadísticamente significativa podrían estar relacionadas con varios aspectos. Con el tamaño de muestra se llevó a cabo un estudio exploratorio, aunque justamente una de las limitaciones del estudio es con el tamaño de muestra con el que se contó se tenía solamente poder suficiente (80%) como para detectar un riesgo relativo de 3, magnitud que no es muy usual de observar en enfermedades crónicas. Uno de los factores puede ser el tipo de población que acudió al laboratorio ya que son pacientes de clase media-alta que cuentan con condiciones sanitarias “adecuadas” en comparación con las condiciones sanitarias de la población de clase media-baja, baja. El tamaño de muestra es adecuado para el presente estudio, pero sería de mayor utilidad una muestra de mayor tamaño en diferentes sectores de la ciudad o idealmente del país que representen una muestra de la población general.

Con este estudio podemos observar que el 56% de la población estudiada presentó valores de IgG positivos para *H. Pylori* dado que no existen estudios referentes a este tema, nos sirve de base para otros estudios, a la vez nos sugiere que la prevalencia de *H. Pylori* en nuestra ciudad es elevada y podemos traspolar a que en la ciudad de Quito existe una alta prevalencia de *H. Pylori*.

Otro dato fue la obtención de valores de TSH fuera de la normalidad dando un porcentaje elevado (30.4%). Los pacientes en este estudio tuvieron niveles hormonales de TSH que entraban en una carencia tipo I o Leve, lo que nos permite inferir que casi un 30% de personas en Quito pueden tener algún nivel de carencia de hormonas tiroideas que les podría llevar a tener un hipotiroidismo subclínico.

Únicamente con los resultados que demuestran el alto porcentaje de ambas patologías dentro de nuestra ciudad en una clase social que podría llamarse “privilegiada”, podemos afirmar que son patologías que merecen atención por parte del Sistema Nacional de Salud debido a sus importantes repercusiones en la salud.

Este estudio topa temática nueva y que no se ha estudiado antes, presenta un seguimiento en un laboratorio de Quito por un período de 3 años; para un futuro recomiendo realizar un estudio de seroprevalencia para *H. Pylori* en la ciudad de Quito, el que hubiese sido importante para este estudio ya que al partir de una línea epidemiológica que refleja la condición de salud del país referente a esta bacteria hubiese servido de base para el estudio.

Los posibles sesgos de este estudio que en algo pudieron afectar incluyen que solo se tomaron datos de un Laboratorio de Quito, que bien puede sesgar dado que a este acudieron personas de condición socioeconómica media y alta lo cual

puede marginar a los posibles pacientes de otra condición socioeconómica y modificar los resultados.

Cabe mencionar que la distribución de edad fue muy amplia y que para una mejor relación se pudo agrupar o seleccionar grupos de edades donde hay mayor frecuencia de hipotiroidismo y así evitar esa gran amplitud de edades que pudo ser causante de un sesgo al contar con pacientes dentro de edades con menor probabilidad de hipotiroidismo.

De igual forma se sugiere la realización de un estudio similar, con los mismos objetivos pero diferente diseño metodológico para realizar un estudio tipo Cohorte y poder partir de pacientes ya diagnosticados de Hipotiroidismo, realizarles antígeno para *H. Pylori*, y poder unir resultados a fin de tener un estudio con significancia para nuestra sociedad.

Existe evidencia de la necesidad de mayor dosificación de levotiroxina para el adecuado manejo del hipotiroidismo en poblaciones que presentan la infección por *H: pylori*, fuera de gran utilidad un estudio que se adapte a nuestra realidad y aporte información al respecto.

V. Conclusiones

Existe una alta prevalencia de infección por *H. pylori* en la población estudiada de la ciudad de Quito.

La prevalencia de alteraciones en los niveles de TSH de la población estudiada es elevada sobre todo la carencia tipo I o leve, lo cual merece especial atención debido al curso que puede tomar la patología.

No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre IgG positivo para *H. Pylori* e Hipotiroidismo, aunque si se evidencio un mayor porcentaje de elevación de TSH en la muestra (56% vs. 44%), por lo que la hipótesis es rechazada.

Se requieren más estudios que relacionen estas dos patologías tan importantes y que pueden tener muchas implicaciones serias en la salud del humano.

VI. Bibliografía

- 1) Xue-Yi Cao, Xin-Min Jiang, Zhi-Hong Dou, Murdon Abdul Rakeman, Ming-Li Zhang, Karen O'Donnell, Tai Ma, Kareem Amette, Nancy DeLong, and G.

Robert DeLong. Timing of Vulnerability of the Brain to Iodine Deficiency in Endemic Cretinism Volume 331:1739-1744 December 29, 1994 Number 26

- 2) Stanbury JB, ed. The damaged brain of iodine deficiency: cognitive, behavioral, neuromotor, and educative aspects. Elmsford, N.Y.: Cognizant Communication, 1994.
- 3) Hetzel BS. The story of iodine deficiency: an international challenge in nutrition. Oxford, England: Oxford University Press, 1989.
- 4) Halpern J-P, Boyages SC, Maberly GF, Collins JK, Eastman CJ, Morris JGL. The neurology of endemic cretinism: a study of two endemias. Brain 1991;114:825-841
- 5) Boyages SC, Collins JK, Maberly GF, Jupp JJ, Morris J, Eastman CJ. Iodine deficiency impairs intellectual and neuromotor development in apparently-normal persons: a study of rural inhabitants of north-central China. Med J Aust 1989;
- 6) Varea, JR. Reflexiones pintadas hasta el año 2000. SOBOC GRAPHIC, Quito-Ecuador, 2000.
- 7) Muñoz, Canelos. El bocio y Cretinismo Endémico en el Ecuador. MSP del Ecuador, AGCD, Reino Unido de Bélgica. Quito-Ecuador. 2000.
- 8) Thompson, C. C., Potter, G. B. (2000). Thyroid Hormone Action in Neural Development. Cereb Cortex
- 9) Stanbury, J.B., Brownell, G.L., Riggs, D.S., Perinetti, H., Itoiz, J., and Castillo, E.B.D.1954.Endemic goiter. The adaptation of man to iodine deficiency. Cambridge: Harvard University
- 10) Dumont, J.E., Ermans, A.M., Maenhaut, G., CoppC)e, F., and Stanbury, J.B. 1995. Large goiter as a maladaptation to iodine deficiency. Clin. Endocrinol.
- 11) Philip R Orlander, MD. eMedicine-Hypothyroidism. Jan, 21, 2005.
- 12) Leslief, De Groot. J. Larry Jameson . ENDOCRINOLOGY. Saunders, Elsevier. 2006.
- 13) Laurberg, Pedersen, Hreidarsson. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab, 1998.
- 14) Rieu, Portos, Lissak. Relationship of antibodies to thyrotropin receptors and to thyroid ultrasonografic volume in euthyroid and hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab, 1996.

- 15) Segni, Borrelli, Pucarelli, Delle Fave, Pasquino, Anibale. Early manifestations of Gastric autoimmunity in patients with Autoimmune Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004.
- 16) Vanderpump, Tunbridge. The incidence of thyroid disorders in the community. *Clin Endocrinol*, 1995.
- 17) Faglia. The clinical impact of the thyrotropin releasing hormone test. *Thyroid*. 1998.
- 18) Persani, Ferretti, Borgato. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000.
- 19) Takasu, Yamada. Disappearance of thyrotropin blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 1992.
- 20) Kuypens, Pop, Vader. Prediction of postpartum thyroid function: Can it be improved?. *Eur J Endocrinol*. 1998.
- 21) Prummel, Laurberg. Interferon- α and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2003.
- 22) Mercado, Aldestein, Saxton. Hypothyroidism: A frequent event after radiotherapy and after radiotherapy and chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001.
- 23) Surks, Sievert. Drugs and thyroid function. *New England Journal of Medicine*. 1995.
- 24) Constant, Volder, Ivanocin. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001
- 25) Cakir, Samansi, Balci. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *J Clin Endocrinol*. 2003.
- 26) Diekman, Harms, Endert. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *J Endocrinol*. 2001.
- 27) Cappola, Ladenson. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003.

- 28) Sahun, Villabona, Rosel. Hypothyroidism is associated with plasma hypo-osmolality and impaired water excretion that is vasopressin-independent. J Endocrinol. 2001. J Clin Endocrinol Metab. 2001.
- 29) Ford, Carter. Haemostasis in Hypothyroidism. J Endocrinol. 1990.
- 30) Chadarevian, Bruckert, Leenhardt. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. J Clin Endocrinol. 2001.
- 31) Toliss, White, Stockigt. Significance of thyrotropin excess in untreated primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1980.
- 32) Silva. Catecholamines and the sympathoadrenal system in hypothyroidism. The Thyroid. 2000.
- 33) Zulewski, Müller, Exer. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score. Evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab. 1997
- 34) Tachman, Guthrie. Hypothyroidism: diversity of presentations. Endocrinol Rev. 1994.
- 35) Fish, Schwartz, Cavanaugh. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. New England Journal of Medicine. 1997.
- 36) Shimon, Cohen, Lubetsky. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in hypothyroidism. Thyroid. 2002.
- 37) www.endotext.com/thyroidmanager.com
- 38) Surks, Ortiz, Daniels. Subclinical Thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004.
- 39) Sleisenger, Ford. Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis and management. 6ta Edicion, 1998.
- 40) Katzka, Metz. Esophagus & stomach. Mosby. 2003.
- 41) Emedicine.com. *Helicobacter pylori*.
- 42) Parsonet, Blaser, Perez. Symptoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists. Gastroenterology. 1998.

- 43) Malaty, Engstrand, Pedersen, Graham. *Helicobacter pylori* infection: genetic and environmental influences. *Internal Medicine*. 1994.
- 44) Malaty, Graham, Evans. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Journal Gastroenterology*. 1991.
- 45) Eaton, Morgan, Krakowka. *Helicobacter pylori* virulence factors. *Infect Immun*, 1999.
- 46) Eaton, Morgan, Brooks, Krakowka. Essential role of urease in the pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 1999
- 47) McGowan, Cover, Blaser. *Helicobacter pylori* and gastric acid: biologic and therapeutic implications. *Gastroenterology*. 1996
- 48) Logan. Adherence and *Helicobacter pylori*. *Pharmacol Ther*. 1996.
- 49) Meichers, Steinhelber. A novel ATPase cloned from *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1995
- 50) Leunk, Johnson, David. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiology*. 1998
- 51) Blaser. Role of *vacA* and the *cagA* locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996
- 52) Crabtree. Gastric mucosal inflammatory response to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001
- 53) Kupers, Uytterlinde, Pena. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet*, 1995.
- 54) Uemura, Okamoto, Yamamoto. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001.
- 55) El-Omar, Penman, Ardill. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology*, 2002
- 56) Feldman, Cryer, McArthur. Relationship between severity of *Helicobacter pylori* gastritis and gastric acid-pepsin secretion in man. *Gastroenterology*. 1999
- 57) Cutler, Havstad. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2000

- 58) Tytgat. Treatments that impact favourably upon the eradication *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol*. 1994
- 59) Bazzoli, Zagari, Fossi. Short term low dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterology and Hepatology*. 1994
- 60) Tomasi, Dore, Fanciulli, Sanciu, Realdi, Delitala. Is There Anything to the reported Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Autoimmune Thyroiditis?. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005
- 61) Centani, Gargano, Canettieri, Viceconti, Franchi, Delle Fave, Annibale. Thyroxine in Goiter, *Helicobacter pylori* Infection, and Chronic Gastritis. *New England Journal of Medicine*. 2006.
- 62) Roche, Manual técnico de procesamiento (TSH), Elecsys 1010/2010, 2006.
- 63) DPC, Manual técnico de procesamiento (H. Pylori), IMMULITE 1000, 2005
- 64) Varea Terán, JR., La Autoinmunidad en la Patología de la Glándula Tiroides. Tesis Doctoral de Especialidad. Universidad Complutense de Madrid. 1.963
- 65) Varea, J y Ribadeneira , M. Bocio y Sal Yodada en el Ecuador, Quito, 1980
- 66) Fierro, R. Contribución Ecuatoriana al control del bocio endémico. *Acta Andina*, 1994. 3 (1):73-80.