



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

“ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA Y SU PAPEL  
COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO  
DE EVENTO VASCULAR ISQUÉMICO”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

**DRA. ESMERALDA ASPURU GARCÍA**

ASESOR:

**DR. FRANCISCO JAVIER MENA BARRANCO**

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## COMITÉ EVALUADOR

DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. FRANCISCO RUIZ MAZA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. MANUEL FERNÁNDEZ VALIÑAS  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. EDUARDO EDMUNDO REYNOSO GÓMEZ  
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. RAYMUNDO RODRÍGUEZ SANDOVAL  
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. FRANCISCO JAVIER MENA BARRANCO  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DRA. ESMERALDA ASPURU GARCÍA  
MÉDICO RESIDENTE DEL 4° AÑO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi mamá la cual admiro y quiero por animarme, apoyarme y exhortarme a continuar en todo momento.

A mi papá por su ayuda permanente y entrega incondicional de la cual soy objeto.

A mi hermano por su comprensión y apoyo cuando lo necesito.

Al Dr. Francisco Mena por su disposición y tiempo durante el proceso de la realización de este trabajo.

Al Dr. Rubén Delgado por enseñarme el valor del conocimiento ya que con sus sabios y atinados consejos me comparte su sabiduría.

A la Sociedad de Beneficencia Española por las experiencias profesionales que me ha brindado.

A mis distinguidos maestros, compañeros y amigos, los que me ayudaron a realizar este trabajo, con mi aprecio y respeto.

## ÍNDICE

I. Resumen.....	1
II. Introducción.....	3
III. Marco Teórico.....	5
IV. Metodología del Estudio.....	39
1. Título.....	39
2. Tipo de Investigación.....	39
3. Investigadores.....	39
4. Sede.....	39
5. Planteamiento del Problema.....	39
6. Justificación.....	40
7. Objetivo.....	40
8. Diseño.....	40
9. Material y Método.....	41
10. Criterios de Selección.....	42
11. Validación de Datos.....	48
12. Consideraciones Éticas.....	48
V. Resultados.....	49
VI. Discusión.....	67
VII. Conclusión.....	71
VIII. Referencias bibliográficas.....	72
IX. Anexos.....	78

## **I. RESUMEN.**

### **Título.**

Estudio de la función tiroidea y su papel como factor de riesgo para el desarrollo de evento vascular cerebral isquémico. Análisis de casos y revisión de conceptos.

### **Antecedentes.**

El evento vascular cerebral de tipo isquémico se observa con mayor frecuencia en pacientes con fibrilación auricular y entre las causas de ésta se encuentran las alteraciones tiroideas, de ellas el hipertiroidismo de manera primordial por lo que es importante su detección. Existen pocos estudios que evalúen el riesgo en estos pacientes con evento vascular cerebral.

### **Objetivo.**

Determinar el papel de las pruebas de la función tiroidea en el desarrollo de eventos vasculares cerebrales de tipo isquémico.

### **Resultados.**

Se evaluó un total de 148 pacientes de los cuales el 38.5% (n=57) de los pacientes fue del sexo masculino y el 61.5% (n=91) del sexo femenino. El 18.2% (n=27) de los pacientes presentó hipotiroidismo, el 10.1% (n=15) presentó hipertiroidismo y el 71.6% (n=106) resultó ser eutiroideo. En cuanto a las comorbilidades un 18.9% (n=28) de los pacientes antecedente de diabetes mellitus, el 58.1% (n=86) de los pacientes hipertensión arterial sistémica, el 18.2% (n=27) presentó dislipidemia, el 42.6% (n=63) de los pacientes con antecedente de tabaquismo. En cuanto al riesgo de fibrilación auricular este sólo se incrementa con la presencia de dislipidemia y de un ecocardiograma alterado,

ningún otro factor mostró incrementar significativamente ( $p < 0.05$ ) su riesgo. En cuanto al evento vascular cerebral de tipo isquémico se incrementa su riesgo significativamente ( $p < 0.05$ ) en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular.

### **Conclusiones.**

No se evidenció una asociación firme de la enfermedad tiroidea con el evento vascular cerebral para el presente análisis sugiere la realización de más estudios al respecto. Se sabe de la función tiroidea y su efecto indirecto a nivel de la circulación cerebral a partir de la modificación del sistema cardiovascular, pero es necesario comprender algunas otras actividades a nivel primario de la dinámica molecular entre dichos sistemas.



## II. INTRODUCCIÓN

El evento vascular cerebral se encuentra dentro de las tres primeras causas de muerte a nivel mundial siendo la principal enfermedad que origina discapacidad funcional. El 85% de los infartos cerebrales son de tipo isquémico con mecanismo de lesión: aterotrombótico, embólico, hemodinámico.

Un aporte sanguíneo inadecuado al cerebro causa alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La evaluación en la alteración de las pruebas de función tiroidea en enfermedades sistémicas y en estrés es complejo debido a los cambios que ocurren a todos los niveles del eje hipotálamo-hipofisiario.

La isquemia cerebral aguda se ha descrito en diversas enfermedades de la glándula tiroides, no sólo como resultado de la fibrilación auricular tirotóxica e infarto cardioembólico (la fibrilación auricular tirotóxica se asocia con aumento del riesgo de embolismo).

Los niveles de hormonas tiroideas circulantes parecen modular el desarrollo de lesión reperfusión-isquémica y el hipotiroidismo ha mostrado ser neuroprotector en modelos en animales con infarto.

La alteración tiroidea aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo aumentan el riesgo de hipertensión arterial (factor de riesgo para desarrollar infarto cerebral). La tirotoxicosis es un factor de riesgo independiente que contribuye a la severidad de lesión cerebral post-infarto y muerte.

El exceso o déficit de hormona tiroidea es el principal responsable del estado hipercoagulable e hipocoagulable respectivamente, los cuales modifican procesos

fisiológicos de hemostasia primaria y secundaria lo que conlleva a hemorragia o trombosis.

En cuanto a los pacientes con hipotiroidismo desde 1883 Köcher propuso la asociación entre hipotiroidismo y aterosclerosis, desde entonces existen muchos estudios que demuestran su asociación, pues existe clara evidencia de que la presencia de placas ateroescleróticas en las arterias coronarias es más común en pacientes con esta alteración, pero no existen artículos que hayan estudiado esta asociación con el riesgo de evento vascular cerebral de tipo isquémico. El mal pronóstico posterior a un infarto aumenta con la edad avanzada, coexistencia de enfermedades como cardiopatía isquémica, diabetes mellitus y aumento del tamaño del infarto.

### III. MARCO TEÓRICO

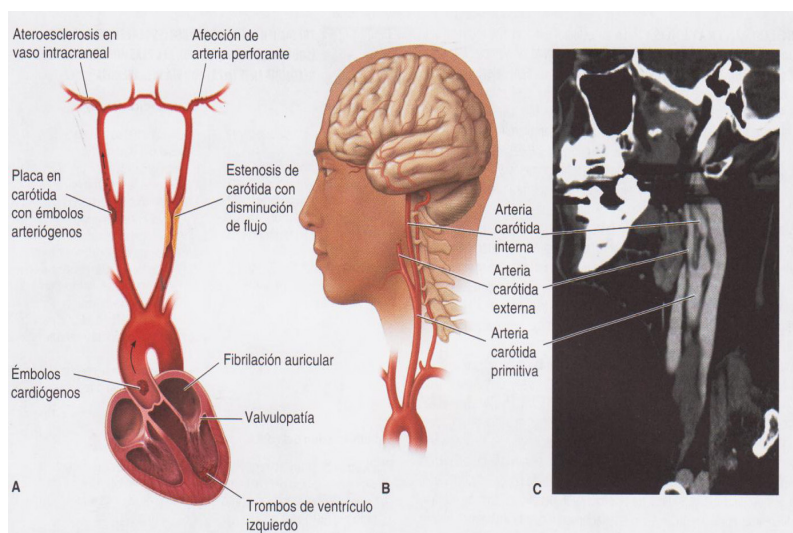
#### 1. Enfermedades Cerebrovasculares.

##### Generalidades.

Después de la enfermedad cardíaca, el evento vascular cerebral es la segunda causa de mortalidad en el mundo en las personas >15 años<sup>1</sup> provocando alrededor de 200 000 fallecimientos anuales y es la principal causa de discapacidad en los Estados Unidos<sup>2,4</sup>. Hacia los 5 años diversos estudios reportan que cerca del 30% de las personas que tuvieron isquemia cerebral transitoria sufren infarto cerebral<sup>3</sup>.

#### 1. 1. Infarto Cerebral Isquémico

Los infartos pueden ser isquémicos (oclusión de un vaso sanguíneo) o hemorrágico (ruptura de un vaso sanguíneo). Los infartos hemorrágicos incluyen la hemorragia intracerebral (10%) y la hemorragia subaracnoidea (3%)<sup>3</sup>. El 87% de los infartos son isquémicos<sup>2,5</sup> y se clasifican en subtipos dependiendo del mecanismo de lesión (Fig 1.); estos subtipos incluye aterosclerosis de grandes



arterias, embolismo cardiogénico (se alojan en la arteria cerebral media, arteria cerebral posterior o alguna de

**Figura 1.** Fisiopatología del infarto isquémico.

sus ramas; rara vez se se instalan en el territorio de la arteria cerebral anterior), enfermedad oclusiva de pequeños vasos<sup>2,6</sup>, infarto secundario a otra causa, infarto de origen no determinado (Tabla 1)<sup>7</sup>.

<b>Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR SEGÚN SU PRESENTACIÓN CLÍNICA. MODIFICADA NINCDS. 1990</b>		
Asintomática		
Disfunción cerebral focal	Ataques isquémicos transitorios	
	- Sistema carotídeo	
	- Sistema vertebrobasilar	
	- Ambos	
	- Localización incierta	
Ictus	Perfil temporal	
	- Mejoría	
	- Empeoramiento	
	- Ictus estable	
	Tipos de ictus	
	- Hemorragia cerebral	
	- Hemorragia subaracnoidea	
	- Infarto cerebral	
	a) Mecanismos:	Trombótico
		Embólico
		Hemodinámico
	b) Categorías clínicas:	1. Aterotrombótico
		2. Cardioembólico
		3. Lacunar
		4. Causa inhabitual
		5. Origen indeterminado
	c) Síntomas y signos según localización	Arteria carótida interna
		Arterial cerebral media
		Arterial cerebral anterior
		Sistema vertebrobasilar
Demencia vascular		
Encefalopatía hipertensiva		

En la lesión cerebral isquémica ocurre una cascada de eventos donde se liberan factores intermediarios: exceso de aminoácidos excitatorios extracelulares, formación de radicales libres e inflamación. Posterior a la oclusión arterial hay disminución en la perfusión en el tejido circundante a la lesión causado por

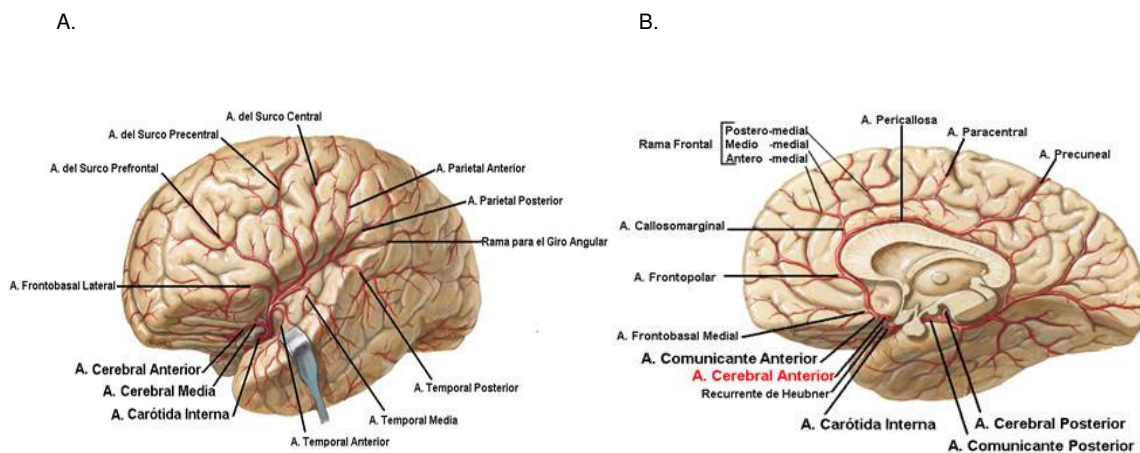
alteraciones iónicas y metabólicas preservando la integridad estructural (penumbra isquémica)<sup>2,3</sup>.

### Manifestaciones clínicas.

Un infarto agudo se caracteriza por el inicio súbito de deterioro neurológico atribuible a una causa vascular focal.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad cerebrovascular son muy variables por la anatomía cerebral. (Fig. 2). Los síntomas más comunes que se presentan en el infarto isquémico son: dificultad para el habla, debilidad muscular o pérdida de la sensibilidad en una o la mitad del cuerpo<sup>8</sup>. Infarto en la circulación anterior presenta síntomas de disfasia, discalculia, alteraciones visioespaciales, alteración del campo visual homónimo, alteraciones en la sensibilidad o motora ipsilateral que involucran dos áreas. Un infarto lacunar (necrosis residual después de una oclusión aterotrombótica o lipohialinótica de una arteria penetrante de calibre pequeño) se caracteriza por síntomas motores o sensitivos puros, hemiparesia atáxica<sup>5</sup>.

**Figura 2.** Ramas y territorios de distribución de la arterial cerebral anterior, media y posterior. A. Se muestra la cara lateral de un hemisferio cerebral. B. Cara medial de un hemisferio cerebral.



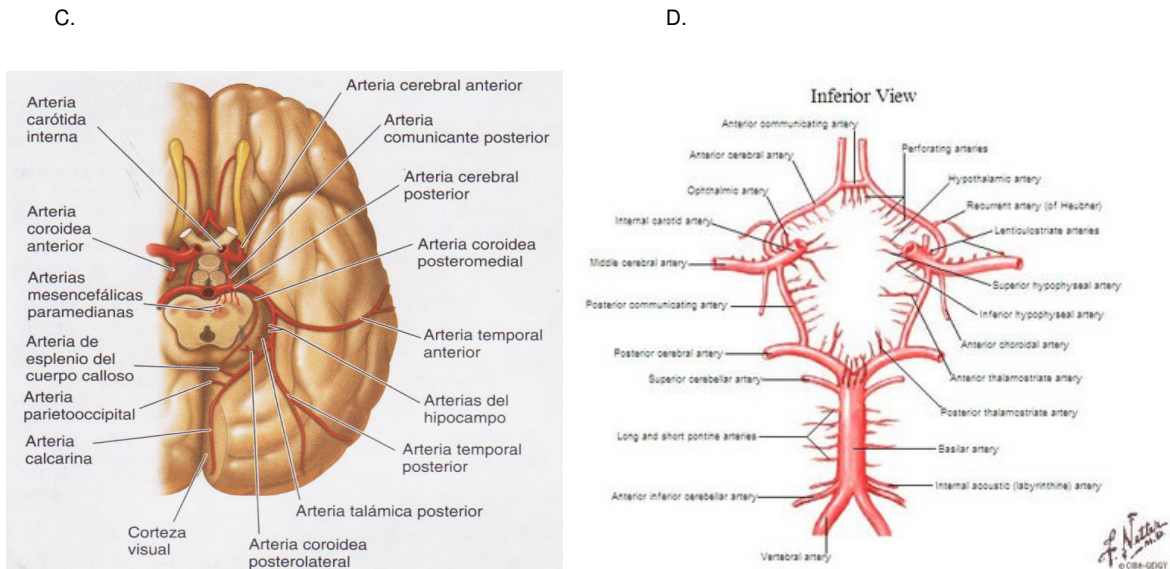


Figura 2. C. Cara inferior del cerebro. D. Anatomía de la vasculatura cerebral

El 20% de los eventos isquémicos involucran la circulación posterior (vertebrobasilar), presentan síntomas de mareo, vértigo, cefalea, vómito, diplopía, pérdida de la visión, ataxia, aturdimiento, debilidad muscular en muslos, parálisis oculomotora, disfunción orofaríngea.

La enfermedad de Moyamoya es una condición cerebrovascular que predispone a infarto cerebral en asociación con estenosis progresiva de las arterias carótidas internas intracraneales y a nivel de sus ramas principales. Hay una disminución del flujo sanguíneo de la circulación anterior cerebral<sup>9</sup>. Los sitios de embolismo más frecuente son las arterias intracraneales, que lleva a infarto cerebelar<sup>10</sup>.

El riesgo de recurrencia de infarto isquémico es de 2% a los 7 días, 4% a los 30 días, 12% al año y 30% a los 5 años<sup>1-3</sup>. El mal pronóstico posterior a un infarto aumenta con la edad avanzada, coexistencia de enfermedades como cardiopatía isquémica, DM y aumento del tamaño del infarto<sup>8</sup>. Las causas más comunes de muerte posteriores a un infarto son: eventos cardiovasculares (22%), infección

respiratoria (21%) y complicaciones iniciales del infarto (14%). El 20% de los pacientes son independientes funcionalmente a los 6 meses<sup>2</sup>.

### Factores de riesgo y Causas más frecuentes.

Existen factores de riesgo modificables y no modificables para desarrollar infarto cerebral. Los factores de riesgo no modificables son: edad (aumenta el doble después de los 55 años)<sup>1</sup>, raza/etnia (mayor en africanos americanos y en asiáticos), sexo (más prevalente en hombres, a excepción de mujeres jóvenes entre 35-44 años), historia familiar (arteriopatía cerebral autosómica dominante con leucoencefalopatía). Factores de riesgo modificables: hipertensión arterial sistémica (principal factor de riesgo), tabaquismo (al aumentar la viscosidad sanguínea y los niveles de fibrinógeno y causar daño vascular endotelial, aumenta la agregación plaquetaria y vasoconstricción), DM (ateroesclerosis, aumenta el riesgo de infarto tromboembólico de 2-6 veces, se debe tener un control glicémico con el fin de mantener una HbA1c <7%.)<sup>1,2</sup>, fibrilación auricular (3-5 veces más riesgo, la fibrilación auricular no valvular es la causa más común de infarto cardioembólico), estenosis carotídea asintomática (se observa una estenosis del 50% en aproximadamente 5-10% de los pacientes mayores de 65 años; estenosis >80% tiene una tasa anual de infarto del 4.2%, el principal factor predictivo para los eventos vasculares es la severidad de la estenosis), enfermedad cardíaca (infarto agudo al miocardio, disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular, foramen oval permeable, cardiopatía reumática, aneurisma septal atrial), enfermedad de células falciformes, dieta (disminuye el riesgo con el consumo de frutas y verduras en un 6%), inactividad física, obesidad (IMC >27, obesidad abdominal), consumo de alcohol (consumir mayor de 151g aumenta el

riesgo de infarto cardioembólico y criptogénico), hiperhomocisteinemia (>12micromol/L), hipercoagulabilidad (trombofilias), lipoproteína a (se asocia fuertemente con aterosclerosis y es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular), lipoproteínfosfolipasa A2 (enzima con propiedades proinflamatorias que intervienen en el desarrollo de la placa aterosclerótica y su ruptura, el aumento en sus niveles elevan al doble el riesgo de desarrollar infarto y es pronóstico para infarto recurrente)<sup>1</sup>, inflamación (la aterosclerosis es un proceso inflamatorio que se inicia por disfunción endotelial, la PCR elevada aumento el riesgo de eventos cardiovasculares), infección (por aumento en la expresión de citoquinas y efectos procoagulantes)<sup>3</sup>. El 43% de los adultos jóvenes afectados por infarto cerebral tienen una causa criptogénica.

La causa más prevalente de cardioembolismo es foramen oval permeable, que se detecta en más de la mitad de los pacientes bajo evaluación. Otras causas de evento vascular cerebral en adultos jóvenes son: tumores cardiacos benignos (mixoma, fibroelastoma papilar, prolapso de la válvula mitral, cortocircuito intrapulmonar). La fisiopatología es un embolismo paradójico en el que se requiere un gradiente de presión con cortocircuito de derecha a izquierda. El riesgo de infarto criptogénico en personas sanas con foramen oval permeable es menos de 0.1%. Se requieren factores adicionales para aumentar el riesgo de infarto. Una separación anatómica >4mm entre el *septum primum* y *secundum*, aumento de la movilidad septal, aumento del cortocircuito derecha a izquierda, presencia de aneurisma septal atrial. La ecocardiografía transesofágica es superior para detectar fuentes potenciales de cardioembolismo hasta en el 57% de los pacientes con infarto desconocido<sup>11</sup>.



## Estudio del paciente y Diagnóstico

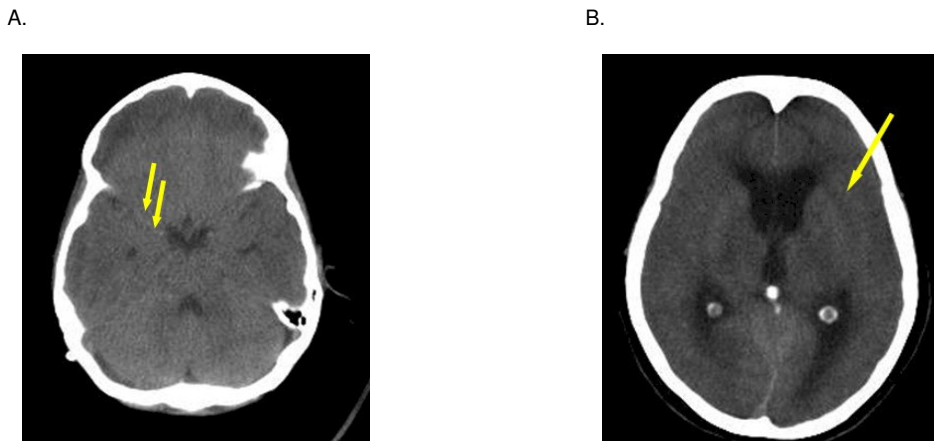
Se debe realizar una evaluación exhaustiva: historia clínica, examen físico que incluye la toma de temperatura corporal y pulsoximetría, exploración de cara y cuello para ver signos de trauma o actividad convulsiva (contusión, laceración en lengua), pulsos carotídeos, distensión venosa yugular, exploración cardiorrespiratoria, piel, extremidades, el examen neurológico incluye una escala (NIHSS) que ayuda a cuantificar el grado de déficit neurológico<sup>15</sup>, identificar la posible localización del vaso ocluido, además de determinar un pronóstico oportuno. Esta escala involucra el estado de conciencia, preguntas de orientación, respuesta a estímulos, mirada, campos visuales, movimientos faciales, función motora, ataxia en extremidades, sensibilidad, lenguaje, articulación.

Los estudios diagnósticos inmediatos que se deben de realizar son: TAC simple de cráneo, glucosa sérica, electrolitos séricos, electrocardiograma, marcadores de isquemia miocárdica, biometría hemática completa, tiempos de coagulación, saturación de oxígeno y estudio eco doppler carotídeo<sup>8,12</sup>.

La TAC de cráneo es sensible para detectar tumores cerebrales, abscesos, hemorragia aguda, pero no lo suficientemente sensible para detectar infarto isquémico especialmente si éste es pequeño, agudo o se encuentra en la fosa posterior. Una TAC normal no descarta el diagnóstico de infarto isquémico<sup>5</sup>. Los signos tempranos de infarto que se observan en la TAC son: borramiento de los surcos, hipodensidad del parénquima cerebral, pérdida en la diferenciación de sustancia gris/sustancia blanca, hiperdensidad de la arteria cerebral afectada<sup>4</sup>. La

presencia de estos signos habla de mal pronóstico y con mayor riesgo de transformación hemorrágica; se observan en las primeras 6 hrs<sup>14</sup> (Fig. 3).

La RM tiene mayor sensibilidad que la TAC para detectar cambios isquémicos agudos<sup>5,8,9</sup>; detecta pequeñas lesiones corticales o subcorticales, incluidos tallo cerebral y cerebelo, tiene una sensibilidad del 88-100% y especificidad del 95-100% para detectar infartos isquémicos<sup>15</sup>. Contraindicaciones de RM: uso de marcapasos, claustrofobia, implantes metálicos.



**Figura 3.** Signos tempranos de infarto cerebral por TAC simple de cráneo. En la figura A se observa una tomografía axial computada de cráneo en paciente con signo de la arteria cerebral media derecha hiperdensa. En la figura B se observa hipodensidad del núcleo lenticular.

El USG doppler transcranial y la angiografía se usan para monitorear los efectos de la terapia trombolítica y determinar el pronóstico<sup>15</sup>.

### Tratamiento

El manejo inicial de un infarto isquémico agudo es estabilización del paciente, protección de vía aérea, ventilación, soporte hemodinámico, asesoramiento neurológico, estudios de imagen, tratamiento trombolítico. Se debe evitar la hipoxemia y mantener una Saturación de O<sub>2</sub> >95%<sup>4</sup>. Se debe disminuir la presión arterial sólo en pacientes que reciben tratamiento trombolítico, en aquellos con emergencia hipertensiva (dissección aórtica, encefalopatía hipertensiva, falla renal

aguda, edema pulmonar, infarto agudo al miocardio). Se prefiere usar alfa o beta bloqueadores (labetalol), calcio antagonistas (nicardipino), IECA (enalaprilat)<sup>4</sup> ya que causan menos vasodilatación cerebral y aumento de la presión intracraneal.

El dar aspirina (160-300mg/d) a las 48 hrs del infarto y durante 2 semanas disminuye la tasa de mortalidad a 6 meses; se recomienda para prevención secundaria<sup>8</sup>.

Otras intervenciones médicas consiste en administrar estatinas (niveles de colesterol total >280mg/dL se asocian con aumento de riesgo de infarto isquémico y niveles <160mg/dL con infarto hemorrágico)<sup>13</sup>. Se debe iniciar tratamiento para hiperglucemia cuando se alcanzan niveles >200mg/dL (la hiperglicemia provoca mayor desarrollo de edema cerebral y se asocia con mayor aumento de riesgo de transformación hemorrágica)<sup>15</sup>.

El administrar rt-PA (alteplase: agente trombolítico específico de fibrina que activa el plasminógeno para forma plasmina) dentro de las tres primeras horas del infarto a dosis de 0.9mg/kg (dosis máxima 90 mg) administrando el 10% en bolo y el resto infundido en una hora, del 31-50% tienen respuesta neurológica favorable a los 3 meses<sup>8,16</sup>. El riesgo de hemorragia intracraneal sintomática posterior a la trombolisis es de 6%<sup>4,15,16</sup>; los factores de riesgo para desarrollarlos son: severidad de los síntomas, signos tempranos de infarto por TAC, edad avanzada, presión arterial sistólica elevada, trombocitopenia, hiperglucemia, historia de diabetes mellitus o insuficiencia cardiaca congestiva<sup>8,15</sup>. Posterior a la administración de rt-PA intravenoso se observa un 30% de recanalización completa, 48% de recanalización parcial y 27% de reoclusión<sup>15</sup>.

Las contraindicaciones para usar rt-PA: inicio de los síntomas más de 3 hrs de haber ocurrido el infarto, hemorragia intracraneal, uso de heparina en las primeras 48 horas, trauma craneal o infarto previo en los tres meses previos, infarto agudo al miocardio en los tres meses previos, cirugía mayor en los últimos 14 días, hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los últimos 21 días, presión arterial sistólica >185 mmHg o diastólica >110 mmHg, sangrado activo, uso de anticoagulantes o INR >1.7, plaquetas <100 000, glucosa <50mg/dL, punción lumbar en la última semana, convulsiones con déficit residual y no secundario a infarto<sup>8,14</sup>.

La angioTAC está indicada para pacientes que se encuentran fuera del periodo de ventana para trombolisis intravenosa y que son candidatos para lisis de coágulo intraarterial evaluados en las primeras 6 horas de inicio de los síntomas; también está indicado para ver los vasos de la cabeza y cuello y que no se les puede realizar RM<sup>4,15</sup>.

El tratamiento antiplaquetario y anticoagulante disminuye el riesgo de recurrencia de infarto isquémico en un 22%<sup>14</sup> y se deben diferir 24 hrs posterior al inicio con rt-PA por el riesgo de sangrado<sup>4,14</sup>. Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa se

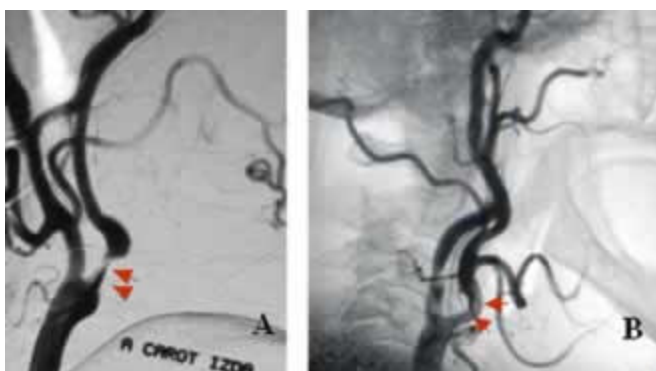


Figura 4. A. Estenosis de la arteria carótida. B Imágenes

postratamiento con stent con recuperación de su luz.

consideran en el tratamiento del infarto isquémico agudo porque aumentan la tasa de recanalización espontánea<sup>15</sup>. Aspirina junto con dipiridamol es

superior a aspirina sola para disminuir el riesgo de infarto<sup>12</sup>. Estrategias neuroprotectoras: hipotermia disminuye el daño isquémico y mejora los resultados<sup>4</sup>. La endarterectomía carotídea se beneficia en pacientes con estenosis de la arteria carótida interna del 70-99% que tuvieron infarto o TIA secundario a la estenosis<sup>12,13</sup>. (Fig. 4).

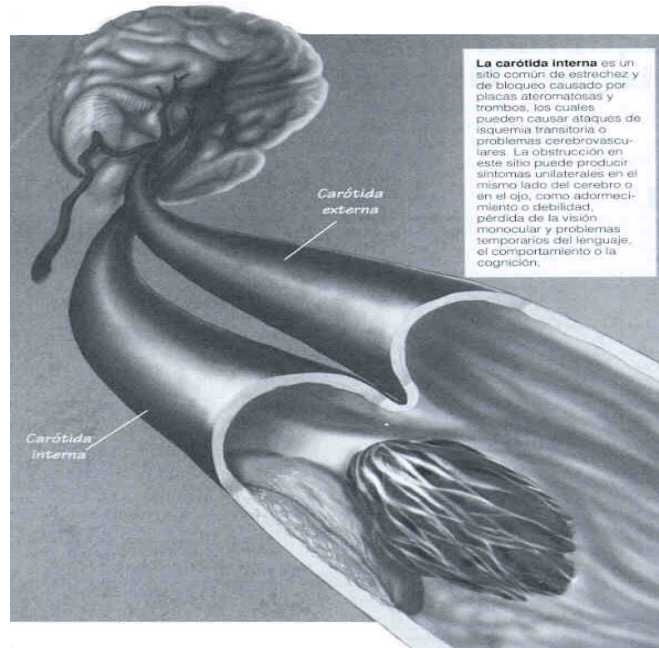
### Complicaciones

Las complicaciones neurológicas agudas más frecuentes que se presentan posterior al infarto son: inflamación del tejido dañado causando efecto de masa (por una reacción citotóxica y ocurre a los 3-5 días del infarto y el tratamiento es descompresión con craneotomía suboccipital para remover el tejido necrótico)<sup>4,15</sup>, herniación cerebral, compresión del tallo cerebral, coma, transformación hemorrágica del infarto con o sin efecto de masa, y en menor frecuencia: convulsiones<sup>15</sup>.

## **1. 2 Isquemia Cerebral Transitoria**

La isquemia cerebral transitoria (TIA) es un marcador de riesgo para infarto. Se estima que cerca del 15% de los infartos van precedidos de TIA<sup>1</sup>. Se define como un déficit neurológico que dura menos de 24 horas atribuible a una isquemia retinal o cerebral focal<sup>12,13</sup>. Una actual definición de TIA involucra episodios transitorios de disfunción neurológica focal o isquemia retinal con síntomas clínicos que duran menos de 60 minutos y que no hay evidencia de infarto cerebral agudo<sup>1</sup>. Los mecanismos subyacentes a la isquemia son disfunción

endotelial, acumulación de placa, erosión y ruptura, estados inmunoinflamatorios, apoptosis, formación de trombo (Fig. 5).



**Figura 5.** Representación esquemática de los sitios de formación de trombo arterial

El diagnóstico se basa en la historia clínica. Las causas de un TIA verdadero: fibrilación auricular, enfermedad carotídea, enfermedad arterial de grandes y pequeños vasos. El riesgo a 90 días para desarrollar infarto posterior a una isquemia cerebral transitoria es del 10.5%, siendo el mayor riesgo en la primera semana<sup>1,13</sup>.

Se debe realizar diagnóstico diferencial de las enfermedades que simulan infarto. Entre éstas, se encuentran: convulsiones, infección sistémica, síncope / presíncope / hipotensión, alteraciones tóxico-metabólicas (hipoglucemia), tumores, hematoma subdural, estado confusional agudo, trastorno conversivo, vértigo o mareo, migraña, demencia<sup>5,8,14</sup>.

Diagnósticos alternativos son miosis y ptosis contralateral (disección carotídea), fiebre y soplo cardiaco (endocarditis bacteriana), cefalea y volumen de sedimentación globular elevada en mayores de 50 años (arteritis de células gigantes)<sup>8</sup>.

### **1. 3. Hemorragia Intracerebral**

#### Generalidades

Cada año aproximadamente 37000 a 52400 personas presentan hemorragia intracerebral. La hemorragia intraparenquimatosa es la variedad más frecuente de hemorragia intracerebral<sup>17</sup>; es una urgencia neurológica que corresponde al 10-20% de todos los eventos vasculares cerebrales con una tasa de mortalidad a 30 días de 35-52%<sup>16</sup>, siendo ésta más alta que el infarto isquémico . El 38% de los individuos sobreviven al primer año<sup>18</sup>. El 20% logra una recuperación funcional a los 6 meses<sup>19</sup>.

La incidencia varía entre 10-20 por 100000 y aumenta con la edad<sup>17</sup>. Su frecuencia de distribución es particularmente alta en asiáticos y afroestadounidenses. Es discretamente más frecuente en hombres que en mujeres particularmente en mayores de 55 años de edad, aumenta el riesgo durante el embarazo y en el periodo postparto<sup>2,3</sup> y ciertas poblaciones incluyendo negros y Japoneses<sup>17,20</sup>.

Se puede clasificar en primaria (78-88% pacientes que se origina de la ruptura espontánea de pequeños vasos por daño crónico de hipertensión arterial o angiopatía amiloidea) o secundaria (en la minoría de los casos asociados a anomalías vasculares como malformaciones A-V, aneurismas, cavernomas,

traumatismos, tumores con hemorragia, coagulopatía: leucemia, trombocitopenia, hemofilia, falla hepática, falla renal).

### Factores de riesgo y Causas más frecuentes

El factor de riesgo más importante es la hipertensión arterial responsable hasta del 60% de los casos<sup>16</sup>, la hipertensión sostenida induce cambios degenerativos en las arteriolas con necrosis fibrinoide en la pared de los vasos (cambios fibrinoides, lipohialinosis), proliferación celular del músculo liso de las arteriolas, lo que se conoce como arterioesclerosis hiperplásica; con el tiempo las células del músculo liso mueren y la túnica media es reemplazada por colágena, ocasionando disminución del tono vascular, hay ectasia de arteriolas y dilatación aneurismática<sup>14,21</sup>. Estos microaneurismas (aneurismas de Charcot-Bouchard) son susceptibles a ruptura llevando a hemorragia cerebral. Las arteriolas afectadas se originan de los grandes vasos proximales al polígono de Willis<sup>14</sup>.

La segunda causa más común de hemorragia intracerebral es la angiopatía amiloidea cerebral responsable del 20% de los casos en pacientes mayores de 70 años<sup>17,18</sup>, especialmente en enfermedad de Alzheimer<sup>14</sup> y se presenta como hemorragia lobar. Se caracteriza por el depósito de proteína beta amiloide en la túnica media y adventicia de las arterias, arteriolas y capilares de la corteza cerebral y leptomeníngeas; esto conlleva a degeneración fibrinoide, necrosis, dilatación segmentaria o formación aneurismática originando posterior ruptura. Los alelos E2 y E4 de apolipoproteína E se han asociado con cambios degenerativos de la pared vascular y aumento en el depósito de proteína beta amiloide respectivamente<sup>14</sup>. El médico sospecha la presencia de este trastorno en un paciente con hemorragias (e infartos) múltiples en el transcurso de meses o



años, o en pacientes "con microhemorragias" detectadas en la RM secuencial de cerebro sensibles a la hemosiderina, pero se le diagnostica en forma definitiva al demostrar que el amiloide en los vasos cerebrales se tiñe con rojo Congo.

Otras causas de hemorragia intracerebral son tabaquismo, diabetes (hiperglicemia >150mg/dL al momento del ingreso aumenta la mortalidad), diálisis (aumenta 5 veces el riesgo de infarto hemorrágico)<sup>20</sup>, neoplasia intracranial (melanoma metastásico, oligodendroglioma mixto, astrocitomas), vasculitis, vasculopatía: disección, Enfermedad de Moyamoya; intervenciones y procedimientos quirúrgicos, endarterectomía carotídea, medicamentos: anticoagulantes (5-24%), antiplaquetarios (aspirina>1225mg/sem), simpaticomiméticos, drogas ilícitas, cocaína (causa frecuente de accidente cerebrovascular en las personas menores de 45 años, en poco más de 50% de las hemorragias intracerebrales), anfetaminas<sup>18</sup>. La ingesta excesiva de alcohol aumenta el riesgo por alteraciones en la vía de la coagulación y afcción directa de la integridad vascular cerebrales.

Otros factores de riesgo menos establecidos incluyen: dislipidemia (CT>178mg/dL)<sup>2,3</sup>, factores genéticos<sup>17</sup>.

### Manifestaciones clínicas

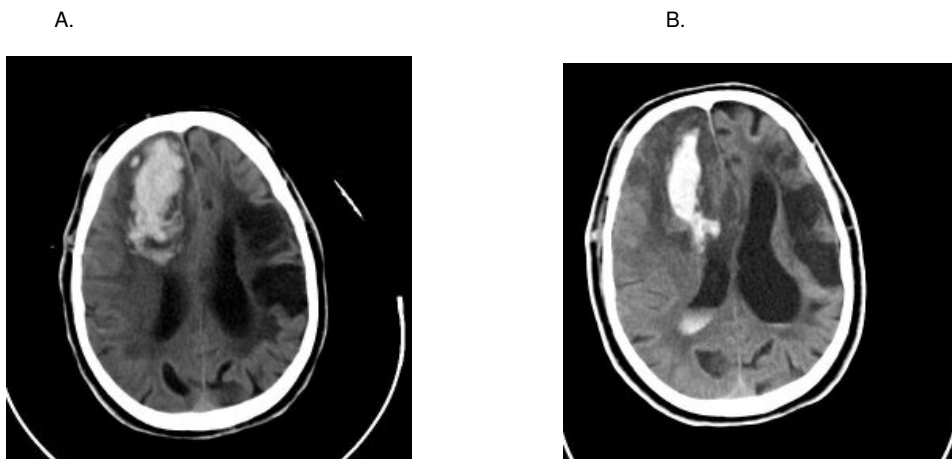
Las ubicaciones más frecuentes son los ganglios basales (putamen, cápsula interna), el tálamo, cerebelo y puente<sup>6</sup>. La presentación clásica de hemorragia intracerebral es déficit neurológico focal que progresa de minutos a horas, acompañado de cefalea, náusea, vómito, deterioro del estado de alerta y elevación de la presión arterial. Se observa en 50% deterioro del estado de alerta,

cefalea en el 40%, vómito en el 49%, crisis convulsivas ocurren en 6-7% (más común lóbulos) <sup>17,20</sup>.

La elevación de la presión arterial posterior a un infarto ocurre en el 90% de los pacientes <sup>21</sup>, y es secundario a aumento de la presión intracraneal, se asocia a expansión del hematoma y peor pronóstico.

### Diagnóstico

La TAC es la clave para la evaluación diagnóstica inicial, permite distinguir entre infarto y hemorragia cerebral, el tamaño y la localización, anomalías estructurales (aneurismas, malformaciones A-V, tumores) así como complicaciones estructurales (herniación, hemorragia intraventricular, hidrocefalia) <sup>20</sup> (Fig. 6).



**Figura 6.** En la figura A se observa una tomografía axial computada con hemorragia cerebral. En la figura B a las 48 horas se observa la apertura al sistema ventricular.

### Tratamiento

Las principales metas de tratamiento son: prevenir herniación cerebral y muerte temprana, disminuir discapacidad limitando el daño y proveer rehabilitación temprana.

La presión intracraneal se considera como un indicador mayor de mortalidad en hemorragia intracerebral. La hipertensión intracraneal elevada se define como  $>20\text{mmHg}$  por más de 5 minutos. La meta de tratamiento es mantener la presión intracraneal  $<20\text{mmHg}$  y presión de perfusión cerebral  $>70\text{mmHg}$ <sup>20,21</sup>. El manitol es un diurético osmótico que disminuye la presión intracraneal al disminuir el volumen sanguíneo cerebral y del LCR.

Pacientes con hemorragia intracerebral deben mantener niveles de presión arterial media debajo de  $130\text{mmHg}$ <sup>19,20</sup> con datos de hipertensión intracraneal; si hay historia de hipertensión (TA sistólica  $>200\text{mmHg}$ )<sup>19</sup> se inicia con labetalol intravenoso o enalaprilat.

Se deben dar vasopresores cuando la presión arterial sistólica cae menos de  $90\text{mmHg}$ . Si no se observan aumento de la presión intracraneal el objetivo es mantener una TA sistólica  $<160\text{mmHg}$  o presión arterial media  $<110\text{mmHg}$ <sup>19</sup>. La detección temprana y control farmacológico de hipertensión arterial sistémica es la clave para disminuir la incidencia de infarto.

Los factores pronósticos principales que afectan la supervivencia y el resultado neurológico son el volumen del hematoma y la escala de coma de Glasgow<sup>19</sup>.

La tasa de recurrencia para presentar otra hemorragia cerebral es del 10% por año en pacientes con TA diastólica  $>90\text{mmHg}$ <sup>17</sup>.

### **Hemorragia Subaracnoidea**

La hemorragia subaracnoidea (HSA) representa el 5% de todos los infartos<sup>22</sup>. Es una enfermedad de mujeres de mediana edad con una predominancia 3:2 en mujeres:hombres, y una incidencia pico en la sexta década de la vida<sup>23</sup>. Los aneurismas son la causa en el 85% de los casos<sup>22</sup>.

Los factores de riesgo modificables para HSA son: hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, alcoholismo, historia familiar (éstos ocurren a más temprana edad y generalmente son más grandes y múltiples), factores genéticos (genes que codifican la matriz extracelular).

Ciertas enfermedades del tejido conectivo predisponen a HSA: enfermedad de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan, Neurofibromatosis 1. Del 10-15% de los pacientes que sufren HSA mueren antes de recibir atención médica<sup>23</sup>.

El signo cardinal es cefalea súbita en  $\frac{3}{4}$  partes de los pacientes que la describen como la peor en su vida, dura de 1-2 semanas, acompañada de vómito. Dos terceras partes tienen deterioro del estado de alerta (letargo, agitación, confusión). El paciente puede desarrollar meningismo o dolor en cuello en el 74% de los casos, hemorragias retinianas (en el 25%) y signos neurológicos focales<sup>6</sup>. Hallazgos sistémicos que se pueden asociar con HSA: hipertensión severa, hipoxemia, cambios electrocardiográficos en casi la mitad de los pacientes, lo más frecuente es inversión de la onda T.

El diagnóstico inicial es TAC simple de cráneo, que tiene una sensibilidad del 95-100% para detectar hemorragia subaracnoidea en las primeras 12 horas y disminuye al 50% la sensibilidad posterior a una semana siendo indetectable a las 2-3 semanas<sup>5</sup>. La Escala de Fisher nos muestra la relación entre la cantidad de sangre que se visualiza en la tomografía computada y el riesgo de vasoespasmio (Tabla 2).

Tabla 2. Escala de Fisher en hemorragia subaracnoidea.	
Grado 1	No se halla sangre en el espacio subaracnoideo
Grado 2	Capas difusas o verticales de < 1 mm de grosor
Grado 3	Coágulo focal o capa vertical $\geq$ 1 mm
Grado 4	Coágulo intracerebral o intraventricular con HSA difusa o sin ella

Si la TAC sale normal en la HSA se realiza punción lumbar después de las 12 hrs de inicio del evento ya que es el tiempo en que los eritrocitos se lisan y forman bilirrubina tornando xantocrómico el LCR centrifugado<sup>5</sup>.

La angiografía convencional es el gold estándar con una sensibilidad del 95%<sup>22</sup>.

Las principales complicaciones neurológicas posterior a ruptura aneurismática son: resangrado, isquemia cerebral tardía e hidrocefalia (20% de los casos)<sup>23</sup>.

El manejo inicial de HSA incluye los principios básicos de soporte vital ABC. Se deben manejar en unidad de terapia intensiva para examen neurológico frecuente, monitoreo constante, línea arterial, administrar soluciones salinas. Se realiza intubación electiva en pacientes con escala de coma de Glasgow <8 para evitar aspiración y proteger vía aérea de la obstrucción.

Una de las complicaciones que hay que evitar es espasmo cerebral. El tratamiento más útil para el manejo del vasoespasmo es el calcio antagonista nimodipino (efecto neuroprotector, mejora la circulación colateral) a 60mg cada 4 horas<sup>22,23</sup>.

El tratamiento preferido es la obliteración endovascular con espirales de platino.

## 2. Trastornos de la Glándula Tiroides

### Generalidades y Fisiopatología

La glándula tiroides produce dos hormonas relacionadas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). La tirotropina (TSH), secretada por las células tirotropas de la adenohipófisis, desempeña un papel crucial en el control del eje tiroideo y es el mejor marcador fisiológico de la acción de las hormonas tiroideas. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) estimula la producción hipofisaria de TSH, la cual estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas actúan por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y de TSH. La TRH es el regulador positivo principal de la síntesis y la secreción de TSH. Las hormonas tiroideas son el regulador dominante de la producción de TSH.

En la síntesis de hormonas tiroideas también influyen diversos factores del crecimiento, entre ellos, el factor I de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), factor de crecimiento epidérmico, factor transformador del crecimiento beta), endotelinas y varias citocinas.

La glándula tiroides secreta al menos 20 veces más T4 que T3. Ambas hormonas circulan unidas a proteínas plasmáticas, como la globulina de unión a la tiroxina (TBG), la transtiretina (TTR) y la albúmina.

Los niveles totales de hormona tiroidea están elevados cuando la TBG está aumentada debido a diversas condiciones médicas (concentración alta de estrógenos: embarazo, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, tamoxifeno) y reducidos cuando la unión a TBG está disminuida (andrógenos, síndrome nefrótico y otros estados de hipoproteinemia). Los niveles séricos de T4

libren permanecen normales en estas condiciones y proveen un mejor asesoramiento de la función tiroidea.

Las hormonas tiroideas tienen un impacto mayor en el sistema cardiovascular, son un modulador clave en las funciones cardiovasculares incluyendo la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica (aumenta el consumo de oxígeno en tejidos periféricos y los requerimientos de sustratos), gasto cardiaco, resistencia vascular periférica<sup>24</sup>.

La triyodotironina disminuye la resistencia vascular sistémica al dilatar la resistencia arteriolar en la circulación periférica (relaja el músculo liso de los vasos). Una disminución en la resistencia vascular sistémica disminuye el volumen arterial efectivo lo que aumenta el eje-renina-angiotensina-aldosterona, aumenta la reabsorción de sodio y por tanto el volumen plasmático<sup>25</sup>.

Las hormonas tiroideas se encuentran en abundancia en el área hipocampal, por lo que juegan un papel especial en la neurogénesis del cerebro adulto. La deficiencia de hormona tiroidea lleva a una disminución en el tamaño y número de las células granulosas del hipocampo, lo que conlleva a un deterioro cognitivo y demencia<sup>26</sup>.

Se mide TSH, T4l y T3t en pacientes con sospecha de disfunción tiroidea<sup>27</sup>. Medir niveles séricos de TSH es el test más sensible para seguimiento, diagnóstico y monitoreo de la función tiroidea<sup>28</sup>.

Se recomienda hacer una evaluación de la función tiroidea a partir de 35 años y posteriormente cada 5 años o en individuos con signos y síntomas potenciales de disfunción tiroidea o aquellos con factores de riesgo<sup>29</sup>.

## 2. 1. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo afecta aproximadamente a uno de cada 4 000 recién nacidos. La prevalencia de hipotiroidismo clínico varía entre 0.1-2%, aumenta con la edad, es más frecuente en algunas poblaciones (japonesa) siendo 10 veces más común en mujeres que en hombres, particularmente en áreas con deficiencia de iodo.

El hipotiroidismo puede ser primario, central (desórdenes del eje hipotálamo-hipófisis), transitorio o permanente.

El hipotiroidismo primario hace referencia a una deficiencia en la glándula tiroides que conlleva a disminución en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las principales causas son: tiroiditis autoinmune crónica, tiroiditis linfocítica crónica, tiroiditis atrófica, aumento persistente de la tiroiditis subaguda o postparto (se observa en el 3-16%), lesión tiroidea (tiroidectomía, tratamiento con iodo radiactivo, radiación externa de cabeza y cuello), fármacos que alteran la función tiroidea (amiodarona que causa hipotiroidismo en 5-25%<sup>25,30</sup>, medio de contraste, carbonato de litio, interferón alfa en el 15%<sup>30</sup>, etionamida, sulfonamidas, sulfonilureas, interleucina-2), infiltración tiroidea (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, cistinosis, tuberculosis, SIDA, linfoma, leucemia), sustancias tóxicas (herbicidas, pesticidas), agenesia o disgenesia del tiroides<sup>29</sup>. La tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto) es la principal causa de hipotiroidismo primario.

El hipotiroidismo central se divide en secundario (defecto en la glándula hipófisis) y terciario (defecto en el hipotálamo). Las causas son: tumores hipofisarios (adenomas, metástasis), hemorragia, necrosis, aneurismas, cirugía, trauma, desórdenes infiltrativos, enfermedades infecciosas, hipofisitis linfocítica crónica, anomalías congénitas, defectos en la liberación de tirotrópica, TSH o ambas.



El hipotiroidismo transitorio ocurre en estado de tiroiditis; las formas comunes de tiroiditis incluyen: tiroiditis subaguda (precedido semanas antes por un síndrome viral), tiroiditis silente y tiroiditis postparto.

Los signos más comunes de hipotiroidismo son bradicardia, hipertensión leve, aumento de los niveles de colesterol total y creatina-cinasa. (Tabla 1).

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas más comunes del hipotiroidismo**

	SÍNTOMAS	SIGNOS
Generales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia al calor</li> <li>• Astenia</li> <li>• Aumento de peso</li> </ul>	Hipotermia
Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia</li> <li>• Pérdida de memoria</li> <li>• Cambios en la personalidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia</li> <li>• Bradilalia</li> <li>• Bradipsiquia</li> <li>• «Psicosis hipotiroidea»</li> <li>• Reducción de la audición y del sentido del gusto</li> <li>• Ataxia y retraso de la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos</li> <li>• Calambres</li> </ul>
Neuromusculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad</li> <li>• Dolor articular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez articular</li> <li>• Síndrome del túnel carpiano</li> </ul>
Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas</li> <li>• Estreñimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macroglosia</li> <li>• Ascitis</li> </ul>
Cardiorrespiratorias	Disminución de la tolerancia al ejercicio físico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voz grave y hablar lento</li> <li>• Bradicardia</li> <li>• Hipertensión leve/moderada</li> <li>• Derrame pericárdico</li> <li>• Derrame pleural</li> </ul>
Esfera gonadal y genital	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de la libido</li> <li>• Disminución de la fertilidad</li> <li>• Alteraciones menstruales</li> </ul>	
Piel y faneras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piel áspera y fría</li> <li>• Cara hinchada y blanda</li> <li>• Caída del vello</li> <li>• Caída del cabello</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coloración pálida o amarillenta</li> <li>• Cabello áspero y quebradizo</li> <li>• Reducción del pelo del tercio distal de las cejas</li> <li>• Uñas estriadas y quebradizas</li> <li>• Axilas secas</li> <li>• Hinchazón periorbitaria</li> <li>• Edema sin fovea en cara, dorso de las manos y tobillos</li> </ul>

El diagnóstico se basa en la combinación del contexto clínico y estudios de laboratorio. Pacientes con hipotiroidismo primario tienen: TSH elevada con T3t y T4l bajas. En hipotiroidismo central se observa T3t y T4l baja, la TSH puede estar baja, normal o ligeramente alta y se debe evaluar la función del eje hipotálamo-

hipofisiario y si se hace el diagnóstico se debe realizar estudios de imagen cerebral y de la glándula pituitaria<sup>27</sup>.

### Hipotiroidismo Subclínico.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico va de 4-10% en la población adulta<sup>26</sup>.

El hipotiroidismo subclínico se observa en 6 a 8% de las mujeres (10% en las mayores de 60 años) y 3% de los varones<sup>27</sup>. El hipotiroidismo subclínico se define como un estado en el que los niveles séricos de T3 y T4 están dentro de límites normales pero hay disfunción tiroidea subyacente que se evidencia como un incremento leve de la TSH sérica, siendo la causa más común la tiroiditis crónica autoinmune<sup>27,29</sup>.

Cada año el 4-18% de los que presentan hipotiroidismo subclínico desarrollan hipotiroidismo clínico. Los riesgos para progresar a hipotiroidismo clínico son edad, sexo femenino, niveles séricos de TSH mayor de 20mcU/ml, anticuerpos antiperoxidasa con una prevalencia anual d 4.3% dependiendo de la causa de deficiencia de hormona tiroidea<sup>29</sup>.

Pueden estar asintomáticos, o presentar síntomas vagos, inespecíficos como fatiga, debilidad generalizada, depresión, alteraciones en la memoria, cognición y sueño. En algunos casos, las manifestaciones de deficiencia de hormona tiroidea en el anciano pueden ser erróneas atribuidas a los efectos de la edad. El hipotiroidismo subclínico aumento el riesgo de enfermedad de Alzheimer con un riesgo de 3 veces más en un periodo de 2 años<sup>26</sup>.

Se ha observado una alta incidencia de aterosclerosis aórtica e infarto al miocardio en mujeres con hipotiroidismo subclínico. Una TSH elevada entre 4-15mIU/ml con T4l y T3t normal es sugestivo de hipotiroidismo subclínico<sup>27</sup>.

Causas de aumento de TSH sérico no asociado con hipotiroidismo subclínico persistente: alteración en la función renal, recuperación del síndrome eutiroideo enfermo, insuficiencia adrenal no tratada, fármacos como metoclopramida y fenotiazina<sup>29</sup>.

## 2. 2. Hipertiroidismo

El término tirotoxicosis hace referencia a un estado de hormonas tiroideas circulantes aumentadas sin distinguir la causa. El término hipertiroidismo implica que el origen del exceso de hormona tiroidea deriva del incremento de la producción de hormona de la glándula tiroidea.

La prevalencia de hipertiroidismo es de 1.2% siendo el 0.7% hipertiroidismo subclínico. La causa más común de tirotoxicosis es la enfermedad de Graves. Otras causas comunes es el bocio tóxico multinodular, adenoma tóxico solitario y tiroiditis (subaguda o de Quervain que casi siempre va precedida de una infección viral), linfocítica, por medicamentos: litio, amiodarona (causa tirotoxicosis en el 23%)<sup>30</sup>, INF-alfa, IL-2.

Otras causas menos comunes son: adenoma hipofisario secretor de TSH, tumores trofoblásticos (mola hidatiforme, coriocarcinoma), *struma ovarii*, cáncer tiroideo metastásico, resistencia a la hormona tiroidea, tirotoxicosis facticia<sup>31</sup>.

Las manifestaciones neurológicas habituales de este trastorno consisten en hiperreflexia, atrofia muscular y miopatía proximal sin fasciculaciones. La fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años que ocurre en 5-15%<sup>25</sup>. (Tabla 2).

La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es una exacerbación del hipertiroidismo que puede poner en riesgo la vida del paciente; se acompaña de fiebre, delirio, convulsiones, coma, vómito, diarrea e ictericia. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca, arritmia o hipertermia es de aproximadamente 30%, incluso con tratamiento. La crisis tirotóxica suele estar desencadenada por enfermedades agudas (p. ej., accidente vascular cerebral, infección, traumatismo, cetoacidosis diabética), cirugía (en especial tiroidea) y tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con hipertiroidismo parcialmente tratado o no tratado.

**Tabla 2.** Manifestaciones más comunes en hipertiroidismo

<b>Síntomas</b>	<b>%</b>		<b>%</b>
Nerviosismo	99	Debilidad	70
Hiperhidrosis	91	Hiperorexia	65
Intolerancia al calor	89	Molestias oculares	54
Palpitaciones	89	Mayor frecuencia de evacuaciones	33
Fatiga	88	Diarrea	23
Perdida de peso	85	Anorexia	9
Taquicardia	82	Constipación	4
Disnea	75	Aumento de peso	2

<b>Signos</b>	<b>%</b>		<b>%</b>
Taquicardia	100	Alteraciones oculares	71
Bocio	97-100	Fibrilación auricular	10
Alteraciones cutáneas	97	Esplenomegalia	10
Temblor	97	Ginecomastia	10
Aleteo	77	Vitiligo	1

Los betabloqueadores mejoran la función cardíaca y disminuyen el riesgo cardiovascular<sup>29</sup>. El tratamiento del estado tirotóxico sólo convierte la fibrilación en ritmo sinusal en menos de la mitad de los enfermos.

El diagnóstico por laboratorio es supresión de TSH  $<0.05$  microU/mL, aumento de T4I en el 95% de los pacientes<sup>31</sup>.

### Hipertiroidismo Subclínico

El hipertiroidismo subclínico es común durante el tratamiento con T4 presente hasta en el 10-30% de los pacientes.

La prevalencia de hipertiroidismo subclínico en la población general oscila entre 0.7-12.4%. Es más prevalente en mujeres y en ancianos. La prevalencia depende de la causa de la enfermedad, sexo, edad, ingesta de iodo.

La causa más frecuente de hipertiroidismo subclínico es exógeno debido a exceso de tratamiento hormonal en pacientes hipotiroideos o por tratamiento supresor de tirotropina.

El hipertiroidismo subclínico endógeno se asocia con autoinmunidad (enfermedad de Graves, bocio multinodular, adenoma funcionante autónomo).

Hay que hacer diagnóstico diferencial de otras causas que originen disminución de TSH como síndrome eutiroides enfermo, enfermedades psiquiátricas, fármacos (glucocorticoides, dopamina, dobutamina), disfunción hipofisaria, disminución de la depuración de hormona tiroidea relacionado a edad avanzada<sup>29</sup>.

## **2. 3. Síndrome eutiroides enfermo**

El síndrome eutiroides enfermo no es un síndrome verdadero pero refleja alteraciones en las pruebas de función tiroidea en diversas situaciones clínicas que incluyen T3 disminuida, T4 normal o baja y T3r alta con TSH normal. Se observa en el 75% de los pacientes hospitalizados<sup>24,28</sup>.

Las anormalidades de la función tiroidea pueden ocurrir dentro de horas de la enfermedad aguda y la magnitud de estas alteraciones se correlaciona con la severidad de la enfermedad.

La manifestación más común de alteración tiroidea que se observa es disminución de los niveles de T3.

El diagnóstico generalmente se hace en un paciente severamente enfermo sin antecedentes de enfermedad hipofisiaria previa, sin signos clínicos de hipotiroidismo, T4l baja (<4mcg/dL), TSH normal o baja, y T3 baja. La T3r puede estar normal o alta y no es diagnóstica<sup>32</sup>. Los niveles de T4t y T3t son menos exactos porque muchos medicamentos y condiciones médicas pueden interferir con la globulina de unión tiroidea.

#### Síndrome eutiroideo enfermo y condiciones médicas asociadas.

Las condiciones clínicas específicas que causan alteración en las hormonas tiroideas son: inanición (disminución de los niveles de T3t y T3l en las 24-48 hrs), ayuno (disminuyen los niveles de hormona tiroidea, TSH y TRH). La disminución en la ingesta de carbohidratos causa disminución de T3, aumento de T3r, y disminución de niveles de la proteína tiroglobulina de unión tiroidea.

Las enfermedades infecciosas o sepsis involucran mecanismos centrales y periféricos incluyendo disminución de la secreción de TSH por la hipófisis, disminución de la secreción de T3 y T4 y alteración en la conversión periférica de T4 a T3. Estos cambios contribuyen a disminución de T4, T4l, T3 y TSH; las citoquinas proinflamatorias tienen como rol la supresión de la TSH en sepsis<sup>24</sup>.

Se observan alteraciones en las pruebas de función tiroidea en pacientes con cardiopatía isquémica (T3 disminuida, T3r alta, TSH y T4 baja), insuficiencia cardiaca congestiva y posterior a bypass coronario.

En el síndrome nefrótico los niveles de T3 están disminuidos con T3r normal o baja debido a pérdida de la proteína tiroglobulina por la orina junto con otras proteínas. La enfermedad renal terminal altera el eje hipotálamo-hipofisario-tiroides lo que ocasiona disminución de T3t y T3l; estos valores también es secundario a la acidosis metabólica crónica en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.

#### Síndrome eutiroideo enfermo y fármacos relacionados.

Fármacos que se administran a pacientes con enfermedad sistémica y alteran las pruebas de función tiroidea:

-*Glucocorticoides*. Afectan el eje hipotálamo-hipófisis-hormona, supresión aguda de TSH, disminución de la conversión de T4 a T3, concentraciones disminuidas de tiroglobulina, todo esto resulta en la disminución de TSH, T3t y T4t baja, T4l normal o ligeramente baja, se observan estas alteraciones a las 24-36 hrs de inicio del fármaco.

-*Dopamina*. El uso prolongado de dopamina suprime TSH y por tanto hay disminución de T4t, T4l, T3t y T3l con hipotiroidismo secundario.

-*Amiodarona*. Inhibe la conversión de T4 a T3 lo que disminuye niveles de T3 y aumenta T3r, aumenta niveles de T4l y T4t. La amiodarona puede causar hipotiroidismo en 5-25% de los pacientes e hipertiroidismo en 2-10%.

-*Fenitoína*. Aumenta el metabolismo hepático de T4 y T3 y causa disminución de T4l y T3r con TSH normal<sup>24</sup>.

Otros medicamentos: estrógenos, tamoxifeno, citrato, heroína, metadona, fluoracilo, andrógenos, ácido nicotínico, levodopa, bromocriptina, octreotide, furosemide intravenoso (>80mg/d), salicilatos (>2g/d), naproxeno, diclofenaco, heparina intravenoso, carbamazepina<sup>28</sup>.

## **2. 4. Disfunción Tiroidea y Sistema Cardiovascular**

La alteración tiroidea aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo aumentan el riesgo de hipertensión arterial. La presión arterial sistólica y diastólica aumenta linealmente con el aumento de TSH (rango normal: 0.50-3.5mU/L). Un aumento en la TSH se ha propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial periférica en mujeres.

### Hipotiroidismo y Sistema Cardiovascular

Los cambios hemodinámicos que se observan en el sistema cardiovascular dependen de la severidad de deficiencia de hormona tiroidea y se observa aumento en la resistencia vascular sistémica, disfunción diastólica, disminución en la función sistólica con disminución de la precarga.

La aterosclerosis arterial coronaria es dos veces más común en pacientes con hipotiroidismo. Los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria son aumento del C-LDL, hiperhomocisteinemia, disfunción endotelial. El 4-14% de los pacientes con hipercolesterolemia (aumento de LDL y apolipoproteína B) tienen hipotiroidismo primario.

La homocisteína es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular aterosclerótica temprana y trombosis



venosa. Las hormonas tiroideas modulan la expresión genética y el sistema enzimático involucrados en el metabolismo de la homocisteína<sup>33,34</sup>.

La anormalidad cardíaca que se presenta más es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo por relajación miocárdica lenta y alteración en el llenado ventricular. Se observa hipertensión diastólica en el 20-40% de los pacientes con hipotiroidismo clínico<sup>25</sup>. Tres factores contribuyen a la hipertensión arterial: aumento en la resistencia vascular periférica, aumenta la rigidez arterial y disfunción endotelial<sup>35</sup>. Prolongan el intervalo QT.

#### Tirotoxicosis y Sistema cardiovascular

La T3 tiene efectos directos sobre el corazón al aumentar la producción de proteínas miofibrilares, altera los canales de sodio, potasio y calcio, lo que disminuye la duración del potencial de acción y el periodo refractario del miocardio auricular llevando a un aumento de la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco en un 50-300%<sup>25</sup>. Hay un aumento en el índice de masa del ventrículo izquierdo que es un factor cardiovascular de mal pronóstico en la población general.

La taquicardia sinusal en reposo y durante el sueño es el signo cardiovascular más común de tirotoxicosis<sup>25,31</sup>, en ocasiones se acompaña de palpitaciones (aumento del tono simpático y disminución del tono parasimpático), aumento en la presión de pulso y precordio hiperdinámico. Pueden tener dolor torácico ya que aumenta la demanda de oxígeno en miocardio y sufren de espasmo arterial coronario y por tanto de cardiopatía isquémica<sup>31</sup>.

En pacientes ancianos con tirotoxicosis, es común encontrar fibrilación auricular (FA). La prevalencia de FA en pacientes con hipertiroidismo de recién

diagnóstico aumenta con la edad siendo de 2-30% después de los 60 años de edad<sup>34,36</sup>. Menos del 1% de los pacientes con FA de recién diagnóstico son causados por hipertiroidismo primario<sup>34</sup>. La FA tirotóxica se asocia con aumento del riesgo de embolismo<sup>36</sup>. Se observan niveles disminuidos de homocisteína en hipertiroidismo<sup>34</sup>.

## **2. 5. Disfunción Tiroidea y Efectos en la Coagulación y Fibrinólisis**

El exceso o déficit de hormona tiroidea es el principal responsable del estado hipercoagulable e hipocoagulable respectivamente, que puede estar influenciado por mecanismos autoinmunes<sup>39</sup>, los cuales modifican procesos fisiológicos de hemostasia primaria y secundaria lo que conlleva a hemorragia o trombosis.

La púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome antifosfolípidos secundario o la hemofilia adquirida se han asociado con alteraciones tiroideas autoinmunes.

La influencia de las hormonas tiroideas en el sistema coagulación-fibrinólisis está mediado principalmente por la interacción entre la hormona y sus receptores<sup>39</sup>.

La hormona T4 tiene un impacto directo en la función plaquetaria intrínseca.

### Hipotiroidismo y sistema coagulación-fibrinólisis

Pacientes con hipotiroidismo tienen disminución en la actividad fibrinolítica, bajos niveles de dímero D, tienen aumento del factor VII activado lo que origina un estado hipercoagulable<sup>29</sup>.

En hipotiroidismo subclínico tienen mayor prolongación de la formación de trombo plaquetario<sup>39</sup>, por tanto el hipotiroidismo se ha asociado como factor protector en pacientes con infarto agudo. La agregación de plaquetas en el sitio de ruptura de la placa se ha implicado en la patogénesis de la aterosclerosis.

Pacientes con hipotiroidismo primario tienen mayor riesgo de hemorragia ya que se asocia con prolongación del tiempo de sangrado como consecuencia de la enfermedad de vWF adquirida tipo I debido a una deficiencia de la síntesis del factor VIII y de vWF<sup>40</sup>, que se explica por disminución en la síntesis de proteínas. El tratamiento con reemplazo hormonal regresa a valores normales de vWF al aumentar la liberación de vWF de las células endoteliales debido a una elevación en la sensibilidad a epinefrina posterior al tratamiento con hormonas tiroideas y por estimulación de la síntesis de proteínas hepáticas<sup>40</sup>.

#### Hipertiroidismo y sistema coagulación-fibrinolisis

Pacientes con hipertiroidismo tienen tendencia a desarrollar complicaciones tromboembólicas (trombosis del seno venoso cerebral)<sup>39</sup>.

El hipertiroidismo se asocia con aumento en los niveles de actividad del factor de von Willebrand (vWF) que es un marcador de riesgo cardiovascular<sup>40</sup>. El vWF actúa como una proteína de adhesión para la adhesión y agregación plaquetaria. Los niveles elevados de vWF llevan a aumento de la formación de coágulo plaquetario.

La isquemia cerebral aguda se ha descrito en hipertiroidismo de manera independiente a la fibrilación auricular tirotóxica e infarto cardioembólico. La corrección del hipertiroidismo con tiamazol disminuye la formación de trombo plaquetario.

En pacientes con hipertiroidismo se han descrito aumento en los niveles de fibrinógeno, factor VIII y IX, vWF, antitrombina III e inhibidor-1 del activador del plasminógeno. El factor X y el activador tisular del plasminógeno están

disminuidos indicando disfunción vascular endotelial y disminución de la actividad fibrinolítica<sup>40</sup>.

### **3. Infarto Cerebral y Fibrilación Auricular por Tirotoxicosis.**

Una complicación de la FA es accidente cerebrovascular hasta en el 25% de los casos con el máximo riesgo a la hora de presentación de la FA. La fibrilación auricular no valvular está presente en el 16% de los pacientes con infarto isquémico con una incidencia 5 veces mayor, y si coexiste enfermedad cardiaca reumática se eleva el riesgo hasta 17 veces<sup>36</sup>. Esta incidencia aumenta con la edad por lo que se presenta en una tercera parte en mayores de 75 años. Aproximadamente del 10-15% de los pacientes con hipertiroidismo primario que tienen FA tienen un evento embólico arterial<sup>34,37</sup>. La tasa anual de infarto cerebral entre pacientes con FA es de 5%<sup>38</sup>. Se aumenta el riesgo de infarto en pacientes que además de tener FA presentan hipertensión arterial, infarto previo, isquemia cerebral transitoria, disfunción sistólica ventricular izquierda. El administrar warfarina reduce el riesgo de infarto en un 70% en pacientes con FA<sup>38</sup>.

## **IV. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO**

### **1. Título.**

Estudio de la función tiroidea y su papel como factor de riesgo para el desarrollo de evento vascular cerebral isquémico. Análisis de casos y revisión de conceptos.

### **2. Tipo de investigación.**

Epidemiológico, estudio de tipo casos y controles, retrospectivo.

### **3. Investigadores.**

2.1 Investigador Responsable.

2.2. Investigador Principal: Esmeralda Aspuru García. Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna del Hospital Español de México.

### **4. Sede.**

División de Medicina Interna del Hospital Español de México.

### **5. Planteamiento del Problema.**

Es importante conocer si las alteraciones en la función tiroidea pueden tener un papel importante como factor de riesgo en el desarrollo de un evento vascular cerebral de tipo isquémico ya que las hormonas tiroideas tienen múltiples efectos en diversos sistemas (cardiovascular, coagulación-fibrinólisis, eje hipotálamo-hipofisiario) y las anomalías en las mismas aumentan el riesgo cardiovascular lo cual conlleva a un aumento teórico de desarrollar EVC de tipo isquémico.

## **6. Justificación.**

Esta investigación adquiere trascendencia ya que el evento vascular cerebral se coloca como la primera causa de discapacidad a nivel mundial, y este estudio contribuye con la evaluación del riesgo de evento vascular cerebral de tipo isquémico en pacientes con alteraciones en las pruebas de función tiroidea, aspecto que ha sido poco explorado a nivel nacional e internacional, lo que haría necesaria la adopción de ciertas conductas de evaluación diagnóstica inicial y terapéutica que permitan atenuar este riesgo, prevenir posibles complicaciones y secuelas de las mismas.

## **7. Objetivo.**

El objetivo principal del estudio es determinar el papel que desempeña las pruebas de función tiroidea y su alteración en el desarrollo de eventos vasculares cerebrales de tipo isquémico, así como estimar la prevalencia de la misma en pacientes admitidos a Urgencias del Hospital Español de México, analizando distintas variables para poder saber si en la población estudiada las variables son estadísticamente significativas e identificar si existe asociación.

## **8. Diseño.**

8.1. Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, abierto.

8.2. Participación del investigador.

Observacional. El observador no modifica el fenómeno.

8.3. Tiempo en que suceden los eventos.

Retrospectivo. Considera hechos ya sucedidos y obtiene datos de expedientes clínicos, radiografías, laminillas.

## **9. Material y Método.**

### 9.1. Análisis

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral (EVC) de tipo hemorrágico, isquémico e Isquemia Cerebral Transitoria (TIA) que acudieron para su atención a Urgencias del Hospital Español de México entre Enero de 2007 y Diciembre de 2009. Se obtuvo del expediente de los pacientes los resultados sobre sus características demográficas y clínicas. Para cada paciente considerado dentro de la serie se recabó edad, sexo, antecedentes de enfermedades crónico degenerativas, otras comorbilidades (enfermedad tiroidea previa, cardiopatía isquémica, alcoholismo, insuficiencia renal, hepatopatía, trastorno depresivo mayor), motivo de admisión, así como resultados de exámenes de laboratorio (pruebas de función tiroidea al ingreso o en los tres años previos al momento del diagnóstico) e imagenología (tomografía axial computada o resonancia magnética, ecocardiograma transtorácico y ECO doppler carotídeo y de arterias vertebrales). Se construyó una base de datos usando el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 15 para determinar la estadística descriptiva; posteriormente se realizó un análisis del riesgo de complicaciones con el programa EMB calc. Versión 2.1. Se determinó por medio de la prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrada) la significancia estadística. En los casos en los que se compararon proporciones se determinaron los valores

Z y se compararon contra la distribución de  $\chi^2$  para determinar su significancia en una prueba de 2 colas.

9.2. Tamaño de la muestra: No requiere

9.3. Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

Secuencial: Los casos se integran a los grupos conforme se van presentando.

## **10. Criterios de Selección.**

### 10.1.1. Criterios de Inclusión.

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplan con lo siguientes criterios:

- Edad mayor a 18 años.
- Admisión proveniente del servicio de Urgencias del Hospital Español de México con diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico, hemorrágico o isquemia cerebral transitoria.
- Expediente clínico completo
- Cuenta con autorización del comité de investigación y bioética de la revisión de su expediente.

### 10.1.2. Criterios de Exclusión.

- Todos los pacientes con diagnóstico diferente de a los mencionados en el punto 10.1.1
- Pacientes que no cuenten con pruebas de función tiroidea en un periodo de 3 años previo al diagnóstico y no mayor de 72 horas al inicio del evento vascular cerebral.
- Pacientes con perfil reumatológico positivo y/o antecedente de trombofilia.
- Expediente clínico incompleto.



## 10.2. Tabla 2. Definición de variables

Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Intervalo	T4 total alta	Nominal
Sexo	Nominal	T4 total baja	Nominal
TSH alta	Nominal	T4 alterada	Nominal
TSH baja	Nominal	TSH alterada	Nominal
DM	Nominal	TAC O RM alterada	Nominal
HAS	Nominal	Doppler carotídeo alterado	Nominal
Dislipidemia	Nominal	Ecocardiograma alterado.	Nominal
Tabaquismo	Nominal	Eutiroideo	Nominal
T3 libre baja	Nominal	Eutiroideo enfermo	Nominal
T3 libre alta	Nominal	Hipotiroidismo subclínico	Nominal
T3 total baja	Nominal	Hipotiroidismo clínico	Nominal
T3 total alta	Nominal	Hipertiroidismo subclínico	Nominal
T4 libre baja	Nominal	Hipertiroidismo clínico	Nominal
T4 libre alta	Nominal	FA	Nominal
T3 alterada	Nominal	EVC isquémico	Nominal

### 10.2.1. Definición operacional de las variables:

**Edad:** Número de años cumplidos.

**Sexo:** Género del paciente masculino o femenino.

**TSH alta:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por arriba de 4.2 mU/L. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**TSH baja:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por debajo de 0.27 mU/L. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T3 libre alta:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por arriba de 4.6 mcU/dl. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T3 libre baja:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por debajo de 1.8 mcU/dl. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T3 total alta:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por arriba de 2.02 mcU/dl. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T3 total baja:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por debajo de 0.85 mcU/dl. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T4 libre alta:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por arriba de 1.7 mcU/dl. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T4 libre baja:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por debajo de 1.1 mcU/dl. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T4 total alta:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por arriba de 14.06 mcU/dl. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T4 total baja:** Resultado reportado en el expediente del paciente con un valor por debajo de 5.14 mcU/dl. (De acuerdo a los parámetros establecidos del laboratorio central del Hospital Español de México).

**T3 alterada:** Presencia de alguna alteración a nivel de T3 libre o total ya sea alta o baja.

**T4 alterada:** Presencia de alguna alteración a nivel de T4 libre o total ya sea alta o baja.

**TSH alterada:** Presencia de alguna alteración a nivel de TSH ya sea alta o baja.

**Diabetes Mellitus:** Según la OMS, la DM es una enfermedad crónica, causada por deficiencia y/o adquirida en la producción de insulina por el páncreas o inefectividad de la insulina producida. Esta deficiencia determina un aumento de la glucosa en sangre que provoca daños en diferentes sistemas corporales.

**Hipertensión Arterial Sistémica:** De acuerdo a la JNC 7, se denomina a la presencia de una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias con cifras a nivel sistólico por arriba de 140 mmHg y en la medición diastólica por arriba de 90 mmHg.

**Dislipidemia:** Se denomina así al conjunto de patologías caracterizadas por alteraciones en las concentraciones de los lípidos sanguíneos y de los componentes de las lipoproteínas circulantes, a un nivel que implica un riesgo para la salud (concentraciones anormales de: CT, HDL, LDL o TG).

**Ecocardiograma alterado:** Presencia de alguna alteración sin importar cual fuere en el ecocardiograma.

**TAC o RM alterado:** Presencia de alguna alteración sin importar cual fuere en la TAC o en RM.

**Doppler carotideo alterado:** Presencia de alguna alteración sin importar cual fuere en el Doppler carotideo.

**Fibrilación auricular:** Arritmia de origen auricular caracterizada por una actividad totalmente irregular que determina la ausencia de una contractilidad de respuesta ventricular irregular.

**EVC isquémico:** Trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma permanente provocado por la disminución del flujo sanguíneo cerebral de forma total (isquemia global) o parcial (isquemia focal), teniendo como mecanismos: trombótico, embólico, hemodinámico<sup>7</sup>.

**Eutiroideo:** Se refiere a un paciente con adecuada función tiroidea y sin alteraciones en la medición de los parámetros usados para evaluar esta función.

**Síndrome Eutiroideo Enfermo:** Son aquellos pacientes en los cuales los valores séricos de las hormonas tiroideas están alterados en ausencia de enfermedad tiroidea. La manifestación más común es la disminución de los niveles de T3.

**Hipotiroidismo subclínico:** Es aquella alteración en que la TSH se encuentra elevada y las hormonas tiroideas están dentro de la normalidad.

**Hipotiroidismo clínico:** Se caracteriza por la elevación de las cifras de TSH con descenso de las cifras de T4 y T3, con síntomas y signos de hipofunción tiroidea.

**Hipertiroidismo subclínico:** Es aquella alteración en que la TSH se encuentra disminuida y las hormonas tiroideas están dentro de la normalidad

**Hipertiroidismo clínico:** Es una enfermedad provocada por el exceso de acción de las hormonas tiroideas a nivel de sus órganos blanco, se caracteriza por la disminución de las cifras de TSH con aumento de las cifras de T4 y T3, con síntomas y signos de hiperfunción tiroidea.

**Hipertiroidismo:** Se denomina así a la suma de los pacientes con hipertiroidismo subclínico y clínico.

**Hipotiroidismo:** Se denomina así a la suma de los pacientes con Hipotiroidismo subclínico y clínico.

### 10.3. Calendario.

- 1.- Revisión bibliográfica: 1 mes.
- 2.- Elaboración del protocolo: 1 mes.
- 3.- Obtención de la información: 4 meses.
- 4.- Procesamiento y análisis de los datos: 2 meses.
- 5.- Elaboración del informe técnico final: 1 mes.
- 6.- Divulgación de los resultados: 2 meses

Fecha de inicio: Septiembre de 2009. Fecha de terminación: Julio de 2010.

### 10.4. Recursos.

#### 10.4. 1. Recursos Humanos.

Investigador: Esmeralda Aspuru García.

Actividad: Obtención de datos, revisión bibliográfica y análisis de los resultados.

Número de horas por semana: 10 horas por semana.

#### 10.5.2. Otros Recursos:

- Se necesitó del Archivo Médico del Hospital Español como acceso al expediente clínico de los pacientes que acuden al servicio de Urgencias..
- Se necesitó una computadora, impresora, hojas.

### **11. Validación de Datos.**

Se utilizó estadística descriptiva, cálculo de proporciones y tablas de 2x2 que se mostrarán en el ANEXO 1.

### **12. Consideraciones Éticas.**

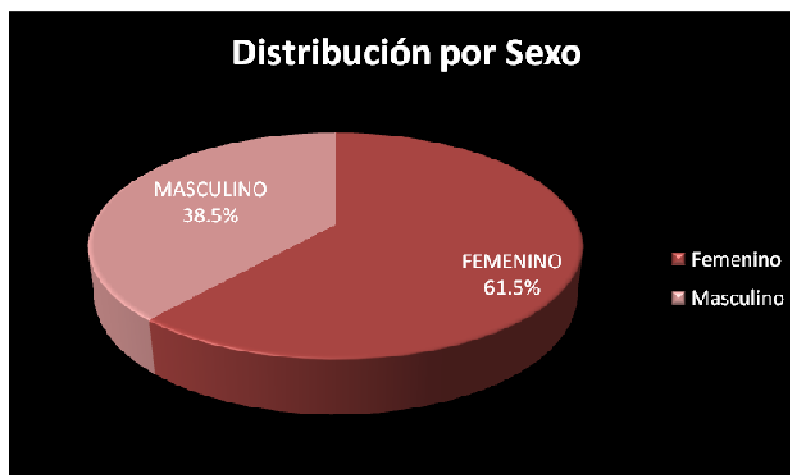
El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud donde considera este tipo de estudio como:
  - Investigación sin riesgo.
  - Todos los datos serán manejados en forma confidencial

## V. RESULTADOS

Se recolectaron un total de 409 pacientes que ingresaron por Urgencias del Hospital Español de México en un periodo de 3 años con diagnósticos de EVC isquémico, hemorrágico o TIA, de los cuales se excluyeron 261 pacientes quedando una evaluación total de 148 pacientes de los cuales el 38.5% (n=57) fueron del sexo masculino y el 61.5% (n=91) del género femenino con un promedio de edad de  $73.49 \pm 15.25$  (21-103) años.

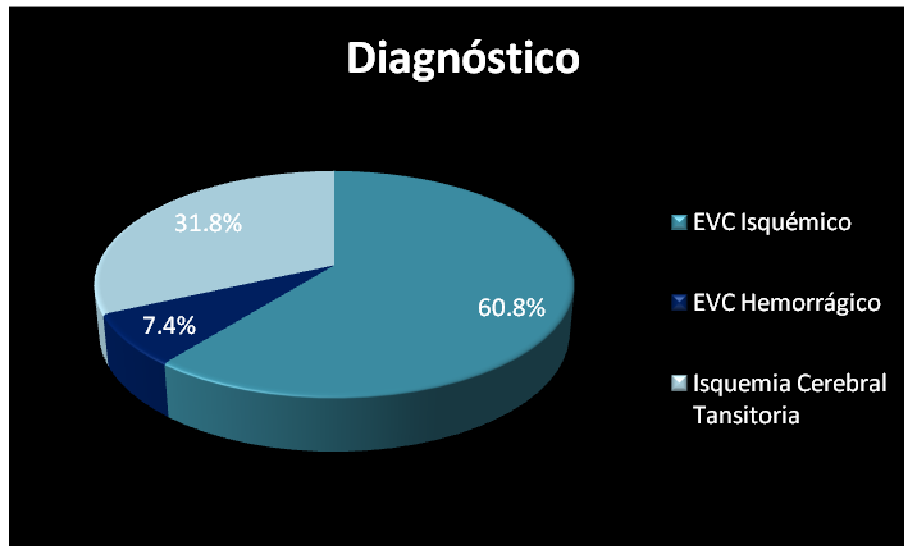
**Gráfica 1.** Proporción de individuos por sexo.



**Gráfica 1.** En esta figura se aprecia el predominio del sexo femenino sobre el masculino en los pacientes evaluados.

De éstos el 60.8% (n=90) de los pacientes tiene diagnóstico de EVC de tipo isquémico, EVC hemorrágico el 7.4% (n=11) y con TIA el 31.8% (n=47).

**Gráfica 2.** Proporción por diagnóstico neurológico



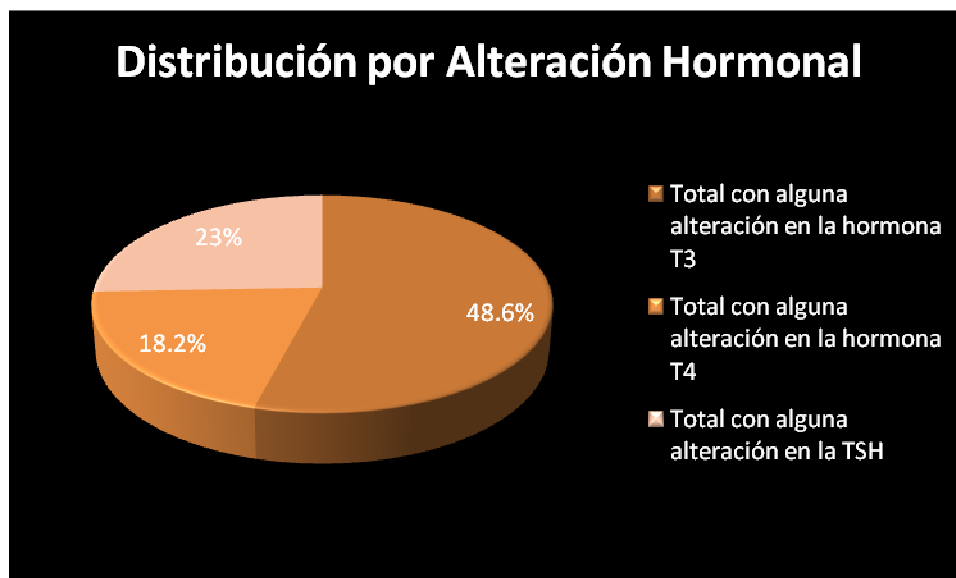
**Gráfica 2.** Frecuencia de diagnóstico neurológico siendo el hallazgo más común la presencia de EVC de tipo isquémico.

A estos pacientes se les realizó pruebas de función tiroidea encontrando que el 46.6% (n=69) de los pacientes presentó T3 total baja, un 0.7% (n=1) presentó T3 total alta, un 20.9% (n=31) presentó T3 libre baja, un 1.4% (n=2) presentó T3 libre alta, un 4.7% (n=7) de los pacientes presentó T4 libre baja, un 4.7% (n=7) presentó T4 libre alta, el 4.7% (n=7) presentó T4 total baja, un 6.1% (n=9) presentó T4 total alta, un 16.9% (n=25) presentó TSH alta, un 6.1% (n=9) con TSH baja.

El 48.6 % (n=72) de los pacientes presentó alguna alteración en la hormona T3, el 18.2% (n=27) de los pacientes presentó alguna alteración en la hormona T4 y el 23% (n=34) de los pacientes presentó alguna alteración en la TSH.



**Gráfica 3.** Muestra la distribución por alteración hormonal

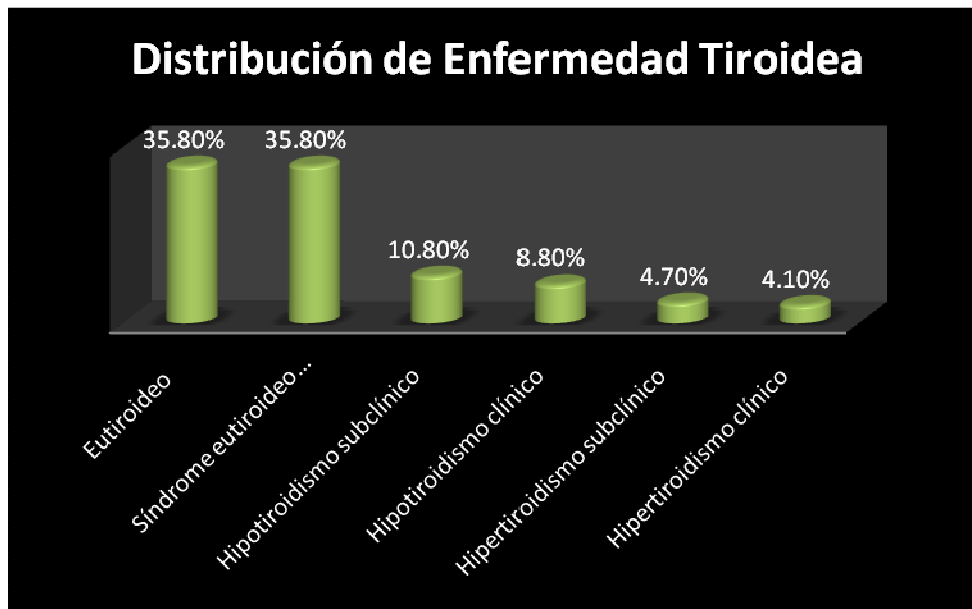


**Gráfica 3.** Se observa la proporción de pacientes con al menos alguna alteración en las hormonas T3 (ya sea T3t o T3l alta y/o baja), T4 (T4t o T4l alta y/o baja) y TSH (alta o baja), con predominio de niveles alterados en T3.

El 18.2% (n=27) de los pacientes presentó hipotiroidismo, el 10.1% (n=15) presentó hipertiroidismo y el 71.6%(n=106) resultó ser eutiroideo.

Haciendo un análisis más profundo se encontró que el 35.8% (n=53) era eutiroideo verdadero, el 35.8% (n=53) resultó con síndrome eutiroideo enfermo, el 10.8% (n=16) con hipotiroidismo subclínico, el 8.8% (n=13) hipotiroidismo clínico, el 4.7% (n=7) resultó ser hipertiroidismo subclínico y el 4.1% (n=6) con hipertiroidismo clínico.

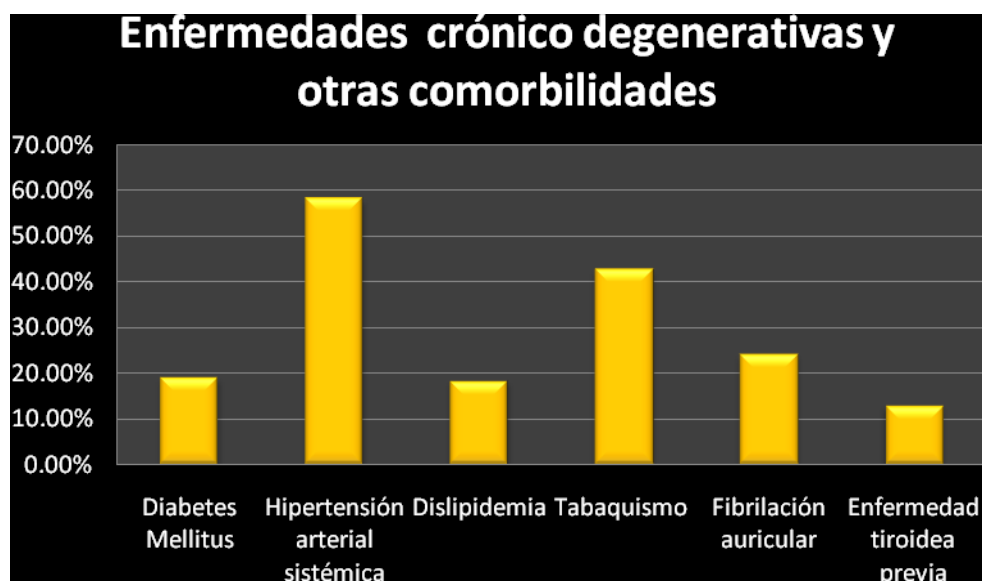
**Gráfica 4.** Muestra la distribución por diagnóstico de enfermedad tiroidea



**Gráfica 4.** Se muestra la proporción de pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea según los parámetros de niveles séricos de hormona en donde se observa que los hallazgos más comunes fueron el eutiroideo y el síndrome eutiroideo enfermo.

En cuanto a las comorbilidades un 18.9% (n=28) de los pacientes presentó diabetes mellitus, el 58.1% (n=86) previamente con hipertensión arterial sistémica, el 18.2% (n=27) de los pacientes presentó dislipidemia y el 42.6% (n=63) tenía el antecedente de tabaquismo. Otro de los hallazgos fue que el 24% (n=36) de los pacientes presentaba el diagnóstico de fibrilación auricular y el 12.8% (n=19) conocidos por enfermedad tiroidea previa.

**Gráfica 5.** Distribución de pacientes con enfermedades concomitantes.

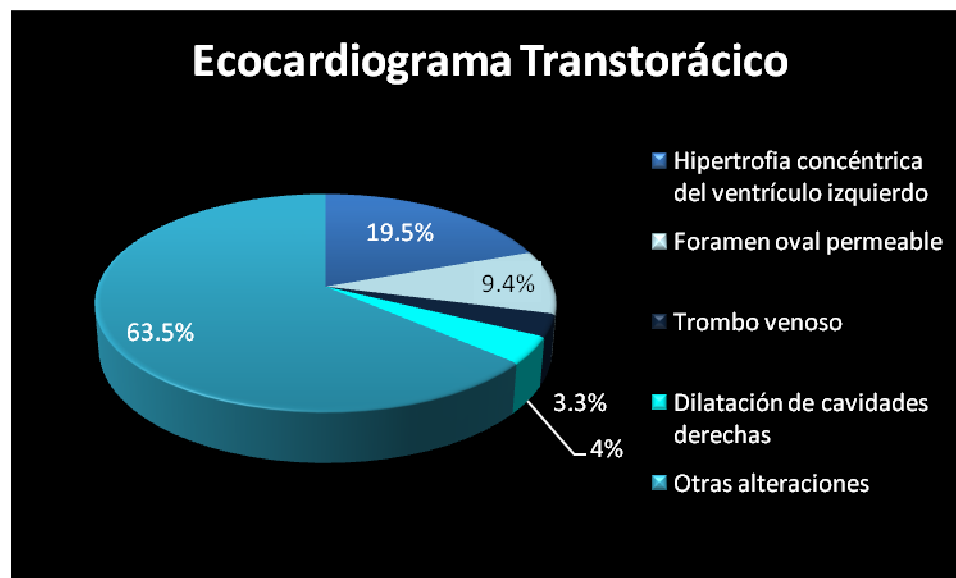


**Gráfica 5.** Patologías asociadas que presentaron la mayoría de los pacientes con presencia de algún evento vascular cerebral, siendo la enfermedad más prevalente observada en nuestro estudio la hipertensión arterial sistémica seguida del tabaquismo.

Los pacientes presentaron en un 83.1% (n=123) alguna alteración en TAC o RM realizadas a los pacientes, el 45.3% (n=67) alguna alteración en el ECO Doppler carotideo y de arterias vertebrales y el 65.5% (n=97) alguna alteración en el ecocardiograma transtorácico.

Las alteraciones más comunes encontradas en el ecocardiograma transtorácico fueron: hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (HCVI) hasta en el 19.59% (n=29), la presencia de fosa oval permeable representó el 9.45% (n=14), trombo venoso en el 3.37% (n=5), el 4.05% (n=6) con dilatación de las cavidades derechas y el resto los representaron otros hallazgos menos comunes.

**Gráfica 6.** Muestra las alteraciones más comunes en el Ecocardiograma transtorácico



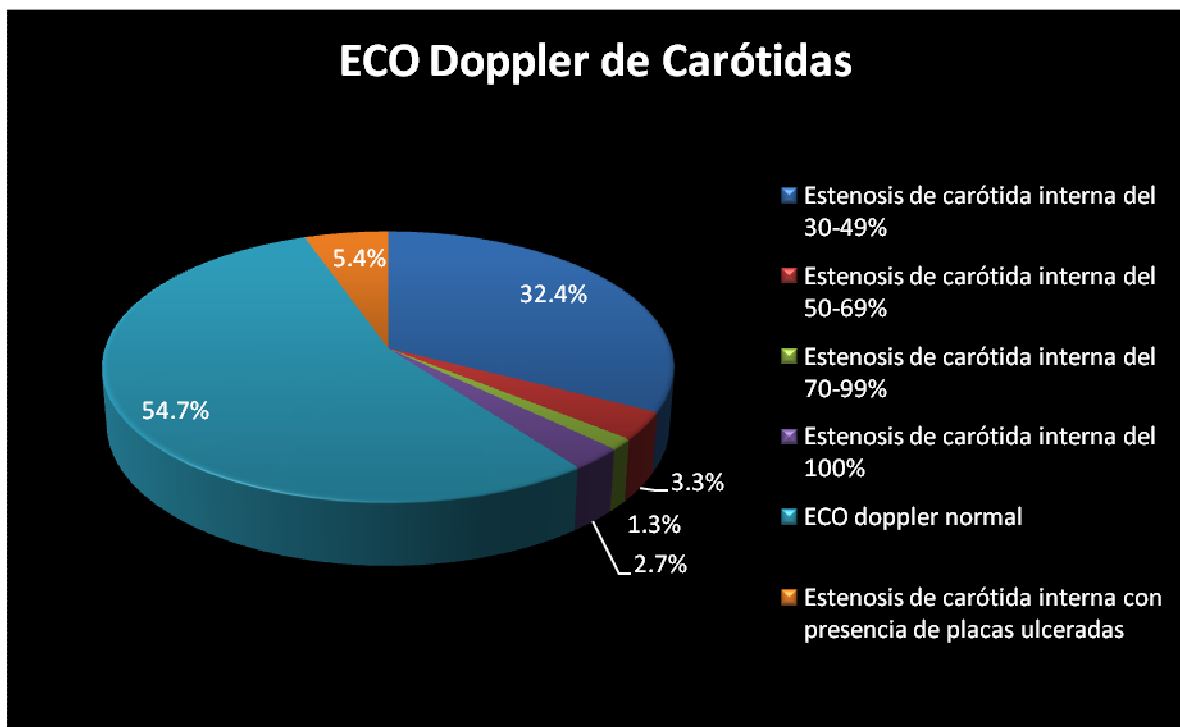
**Gráfica 6.** La alteración más común encontrada en los pacientes fue la presencia de HCVI seguida de la presencia de foramen oval permeable.

En cuanto a los hallazgos de TAC o RM se encontró que los hallazgos más comunes fueron la presencia de infarto en la arteria cerebral media izquierda con un 14% (n=7) de 50 alteraciones que se presentaron y el otro hallazgo más común fue la presencia de infarto en la arteria cerebral media derecha que representó un 10% (n=5), el resto lo representaron hallazgos menos comunes.

En cuanto al Doppler carotideo se encontró como alteración más frecuente estenosis del 30-50% de la carótida interna en un 32.4% (n=48) de los pacientes, estenosis del 50-70% en un 3.3% (n=5), seguido en un 1.3% de los pacientes con estenosis de 70-99% (n=2). En 2.7% (n=4) de los pacientes se encontró una obstrucción del 100% de la carótida interna. En 8 pacientes (5.4%) se reportó

estenosis de carótidas con presencia de placas ulceradas, el resto de los pacientes presentaron un estudio normal en un 54.7% (n=81).

**Gráfica 7.** Alteraciones más frecuentes en ECO Doppler de carótidas.



**Gráfica 7.** La alteración observada con mayor frecuencia es la estenosis de carótida interna del 30-50%. En el 5.4% de los pacientes se reportó estenosis carotídea con presencia de placas ulceradas.

En el presente estudio, de los 29 pacientes que se encontraron con hipotiroidismo 2 de ellos reportaron en el ECO Doppler la presencia de placas ulceradas, y sólo uno con hipertiroidismo presentó estenosis carotídea ulcerada.

De los pacientes con enfermedad tiroidea previa uno mostró ulceración de placas de la carótida interna. Respecto a pacientes con dislipidemia en dos casos se

reportó ECO doppler con estenosis carotídea ulcerada y en un paciente con diabetes mellitus.

Análisis del riesgo.

En cuanto al riesgo de fibrilación auricular éste sólo se incrementa con la presencia de dislipidemia y de un ecocardiograma alterado, ningún otro factor mostró incrementar significativamente ( $p < 0.05$ ) su riesgo. (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Riesgo de Fibrilación Auricular</b>				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
TSH alta	0.37	0.104-1.325	1.74	0.187
TSH baja	1.472	0.35-6.192	0.019	0.89
DM	1.314	0.522-3.307	0.114	0.736
HAS	1.179	0.547-2.539	0.051	0.821
Dislipidemia	0.095	0.012-0.724	6.32	0.012*
Tabaquismo	0.952	0.445-2.038	0.005	0.946
T3 libre baja	0.885	0.445-2.038	0.005	0.946
T3 Total baja	1.19	0.564-2.537	0.076	0.783
T3 total alta	0	0	0	0
T3 libre alta	3.171	0.193-52.03	0.001	0.982
T4 libre alta	1.25	0.234-6.785	0.033	0.855
T4 libre baja	0.5	0.05-4.33	0.033	0.855
T4 total alta	1.60	0.38-6.77	0.062	0.803
T4 total baja	1.25	0.23-6.78	0.033	0.855
TAC o RM alterada	4.39	0.98-19.64	3.35	0.067
Doppler alterado	0.60	0.28-1.31	1.159	0.282
ECO alterado	3.358	1.29-8,72	5.66	0.017
T3 alterada	1.24	0.58-2.64	0.14	0.705
T4 alterada	1.11	0.42-2.89	0.001	0.97
TSH alterada	0.6	0.22-1.59	0.65	0.42

\*  $p < 0.05$

En cuanto al EVC de tipo isquémico se incrementa su riesgo significativamente ( $p < 0.05$ ) en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular. (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Riesgo de EVC isquémico</b>				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
TSH alta	0.787	0.33-1.87	0.1	0.752
TSH baja	2.44	0.49-12.19	0.59	0.44
DM	1.2	0.51-2.82	0.041	0.839
HAS	0.859	0.43-1.68	0.074	0.786
Dislipidemia	0.44	0.18-1.027	2.919	0.088
Tabaquismo	0.85	0.441-1.673	0.076	0.782
T3 libre baja	1.46	0.63-3.37	0.465	0.495
T3 total baja	1.26	0.65-2.45	0.27	0.603
T3 total alta	0	0	0	0
T3 libre alta	0	0	0	0
T4 libre alta	0.85	0.18-3.95	0.037	0.847
T4 libre baja	1.58	0.29-8.47	0.022	0.883
T4 total alta	0.794	0.20-3.08	<0.001	0.985
T4 total baja	4.07	0.47-34.7	0.973	0.324
FA	3.46	1.40-8.56	6.72	0.01*
TAC o RM alterada	0	0	0	0
Doppler carótideo alterado	1.03	0.53-1.99	0.007	0.934
ECO alterado	0.77	0.38-1.56	0.277	0.598
T3 alterada	1.28	0.66-2.49	0.66-2.49	0.563
T4 alterada	1.36	0.56-3.27	0.222	0.637
TSH alterada	1.05	0.48-2.31	0.005	0.944

\* $p < 0.05$

Ni el hipertiroidismo o hipotiroidismo mostraron de manera general elevar significativamente el riesgo de EVC, fibrilación auricular o alguna otra alteración. (Tabla 3 y 4).

Sin embargo, todos los pacientes con EVC isquémico, hemorrágico o TIA mostraron aumento en la frecuencia de pruebas de función tiroidea alteradas (Gráfica 8).

<b>Tabla 3. Riesgo de alteraciones en pacientes con Hipertiroidismo</b>				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	1.01	0.29-3.44	0.085	0.77
TAC o RM alterada	0.93	0.24-3.608	0.061	0.805
Doppler alterado	0.678	0.21-2.12	0.153	0.696
ECO alterado	1.53	0.458-5.16	0.168	0.682
EVC isquémico	1.21	0.38-3.802	0.002	0.964

\*p<0.05

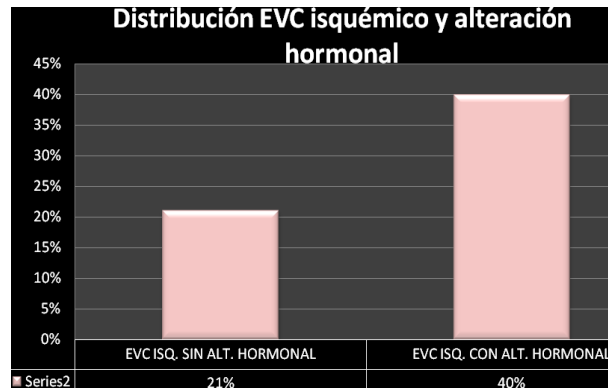
<b>Tabla 4. Riesgo de alteraciones en pacientes con Hipotiroidismo</b>				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	0.484	0.15-1.52	1.014	0.314
TAC o RM alterada	2.907	0.63-13.29	1.301	0.254
Doppler alterado	2.304	0.965-5.505	2.86	0.091
ECO alterado	1.11	0.45-2.73	<0.001	0.985
EVC isquémico	0.653	0.279-1.529	0.587	0.443

\*p<0.05

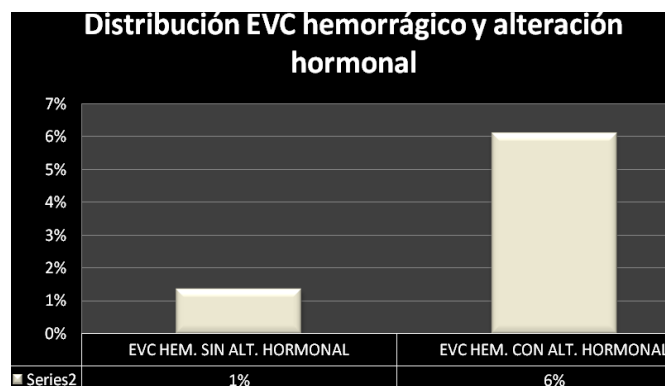


**Gráfica 8.** Distribución y asociación que existe en los pacientes con EVC y el aumento en la frecuencia de al menos alguna alteración hormonal sérica.

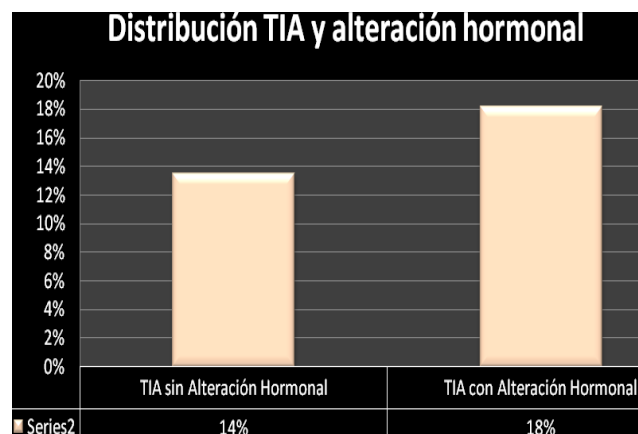
**Gráfica 8.1.** Distribución de EVC isquémico y alteración hormonal



**Gráfica 8.2.** Distribución de EVC hemorrágico y alteración hormonal



**Gráfica 8.3.** Distribución de TIA y alteración hormonal



Posteriormente se evaluó el riesgo de presentar alguna alteración entre los paciente con hipertiroidismo contra los pacientes con hipotiroidismo a nivel general en donde no se encontró que se elevara el riesgo de manera significativa en ninguno de los casos evaluados (Tabla 5).

<b>Tabla 5.</b> Riesgo de alteraciones en pacientes con Hipertiroidismo vs Hipotiroidismo				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	2.091	0.43-9.96	0.278	0.598
TAC o RM alterada	0.32	0.047-2.17	0.505	0.478
Doppler alterado	0.29	0.078-1.109	2.31	0.129
ECO alterado	1.857	0.34-5.55	0.01	0.921
EVC isquémico	1.857	0.5-6.89	0.365	0.546

\*p<0.05

Se realizó un análisis de las alteraciones tiroideas por separado encontrándose que los pacientes con síndrome eutiroideo enfermo tienen un riesgo significativamente mayor (p<0.05) de presentar alguna alteración en el ecocardiograma a comparación de los pacientes eutiroideos. (Tabla 6).

<b>Tabla 6.</b> Riesgo de alteraciones en pacientes con Síndrome Eutiroideo Enfermo				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	0.823	0.34-1.95	0.049	0.826
TAC o RM alterada	1.646	0.612-4.42	0.55	0.45
Doppler alterado	2.019	0.92-4.41	2.47	0.116
ECO alterado	3.29	1.42-7.61	6.933	0.008*
EVC isquémico	1.38	0.62-3.03	0.361	0.548
DM	3.092	1.09-8.73	3.801	0.051
HAS	2.35	1.07-5.14	3.823	0.051
Dislipidemia	0	0	0	0

\*p<0.05

Los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico tienen riesgo significativamente mayor de presentar alguna alteración en el Doppler carotideo a comparación de los pacientes eutiroideos. (Tabla 7).

<b>Tabla 7.</b> Riesgo de alteraciones en pacientes con Hipotiroidismo subclínico				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	0.169	0.02-1.39	2.232	0.135
TAC o RM alterada	2.049	0.407-10.303	0.28	0.597
Doppler alterado	4.27	1.288-14.207	4.76	0.029*
ECO alterado	2.11	0.647-6.939	0.937	0.333
EVC isquémico	0.912	0.297-2.821	0.017	0.897
DM	2.611	0.63-10.75	0.916	0.339
HAS	3.625	1.034-12.706	3.24	0.072
Dislipidemia	0	0	0	0

\*p<0.05

Los pacientes con hipotiroidismo clínico no tuvieron mayor riesgo en ninguno de los parámetros evaluados a comparación de los pacientes eutiroideos. (Tabla 8).

<b>Tabla 8.</b> Riesgo de alteraciones en pacientes con Hipotiroidismo clínico				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	0.76	0.18-3.15	0.001	0.975
TAC o RM alterada	0	0	0	0
Doppler alterado	3.111	0.88-10.899	2.27	0.132
ECO alterado	2.167	0.59-7.91	0.767	0.381
EVC isquémico	0.828	0.245-2.803	<0.001	0.992
DM	1.424	0.253-8.031	0.005	0.943
HAS	1.41	0.417-4.762	0.06	0.807
Dislipidemia	0	0	0	0

\*p<0.05

El mismo fenómeno ocurrió con los pacientes que presentaron hipertiroidismo subclínico y clínico en el cual ningún caso elevó el riesgo significativamente a comparación con los paciente eutiroideos. (Tabla 9 y 10).

**Tabla 9.** Riesgo de alteraciones en pacientes con Hipertiroidismo subclínico

	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	1.9	0.379-9.52	0.123	0.726
TAC o RM alterada	1.756	0.192-16.049	<0.001	0.987
Doppler alterado	0.324	0.036-2.901	0.384	0.536
ECO alterado	2.407	0.429-13.525	0.382	0.536
EVC isquémico	1.774	0.315-9.992	0.061	0.805
DM	0	0	0	0
HAS	1.611	0.328-7.914	0.035	0.851
Dislipidemia	0	0	0	0

\*p<0.05

**Tabla 10.** Riesgo de alteraciones en pacientes con Hipertiroidismo clínico

	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	0.507	0.055-4.706	0.015	0.902
TAC o RM alterada	0.585	0.095-3.595	0.006	0.938
Doppler alterado	0.972	0.162-5.823	0.18	0.671
ECO alterado	1.926	0.325-11.429	0.09	0.764
EVC isquémico	0.71	0.131-3.85	0.001	0.971
DM	1.56	0.156-15.768	0.08	0.778
HAS	2.417	0.407-14.35	0.317	0.574
Dislipidemia	0	0	0	0

\*p<0.05

Los pacientes que presentaron como hallazgo en el ecocardiograma HCVI (hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo) tuvieron significativamente ( $p < 0.05$ ) más asociación con dislipidemia e hipertensión arterial sistémica. (Tabla 11). Ninguna de las alteraciones a nivel tiroideo elevó significativamente el riesgo de presentar HCVI. (Tabla 12).

<b>Tabla 11.</b> Riesgo de alteraciones en pacientes con HCVI vs pacientes con Ecocardiograma normal				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	2.794	0.859-9.085	2.082	0.149
TAC o RM alterada	1.974	0.572-6.814	0.636	0.425
Doppler alterado	1.748	0.693-4.411	0.906	0.341
EVC isquémico	0.918	0.351-2.405	0.005	0.942
DM	1.449	0.475-4.422	0.132	0.716
HAS	3.938	1.461-0.613	6.481	0.011*
Dislipidemia	7.028	1.979-24.962	8.832	0.003*

\* $p < 0.05$

<b>Tabla 12.</b> Riesgo de HCVI en pacientes con alteraciones tiroideas vs pacientes eutiroideos				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Eutiroideo enfermo	2.127	0.678-6.676	1.02	0.313
Hipotiroidismo subclínico	2.08	0.462-9.355	0.318	0.573
Hipotiroidismo clínico	1.95	0.369-10.39	0.119	0.73
Hipertiroidismo subclínico	1.3	0.106-15.977	0.214	0.644
Hipertiroidismo verdadero	2.6	0.321-21.047	0.119	0.73

\* $p < 0.05$

Los pacientes con infarto en la arteria cerebral media izquierda a comparación tuvieron significativamente ( $p < 0.05$ ) la presencia de DM a comparación de los pacientes con una TAC o RM normales. (Tabla 13).

**Tabla 13.** Riesgo de alteraciones en pacientes con Infarto ACM Izquierda vs pacientes con TAC o RM normal

	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	5.111	0.792-32.968	1.842	0.175
Doppler alterado	0.691	0.163-2.933	0.02	0.888
EVC isquémico	0	0	0	0
DM	0.075	0.015-0.379	9.339	0.002*
HAS	0.791	0.206-3.032	<0.001	1
Dislipidemia	0	0	0	0

\* $p < 0.05$

Ninguna de las alteraciones a nivel tiroideo elevó significativamente el riesgo de presentar infarto en la arteria cerebral media izquierda. (Tabla 14).

**Tabla 14.** Riesgo de Infarto de la ACM izquierda en pacientes con alteraciones tiroideas vs pacientes eutiroideos

	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Eutiroideo enfermo	2.4	0.574-10.042	0.728	0.394
Hipotiroidismo subclínico	0	0	0	0
Hipotiroidismo clínico	0	0	0	0
Hipertiroidismo subclínico	0	0	0	0
Hipertiroidismo clínico	0	0	0	0

\* $p < 0.05$

Los pacientes con obstrucción del 50% de la arteria carótida interna izquierda no presentaron mayor riesgo de EVC isquémico o FA a comparación de los pacientes con un ECO doppler carotídeo normal. (Tabla 15).

<b>Tabla 15.</b> Riesgo de alteraciones en pacientes con CII 50% vs pacientes con Doppler carotideo normal				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	0	0	0	0
EVC isquémico	0.435	0.069-2.752	0.19	0.663
DM	2	0.201-9.914	0.014	0.907
HAS	1.393	0.221-8.783	<0.012	0.915
Dislipidemia	0	0	0	0

\*p<0.05

Ninguna de las alteraciones a nivel tiroideo eleva el riesgo de presentar una obstrucción del 50% de los pacientes con Doppler carotideo a comparación de los pacientes eutiroideos. (Tabla 16).

<b>Tabla 16.</b> Riesgo de CII 50% en pacientes con alteraciones tiroideas vs pacientes eutiroideos				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
Eutiroideo enfermo	0.449	0.044-4.563	0.029	0.866
Hipotiroidismo subclínico	2.33	0.201-27.026	0.005	0.945
Hipotiroidismo clínico	0	0	0	0
Hipertiroidismo subclínico	0	0	0	0
Hipertiroidismo clínico	0	0	0	0

\*p<0.05

Los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo previo presentaron un riesgo mayor de presentar una TAC alterada a comparación de los pacientes eutiroideos. (Tabla 17).

<b>Tabla 17.</b> Riesgo de alteraciones en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo previo vs pacientes eutiroideos				
	OR	IC	$\chi^2$	Valor de p
FA	0.974	0.296-3.209	0.068	0.794
TAC o RMI alterada	12.667	3.199-50.155	14.498	<0,001*
Doppler alterado	0.972	0.162-5.823	0.18	0.671
ECO alterado	0.77	0.263-2.256	0.041	0.839
EVC isquémico	1.845	0.574-5.928	0.571	0.45
DM	2.238	0.553-9.065	0.572	0.449
HAS	1.208	0.414-3.525	0.005	0.942
Dislipidemia	0	0	0	0

\*p<0.05



## VI. DISCUSIÓN

La enfermedad vascular cerebral se encuentra como la primera causa de discapacidad a nivel mundial. Se puede apreciar con los resultados mostrados anteriormente que en nuestro estudio, contrario a lo esperado, el hipertiroidismo no aumenta significativamente el riesgo de presentar fibrilación auricular con respecto a pacientes eutiroideos e hipotiroideos de nuestra población estudiada y como era de esperarse no elevan el riesgo a su vez de EVC tipo isquémico.

Estos resultados van en contra de las investigaciones de diversos autores en donde en pacientes ancianos con tirotoxicosis, es común encontrar fibrilación auricular (FA); menos del 1% de los pacientes con FA de recién diagnóstico son causados por hipertiroidismo primario. Sin embargo, en nuestra investigación se corrobora que la presencia de fibrilación auricular se asocia con mayor riesgo de desarrollar evento vascular cerebral.

Actualmente no existe la indicación de administrar antitrombóticos de manera profiláctica a pacientes con hipertiroidismo y mayor riesgo de evento vascular cerebral isquémico, esto se debe a la falta de evidencia contundente que valide la presencia de hipertiroidismo como factor de riesgo para EVC isquémico, lo cual se evidencia en este estudio.

En esta investigación a diferencia de la mayoría de los ya publicados se estudió el riesgo por separado de los pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo clínico y subclínico e incluso se analizaron los pacientes con síndrome eutiroideo enfermo pero ninguno mostró aumento significativo de fibrilación auricular o EVC isquémico, a pesar de que fisiopatológicamente existen muchos mecanismos que

explican el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos como lo son las alteraciones a nivel plaquetario y en el sistema de coagulación-fibrinólisis, además de disfunción endotelial.

Otro aspecto fundamental es que la prevalencia de FA en pacientes con hipertiroidismo es muy variable y en nuestra población general fue del 24% pero en los pacientes con hipertiroidismo clínico fue del 0.67% mucho menor a lo reportado, esto puede ser la causa de que no se haya encontrado un aumento en el riesgo de fibrilación auricular.

Con respecto a EVC isquémico se presentó en nuestra población en un 60% de los pacientes mientras que en los pacientes con hipertiroidismo clínico fue del 2.02% porcentaje muy bajo, por lo que era de esperarse que el riesgo en estos pacientes fuera menor contrario a otras poblaciones estudiadas en donde son muy elevadas y esto hace que aquellos estudios se encuentren sesgados ya que si se evalúa cierto factor en una población con alta prevalencia es muy probable que se encuentre una asociación debida al azar y sin peso, por eso nuestra población en donde la prevalencia fue baja de haber habido una asociación muy fuerte entre estas 2 patologías se hubiese notado a pesar de la baja prevalencia.

Es importante señalar también que se ha reportado en algunos artículos que la enfermedad tiroidea puede originar inestabilidad de placa aterosclerótica; sin embargo, no se observó asociación entre estenosis carotídea con placas ulceradas y la presencia de alguna otra alteración hormonal ni con otras patologías (dislipidemia, diabetes mellitus).

Debemos señalar que este trabajo se realizó únicamente a pacientes que ingresaron a Urgencias del Hospital Español de México por lo que se centra a

ciertas características demográficas (edad y nacionalidad española) lo que puede dar variación en los resultados con cierto sesgo.

Otro punto a nuestro favor es el sesgo de publicación existente, el cual se refiere a la falta de publicación de resultados que van en contra de lo establecido o lo que no tiene significancia estadística ya que respecto a este tema solo existen publicaciones que muestran la elevación del riesgo de fibrilación auricular e hipertiroidismo y no existe ninguna publicación que muestre resultados contradictorios.

Entre nuestros hallazgos se encontró que la dislipidemia aumenta el riesgo de fibrilación auricular, lo cual puede deberse a la peroxidación de los lípidos y al estrés oxidativo como el posible mecanismo del aumento de riesgo de EVC y FA en los pacientes con esta patología.

Otro de nuestros hallazgos fue que los pacientes con síndrome eutiroideo enfermo presenta una mayor asociación de presentar un ecocardiograma alterado, lo cual era esperado pues en un estudio realizado por Perna y cols.<sup>41</sup> en pacientes con este mismo síndrome se ha encontrado una alta prevalencia en insuficiencia cardiaca descompensada, por lo que en nuestra investigación se confirma que en estos pacientes las alteraciones a nivel cardiaco se encuentran elevadas.

En un estudio reciente, el hipotiroidismo subclínico se asoció con mejores resultados en pacientes con infarto cerebral agudo.

En los pacientes con hipotiroidismo subclínico no se demostró aumento en la presencia de hipertensión arterial en tales pacientes, mientras que si se comprobó elevación en el riesgo de presentar alguna alteración en el Doppler carotídeo, en pacientes con hipotiroidismo subclínico se ha asociado una mayor

tendencia a presentar aterogénesis y por consiguiente de riesgo cardiovascular lo cual se confirma en este trabajo de investigación.

También se confirma con los resultados obtenidos en nuestro trabajo la elevación del riesgo de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con hipertensión arterial sistémica, ya que esta última condiciona aumento en la poscarga, gasto cardiaco y sobrecarga de volumen con hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo, al igual se encontró un mayor riesgo con la presencia de dislipidemia que es un factor de riesgo que condiciona rigidez arterial, condición que agrava la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Como ya ha sido previamente reportado por Arboix y cols.<sup>42</sup>, la diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente para el riesgo de EVC isquémico, por lo que era de esperarse que en nuestra población existiera un número superior de pacientes de presentar infarto en la arteria cerebral media izquierda, por lo que la diabetes mellitus se asocia a una mayor mortalidad hospitalaria y se ha encontrado que estos pacientes muestran un patrón clínico diferente así como pronóstico diferente.

En un subgrupo de pacientes analizados que habían tenido antes de su diagnóstico actual la enfermedad tiroidea tuvieron un riesgo significativamente mayor de presentar alguna alteración a nivel tomográfico o de resonancia magnética, esto se puede explicar a que el hipotiroidismo de larga evolución se asocia a algunas alteraciones a nivel del sistema nervioso central que pueden ir desde deterioro cognitivo, demencia, hasta coma, lo cual se corrobora con nuestros hallazgos donde se encontró un mayor riesgo de alteraciones a este nivel.

## VII. CONCLUSIONES

- No se encontró elevación estadísticamente significativa de riesgo de fibrilación auricular en pacientes con alguna alteración tiroidea.
- Así mismo, no se demostró una elevación estadísticamente significativa del riesgo de EVC de tipo isquémico en los pacientes que presentaron alguna alteración tiroidea.
- Se evidenció un aumento en evento vascular cerebral isquémico en los pacientes con fibrilación auricular.
- Se encontró una asociación significativa entre alguna alteración en el síndrome eutiroideo enfermo y la presencia de alguna anormalidad a nivel ecocardiográfico.
- En nuestro estudio no se mostró un aumento en el riesgo de hipertensión arterial sistémica en pacientes con hipotiroidismo subclínico.
- Nuestro estudio confirmó la relación entre hipertensión arterial sistémica y dislipidemia con la presencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.
- Este trabajo pretende dar una sugerencia a diseñar un protocolo respecto al abordaje inicial de los pacientes que ingresan al servicio de urgencias ya que se sería pertinente realizar como parte de la evaluación diagnóstica la inclusión de pruebas de función tiroidea en los exámenes de laboratorio para un manejo más integral del paciente con evento vascular cerebral y tomar medidas oportunas para evitar complicaciones y secuelas a largo plazo.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Philip B. Gorelick, MD, MPH, FACP, and Sean Ruland, DO. Update of Cerebral Vascular Disease: Issues for the Primary Care Physician. *Dis Mon* 2010;56:40-71
2. Rebecca A. Grysiewicz, DOa, Kurian Thomas, MD<sup>b</sup>, Dilip K. Pandey, MD, PhDa. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. *Neurol Clin* 26 (2008) 871–895.
3. Joseph R. Shiber MDa,□, Emily Fontane MDa, Ademola Adewale MD<sup>b</sup>. Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *American Journal of Emergency Medicine* (2010) 28, 331–333.
4. Anna Finley Caulfield, MD\*, Christine A.C. Wijman, MD, PhD. Management of Acute Ischemic Stroke. *Neurol Clin* 26 (2008) 345–371
5. Kenneth S. Yew, CAPT, MC, USN, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland. Eric Cheng, MD, MS, University of California, Los Angeles, Department of Neurology, Los Angeles, California. Acute Stroke Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009;80(1):33-40.
6. Louis R. Caplan, MDa,b,\* , D. Eric Searls, MDa,b. Cerebrovascular. Disease. *Med Clin N Am* 93 (2009) 353–369
7. E. Díez-Tejedor, O. Del Brutto, J. Álvarez-Sabín, M. Muñoz, G. Abiusi. Classification of the Cerebrovascular Diseases. Iberoamerican Cerebrovascular Diseases Society. *Rev. Neurol* 2001; 33: 455-64.
8. H. Bart van der Worp, M.D., Ph.D., and Jan van Gijn, F.R.C.P. Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2007;357:572-9.

9. R. Michael Scott, M.D., and Edward R. Smith, M.D. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:1226-37.
10. Sean I. Savitz, M.D., and Louis R. Caplan, M.D. Vertebrobasilar Disease. *N Engl J Med* 2005;352:2618-26.
11. Jorge R. Kizer, M.D., and Richard B. Devereux, M.D. Patent Foramen Ovale in Young Adults with Unexplained Stroke. *N Engl J Med* 2005;353:2361-72.
12. S. C Laiborne Johnston, M.D., P H .D. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, Vol. 347, No. 21. November 21, 2002
13. Doreen DeFaria Yeh, MD, and David D. Waters, MD\*. Preventing and Treating Stroke and Transient Ischemic Attack. *The American Journal of Cardiology*. 2007;98:270-273.
14. Philip B. Gorelick, MD, MPH, FACP, and Sean Ruland, DO. Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke. *Dis Mon* 2010;56:72-100
15. Chelsea Kidwell, Patrick D. Lyden, Lewis B. Morgenstern, Adnan I. Qureshi, Robert Brass, Anthony Furlan, Robert L. Grubb, Randall T. Higashida, Edward C. Jauch, Harold P. Adams, Jr, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts, Deepak L. Bhatt, Lawrence. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
16. Fernando D. Testai, MD, PhD, Venkatesh Aiyagari, MBBS, DM. Acute Hemorrhagic Stroke Pathophysiology and Medical Interventions: Blood Pressure Control, Management of Anticoagulant-Associated Brain Hemorrhage and General Management Principles. *Neurol Clin* 2008;26: 963–985.

17. A. Dnan I. Qureshi , M.D., Stanley Tuhim, M.D., Joseph P. Broderick, M.D., H. Hunt Batjer, M.D., Hideki Hondo, M.D., And Daniel F. Hanley, M.D. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 19 May 10, 2001.
18. José M. Ferro. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol* (2006) 253 : 985–999.
19. Neeraj S. Naval, MD<sup>a,b,c</sup>, Paul A. Nyquist, MD, MPH<sup>a,b,c</sup>, J. Ricardo Carhuapoma, MD<sup>a,b,c</sup>. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurol Clin* 26 (2008) 373–384.
20. Joseph P. Broderick, MD; Harold P. Adams, Jr, MD; William Barsan, MD; William Feinberg, MD†; Edward Feldmann, MD; James Grotta, MD; Carlos Kase, MD; Derek Krieger, MD; Marc Mayberg, MD; Barbara Tilley, PhD; Joseph M. Zabramski, MD; Mario Zuccarello, MD Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30;905-915
21. AHG Rasool<sup>1</sup>, ARA Rahman<sup>2</sup>, SR Choudhury<sup>3</sup> and RB Singh<sup>4</sup>. Blood pressure in acute intracerebral Haemorrhage. *Journal of Human Hypertension* (2004) 18, 187–192
22. Jan van Gijn, Richard S Kerr, Gabriel J E Rinkel, Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369: 306–18.
23. Edward M. Manno, MD\*. Subarachnoid hemorrhage. *Neurol Clin N Am* 22 (2004) 347–366
24. Suzanne Myers Adler, MD<sup>a,b,\*</sup>, Leonard Wartofsky, MD, MACP. The Nonthyroidal Illness Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 (2007) 657–672
25. Irwin Klein , M.D., And Kaie Ojamaa, PH.D. Thyroid Hormone And The Cardiovascular System. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 7 February 15, 2001.



26. Neuman Correia,\* Sinead Mullally,\* Gillian Cooke, Tommy Kyaw Tun, Niamh Phelan, Joanne Feeney, Maria Fitzgibbon, Gerard Boran, Shane O'Mara, and James Gibney. Evidence for a Specific Defect in Hippocampal Memory in Overt and Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:3789–3797, 2009
27. Madhuri Devdhar, MD, Yasser H. Ousman, MD\*, Kenneth D. Burman, MD. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 (2007) 595–615.
28. Betty J Dong. *How Medications affect thyroid function.* *West J Med* 2000;172:102-106.
29. Bernadette Biondi and David S. Cooper. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews* 29: 76–131,
30. Elizabeth N. Pearce, M.D., Alan P. Farwell, M.D., and Lewis E. Braverman, M.D. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
31. Bindu Nayak, MDa,b,\* , Steven P. Hodak, MDc. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 (2007) 617–656
32. Leslie J. De Groot, MD. Non-Thyroidal Illness Syndrome is a Manifestation of Hypothalamic-Pituitary Dysfunction, and in View of Current Evidence, Should be Treated with Appropriate Replacement Therapies. *Crit Care Clin* 22 (2006) 57– 86
33. Brian Herrick, MD, University of California, San Francisco Family Medicine Center at Lakeshore, San Francisco, California. Subclinical Hypothyroidism. *American Family Physician.* Volume 77, Number 7 April 1, 2008

34. A. Squizzato, V.E.A. Gerdes, D.P.M. Brandjes, H.R. Büller and J. Stam. Thyroid Diseases and Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2005;36;2302-2310
35. Bjorn O. Åsvold, Trine Bjoro, Tom I. L. Nilsen, and Lars J. Vatten. Association between Blood Pressure and Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration within the Reference Range: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 841–845, 2007.
36. P Petersen and JM Hansen. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19;15-18
37. Clark T. Sawin, Andrew Geller, Philip A. Wolf, Albert J. Belanger, Errol Baker, Pamela Bacharach, Peter Wilson, Emelia J. Benjamin, and Ralph B. D'Agostino. Low Serum Thyrotropin Concentrations as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Older Persons. *Volume 331:1249-1252*. November 10, 2004.
38. Robert G. Hart, MD, David G. Sherman, MD, J. Donald Easton, MD and John A. Cairns, MD. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998;51:674-681.
39. Squizzato, E. Romualdi, H. R. Bu" ller, and V. E. A. Gerdes. Clinical Review: Thyroid Dysfunction and Effects on Coagulation and Fibrinolysis: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2415–2420, 2007
40. Monika Homoncik, Alois Gessl, Arnulf Ferlitsch, Bernd Jilma, and Heinrich Vierhapper. Altered Platelet Plug Formation in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3006–3012, 2007)
41. Perna ER, Bangher MC, Alvarenga PM, *et al*. Síndrome de enfermo eutiroides en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada: prevalencia, características clínicas y pronóstico. *Rev Arg Cardiol* 2002; 70(6):434-442.

42. Arboix A, Rivas A, García –Eroles L, et al. Infarto cerebral en la diabetes: Clínica patrón, el accidente cerebrovascular subtipos, y predictores de la mortalidad hospitalaria. BMC Neurology 2005; 5:9

## IX. ANEXOS

### 1. Tablas de 2X2

Tabla I.

	FA	SIN FA
TSH alta si	3	22
TSH alta no	33	90

OR=0.37 (0.104-1.325)

$\chi^2=1.74$  p=0.187

	FA	SIN FA
TSH baja si	3	6
TSH baja no	36	106

OR=1.472 (0.35-6.192)

$\chi^2=0.019$  p=0.89

	FA	SIN FA
DM si	8	20
DM no	28	92

OR=1.314 (0.522-3.307)

$\chi^2=0.114$  p=0.736

	FA	SIN FA
HAS si	22	64
HAS no	14	48

OR=1.179 (0.547-2.539)

$\chi^2=0.051$  p=0.821

	FA	SIN FA
DISLIPIDEMIA si	1	26
DISMLIPIDEMIA no	35	86

OR=0.095 (0.012-0.724)

$\chi^2=6.32$  p=0.012

	FA	SIN FA
TABAQUISMO si	15	48
TABAQUISMO no	21	64

OR=0.952 (0.445-2.038)

$\chi^2=0.005$  p=0.946

	FA	SIN FA
T3libre baja si	7	24

T3 libre baja no	29	88
------------------	----	----

OR=0.885 (0.345-2.267)

$\chi^2 < 0.0001$  p=0.98

	FA	SIN FA
T3 total baja si	18	51
T3 total baja no	18	61

OR=1.19 (0.564-2.537)

$\chi^2 = 0.076$  p=0.783

	FA	SIN FA
T3 total alta si	0	1
T3 total alta no	36	111

OR=0

$\chi^2 = 0$  p= no significativa

	FA	SIN FA
T3 libre alta si	1	1
T3 libre alta no	35	111

OR=3.171 (0.193-52.03)

$\chi^2 = 0.001$  p=0.982

	FA	SIN FA
T4 libre alta si	2	5
T4 libre alta no	34	107

OR=1.25 (0.234-6.785)

$\chi^2 = 0.033$  p=0.855

	FA	SIN FA
T4 libre baja si	1	6
T4 libre baja no	35	106

OR=0.5 (0.05-4.33)

$\chi^2 = 0.033$  p=0.855

	FA	SIN FA
T4 total alta si	3	6
T4 total alta no	33	106

OR=1.60 (0.38-6.77)

$\chi^2 = 0.062$  p=0.803

	FA	SIN FA
T4 total baja si	2	5
T4 total baja no	34	107

OR=1.25 (0.23-6.78)

$\chi^2 = 0.033$  p=0.855

	FA	SIN FA
TAC O RM alterada si	34	89
TAC O RM alterada no	2	23

OR=4.39 (0.98-19.64)

$\chi^2=3.35$   $p=0.067$

	FA	SIN FA
Doppler carotideo alterado si	13	54
Doppler carotideo alterado no	23	58

OR= 0.60 (0.28-1.31)

$\chi^2= 1.159$   $p=0.282$

	FA	SIN FA
Ecocardiograma alterado si	30	67
Ecocardiograma alterado no	6	45

OR=3.358 (1.29-8,72)

$\chi^2= 5.66$   $p= 0.017$

	FA	SIN FA
T3 alterada si	19	53
T3 alterada no	17	59

OR=1.24 (0.58-2.64)

$\chi^2=0.14$   $p=0.705$

	FA	SIN FA
T4 alterada si	7	20
T4 alterada no	29	92

OR=1.11 (0.42-2.89)

$\chi^2=0.001$   $p=0.97$

	FA	SIN FA
TSH alterada si	6	28
TSH alterada no	30	84

OR=0.6 (0.22-1.59)

$\chi^2= 0.65$   $p=0.42$

## Tabla II.

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
TSH alta si	14	11
TSH alta no	76	47

OR=0.787 (0.33-1.87)

$\chi^2=0.1$   $p=0.752$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
TSH baja si	7	2
TSH baja no	83	58

OR=2.44 (0.49-12.19)

$\chi^2=0.59$   $p=0.44$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
DM si	18	10
DM no	72	48

OR=1.2 (0.51-2.82)

$\chi^2=0.041$   $p=0.839$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
HAS si	51	35
HAS no	39	23

OR=0.859 (0.43-1.68)

$\chi^2=0.074$   $p=0.786$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
DISLIPIDEMIA si	12	15
DISLIPIDEMIA no	78	43

OR=0.44 (0.18-1.027)

$\chi^2=2.919$   $p=0.088$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
TABAQUISMO si	37	26
TABAQUISMO no	53	32

OR=0.85 (0.441-1.673)

$\chi^2=0.076$   $p=0.782$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T3 libre baja si	21	10
T3 libre baja no	69	48

OR=1.46 (0.63-3.37)

$\chi^2=0.465$   $p=0.495$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Masculino	32	25
Femenino	58	33

OR=0.72 (0.37-1.43)

$\chi^2=0.56$   $p=0.454$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
--	------------------	------------------

T3 total baja si	44	25
T3 total baja no	46	33

OR=1.26 (0.65-2.45)

$\chi^2=0.27$  p=0.603

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T3 total alta si	1	0
T3 total alta no	89	58

OR=0

$\chi^2$ =No significativa

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T3 libre alta si	2	0
T3 libre alta no	88	58

OR=0

$\chi^2$ =No significativa

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T4 libre alta si	4	3
T4 libre alta no	86	55

OR=0.85 (0.18-3.95)

$\chi^2=0.037$  p=0.847

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T4 libre baja si	5	2
T4 libre baja no	85	56

OR=1.58 (0.29-8.47)

$\chi^2=0.022$  p=0.883

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T4 total alta si	5	4
T4 total alta no	85	54

OR=0.794 (0.20-3.08)

$\chi^2<0.001$  p=0.985

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T4 total baja si	6	1
T4 total baja no	84	57

OR=4.07 (0.47-34.7)

$\chi^2=0.973$  p=0.324

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
FA si	29	7
FA no	61	51

OR=3.46 (1.40-8.56)

$\chi^2=6.72$  p=0.01



	EVC isquémico si	EVC isquémico no
TAC O RM alterada si	90	33
TAC O RM alterada no	0	25

OR=0

$\chi^2=$  No significativa

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Doppler carotideo alterado si	41	26
Doppler carotideo alterado no	49	32

OR= 1.03 (0.53-1.99)

$\chi^2=0.007$   $p=0.934$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Ecocardiograma alterado si	57	40
Ecocardiograma alterado no	33	18

OR=0.77 (0.38-1.56)

$\chi^2= 0.277$   $p= 0.598$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T3 alterada si	46	26
T3 alterada no	44	32

OR=1.28 (0.66-2.49)

$\chi^2=0.33$   $p=0.563$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
T4 alterada si	18	9
T4 alterada no	72	49

OR=1.36 (0.56-3.27)

$\chi^2= 0.222$   $p=0.637$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
TSH alterada si	21	13
TSH alterada no	69	45

OR=1.05 (0.48-2.31)

$\chi^2=0.005$   $p=0.944$

### Tabla III.

	FA	SIN FA
Hipertiroidismo	4	11
Eutiroideo	28	78

OR=1.01 (0.29-3.44)

$\chi^2=0.085$   $p=0.77$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada n
--	----------------------	---------------------

Hipertiroidismo	12	3
Eutiroideo	86	20

OR=0.93 (0.24-3.608)

$\chi^2=0.061$   $p=0.805$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
Hipertiroidismo	5	10
Eutiroideo	45	61

OR= 0.678 (0.21-2.12)

$\chi^2= 0.153$   $p=0.696$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
Hipertiroidismo	11	4
Eutiroideo	68	38

OR=1.53 (0.458-5.16)

$\chi^2= 0.168$   $p= 0.682$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Hipertiroidismo	10	5
Eutiroideo	66	40

OR=1.21 (0.38-3.802)

$\chi^2=0.002$   $p=0.964$

#### Tabla IV.

	FA	SIN FA
Hipotiroidismo	4	23
Eutiroideo	28	78

OR=0.484 (0.15-1.52)

$\chi^2=1.014$   $p=0.314$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada n
Hipotiroidismo	25	2
Eutiroideo	86	20

OR=2.907 (0.63-13.29)

$\chi^2=1.301$   $p=0.254$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
--	-------------------------------	-------------------------------

Hipotiroidismo	17	10
Eutiroideo	45	61

OR= 2.304 (0.965-5.505)

$\chi^2= 2.86$   $p=0.091$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
Hipotiroidismo	18	9
Eutiroideo	68	38

OR=1.11 (0.45-2.73)

$\chi^2<0.001$   $p= 0.985$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Hipotiroidismo	14	13
Eutiroideo	66	40

OR=0.653 (0.279-1.529)

$\chi^2=0.587$   $p=0.443$

#### Tabla V.

	FA	SIN FA
Hipertiroidismo	4	11
Hipotiroidismo	4	23

OR=2.091 (0.43-9.96)

$\chi^2=0.278$   $p=0.598$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada n
Hipertiroidismo	12	3
Hipotiroidismo	25	2

OR=0.32 (0.047-2.17)

$\chi^2=0.505$   $p=0.478$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
Hipertiroidismo	5	10
Hipotiroidismo	17	10

OR= 0.29 (0.078-1.109)

$\chi^2= 2.31$   $p=0.129$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
Hipertiroidismo	11	4
Hipotiroidismo	18	9

OR=1.37 (0.34-5.55)

$\chi^2=0.01$   $p= 0.921$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Hipertiroidismo	10	5
Hipotiroidismo	14	13

OR=1.857 (0.5-6.89)

$\chi^2=0.365$   $p=0.546$

**Tabla VI.**

	FA	SIN FA
Eutiroideo enfermo	13	40
Eutiroideo	15	38

OR=0.823 (0.34-1.95)

$\chi^2=0.049$   $p=0.826$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada no
Eutiroideo enfermo	45	8
Eutiroideo	41	12

OR=1.646 (0.612-4.42)

$\chi^2=0.55$   $p=0.45$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
Eutiroideo enfermo	27	26
Eutiroideo	18	35

OR= 2.019 (0.92-4.41)

$\chi^2= 2.47$   $p=0.116$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
Eutiroideo enfermo	41	12
Eutiroideo	27	26

OR=3.29 (1.42-7.61)

$\chi^2= 6.933$   $p= 0.008$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Eutiroideo enfermo	35	18
Eutiroideo	31	22

OR=1.38 (0.62-3.03)

$\chi^2=0.361$   $p=0.548$

	DM si	DM no
Eutiroideo enfermo	15	38
Eutiroideo	6	47

OR= 3.092 (1.09-8.73)

$\chi^2= 3.801$   $p=0.051$

	HAS si	HAS no
Eutiroides enfermo	35	18
Eutiroides	24	29

OR=2.35 (1.07-5.14)

$\chi^2= 3.823$   $p= 0.051$

	Dislipidemia si	Dislipidemia no
Eutiroides enfermo	15	38
Eutiroides	0	53

OR=0

$\chi^2=$ No significativa

### Tabla VII.

	FA	SIN FA
Hipotiroidismo subclínico	1	15
Eutiroides	15	38

OR=0.169 (0.02-1.39)

$\chi^2=2.232$   $p=0.135$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada no
Hipotiroidismo subclínico	14	2
Eutiroides	41	12

OR=2.049 (0.407-10.303)

$\chi^2=0.28$   $p=0.597$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
Hipotiroidismo subclínico	11	5
Eutiroides	18	35

OR= 4.27 (1.288-14.207)

$\chi^2= 4.76$   $p=0.029$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
Hipotiroidismo subclínico	11	5
Eutiroides	27	26

OR=2.11 (0.647-6.939)

$\chi^2=0.937$   $p= 0.333$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Hipotiroidismo subclínico	9	7

Eutiroideo	31	22
------------	----	----

OR=0.912 (0.297-2.821)

$\chi^2=0.017$   $p=0.897$

	DM si	DM no
Hipotiroidismo subclínico	4	12
Eutiroideo	6	47

OR= 2.611(0.63-10.75)

$\chi^2= 0.916$   $p=0.339$

	HAS si	HAS no
Hipotiroidismo subclínico	12	4
Eutiroideo	24	29

OR=3.625 (1.034-12.706)

$\chi^2= 3.24$   $p= 0.072$

	Dislipidemia si	Dislipidemia no
Hipotiroidismo subclínico	4	12
Eutiroideo	0	53

OR=0

$\chi^2=$ No significativa

### Tabla VIII.

	FA	SIN FA
Hipotiroidismo clínico	3	10
Eutiroideo	15	38

OR=0.76 (0.18-3.15)

$\chi^2=0.001$   $p=0.975$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada no
Hipotiroidismo clínico	13	0
Eutiroideo	41	12

OR=0

$\chi^2=$ No significativa

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
Hipotiroidismo clínico	8	5
Eutiroideo	18	35

OR= 3.111 (0.88-10.899)

$\chi^2= 2.27$   $p=0.132$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
--	----------------------------	----------------------------

Hipotiroidismo clínico	9	4
Eutiroideo	27	26

OR=2.167 (0.59-7.91)

$\chi^2=0.767$   $p=0.381$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Hipotiroidismo clínico	7	6
Eutiroideo	31	22

OR=0.828 (0.245-2.803)

$\chi^2<0.001$   $p=0.992$

	DM si	DM no
Hipotiroidismo clínico	2	11
Eutiroideo	6	47

OR= 1.424 (0.253-8.031)

$\chi^2=0.005$   $p=0.943$

	HAS si	HAS no
Hipotiroidismo clínico	7	6
Eutiroideo	24	29

OR=1.41 (0.417-4.762)

$\chi^2=0.06$   $p=0.807$

	Dislipidemia si	Dislipidemia no
Hipotiroidismo verdadero	4	9
Eutiroideo	0	53

OR=0

$\chi^2$ =No significativa

### Tabla IX.

	FA	SIN FA
Hipertiroidismo subclínico	3	4
Eutiroideo	15	38

OR=1.9 (0.379-9.52)

$\chi^2=0.123$   $p=0.726$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada no
Hipertiroidismo subclínico	6	1
Eutiroideo	41	12

OR=1.756 (0.192-16.049)

$\chi^2<0.001$   $p=0.987$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
--	-------------------------------	-------------------------------

Hipertiroidismo subclínico	1	6
Eutiroideo	18	35

OR= 0.324 (0.036-2.901)

$\chi^2= 0.384$   $p=0.536$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
Hipertiroidismo subclínico	5	2
Eutiroideo	27	26

OR=2.407 (0.429-13.525)

$\chi^2= 0.382$   $p= 0.537$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Hipertiroidismo subclínico	5	2
Eutiroideo	31	22

OR=1.774 (0.315-9.992)

$\chi^2=0.061$   $p=0.805$

	DM si	DM no
Hipertiroidismo subclínico	0	7
Eutiroideo	6	47

OR= 0

$\chi^2=$  No significativa

	HAS si	HAS no
Hipertiroidismo subclínico	4	3
Eutiroideo	24	29

OR=1.611 (0.328-7.914)

$\chi^2= 0.035$   $p= 0.851$

	Dislipidemia si	Dislipidemia no
Hipertiroidismo subclínico	2	5
Eutiroideo	0	53

OR=0

$\chi^2=$ No significativa

### Tabla X.

	FA	SIN FA
Hipertiroidismo clínico	1	5
Eutiroideo	15	38

OR=0.507 (0.055-4.706)

$\chi^2=0.015$   $p=0.902$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada no
--	----------------------	----------------------



Hipertiroidismo clínico	4	2
Eutiroideo	41	12

OR=0.585 (0.095-3.595)

$\chi^2=0.006$   $p=0.938$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
Hipertiroidismo clínico	2	4
Eutiroideo	18	35

OR= 0.972 (0.162-5.823)

$\chi^2= 0.18$   $p=0.671$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
Hipertiroidismo clínico	4	2
Eutiroideo	27	26

OR=1.926(0.325-11.429)

$\chi^2= 0.09$   $p= 0.764$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Hipertiroidismo clínico	3	3
Eutiroideo	31	22

OR=0.71 (0.131-3.85)

$\chi^2=0.001$   $p=0.971$

	DM si	DM no
Hipertiroidismo clínico	1	5
Eutiroideo	6	47

OR= 1.56 (0.156-15.768)

$\chi^2= 0.08$   $p=0.778$

	HAS si	HAS no
Hipertiroidismo clínico	4	2
Eutiroideo	24	29

OR=2.417 (0.407-14.35)

$\chi^2= 0.317$   $p= 0.574$

	Dislipidemia si	Dislipidemia no
Hipertiroidismo clínico	2	4
Eutiroideo	0	53

OR=0

$\chi^2=$ No significativa

**Tabla XI.**

	FA	SIN FA
HCVI	8	21
Eco Normal	6	44

OR=2.794 (0.859-9.085)

$\chi^2=2.082$   $p=0.149$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada no
HCVI	25	4
Eco Normal	38	12

OR=1.974 (0.572-6.814)

$\chi^2=0.636$   $p=0.425$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
HCVI	15	14
Eco Normal	19	31

OR= 1.748 (0.693-4.411)

$\chi^2= 0.906$   $p=0.341$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
HCVI	15	14
Eco Normal	21	18

OR=0.918 (0.351-2.405)

$\chi^2=0.005$   $p=0.942$

	DM si	DM no
HCVI	7	22
Eco Normal	9	41

OR= 1.449 (0.475-4.422)

$\chi^2= 0.132$   $p=0.716$

	HAS si	HAS no
HCVI	21	8
Eco Normal	20	30

OR=3.938 (1.461-0.613)

$\chi^2= 6.481$   $p= 0.011$

	Dislipidemnia si	Dislipidemia no
HCVI	11	18
Eco Normal	4	46

OR= 7.028 (1.979-24.962)

$\chi^2= 8.832$   $p=0.003$

**Tabla XII.**

	HCVI	Eco normal
Eutiroideo enfermo	9	11
Eutiroideo	10	26

OR=2.127 (0.678-6.676)

$\chi^2=1.02$   $p=0.313$

	HCVI	Eco normal
Hipotiroidismo subclínico	4	5
Eutiroideo	10	26

OR= 2.08 (0.462-9.355)

$\chi^2= 0.318$   $p=0.573$

	HCVI	Eco normal
Hipotiroidismo clínico	3	4
Eutiroideo	10	26

OR=1.95 (0.369-10.39)

$\chi^2= 0.119$   $p= 0.73$

	HCVI	Eco normal
Hipertiroidismo subclínico	1	2
Eutiroideo	10	26

OR=1.3 (0.106-15.977)

$\chi^2= 0.214$   $p= 0.644$

	HCVI	Eco normal
Hipertiroidismo clínico	2	2
Eutiroideo	10	26

OR=2.6 (0.321-21.047)

$\chi^2= 0.119$   $p= 0.73$

**Tabla XIII.**

	Infarto ACM izquierda	TAC O RMI normal
FA	4	2
SIN FA	9	23

OR=5.111 (0.792-32.968)

$\chi^2=1.842$   $p=0.175$

	Infarto ACM izquierda	TAC o RMI normal
Doppler carotideo alterado si	4	9
Doppler carotideo alterado no	9	14

OR= 0.691 (0.163-2.933)

$\chi^2= 0.02$   $p=0.888$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Infarto ACM izquierda	13	0
TAC O RMI normal	0	13

OR=0

$\chi^2$ =No significativo

	Infarto ACM izquierda	TAC O RMI normal
DM si	3	20
DM no	10	5

OR= 0.075 (0.015-0.379)

$\chi^2$ = 9.339 p=0.002

	Infarto ACM izquierda	TAC O RMI normal
HAS si	6	13
HAS no	7	12

OR=0.791 (0.206-3.032)

$\chi^2$ <0.001 p= 1

	Infarto ACM izquierda	TAC O RMI normal
Dislipidemia si	0	6
Dislipidemia no	13	19

OR=0

$\chi^2$ =0

#### Tabla XIV.

	Infarto ACM izquierda	TAC o RMI normal
Eutiroideo enfermo	8	8
Eutiroideo	5	12

OR=2.4 (0.574-10.042)

$\chi^2$ =0.728 p=0.394

	Infarto ACM izquierda	TAC o RMI normal
Hipotiroidismo subclínico	0	2
Eutiroideo	5	12

OR= 0

$\chi^2$ = No significativo

	Infarto ACM izquierda	TAC o RMI normal
Hipotiroidismo clínico	0	0
Eutiroideo	5	12

OR= 0

$\chi^2$ = No significativo

	Infarto ACM izquierda	TAC o RMI normal
Hipertiroidismo subclínico	0	1
Eutiroideo	5	12

OR= 0

$\chi^2$ = No significativo

	Infarto ACM izquierda	TAC o RMI normal
Hipertiroidismo clínico	0	2
Eutiroideo	5	12

OR= 0

$\chi^2$ = No significativo

**Tabla XV.**

	CII 50%	Doppler normal
FA	0	23
SIN FA	5	58

OR=0

$\chi^2$ =No significativo

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
CII 50%	2	3
Doppler normal	49	32

OR= 0.435 (0.069-2.752)

$\chi^2$ = 0.19 p=0.663

	CII 50%	Doppler normal
DM si	1	9
DM no	4	72

OR= 2 (0.201-9.914)

$\chi^2$ = 0.014 p=0.907

	CII 50%	Doppler normal
HAS si	3	42
HAS no	2	39

OR=1.393 (0.221-8.783)

$\chi^2$ <0.012 p= 0.915

	CII 50%	Doppler normal
Dislipidemia si	0	8
Dislipidemia no	5	73

OR=0

$\chi^2$ =No significativo

**Tabla XVI.**

	CII 50%	Doppler normal
Eutiroideo enfermo	1	26
Eutiroideo	3	35

OR=0.449 (0.044-4.563)

$\chi^2=0.029$   $p=0.866$

	CII 50%	Doppler normal
Hipotiroidismo subclínico	1	5
Eutiroideo	3	35

OR=2.33 (0.201-27.026)

$\chi^2=0.005$   $p=0.945$

	CII 50%	Doppler normal
Hipotiroidismo clínico	0	5
Eutiroideo	3	35

OR= 0

$\chi^2=$  No significativo

	CII 50%	Doppler normal
Hipertiroidismo subclínico	0	6
Eutiroideo	3	35

OR= 0

$\chi^2=$  No significativo

	CII 50%	Doppler normal
Hipertiroidismo clínico	0	4
Eutiroideo	3	35

OR= 0

$\chi^2=$  No significativo

**Tabla XVII.**

	FA	SIN FA
Hipotiroidismo previo	5	13
Eutiroideo	15	38

OR=0.974 (0.296-3.209)

$\chi^2=0.068$   $p=0.794$

	TAC O RM alterada si	TAC O RM alterada no
Hipotiroidismo previo	15	3
Eutiroideo	15	38

OR=12.667 (3.199-50.155)

$\chi^2=14.498$   $p<0.001$

	Doppler carotideo alterado si	Doppler carotideo alterado no
Hipotiroidismo previo		
Eutiroideo	18	35

OR= 0.972 (0.162-5.823)

$\chi^2= 0.18$   $p=0.671$

	Ecocardiograma alterado si	Ecocardiograma alterado no
Hipotiroidismo previo	8	10
Eutiroideo	27	26

OR=0.77 (0.263-2.256)

$\chi^2= 0.041$   $p= 0.839$

	EVC isquémico si	EVC isquémico no
Hipotiroidismo previo	13	5
Eutiroideo	31	22

OR=1.845 (0.574-5.928)

$\chi^2=0.571$   $p=0.45$

	DM si	DM no
Hipotiroidismo previo	4	14
Eutiroideo	6	47

OR= 2.238 (0.553-9.065)

$\chi^2= 0.572$   $p=0.449$

	HAS si	HAS no
Hipotiroidismo previo	9	9
Eutiroideo	24	29

OR=1.208 (0.414-3.525)

$\chi^2= 0.005$   $p= 0.942$

	Dislipidemia si	Dislipidemia no
Hipotiroidismo previo	1	17
Eutiroideo	0	53

OR=0

$\chi^2=$ No significativa

## **2. Declaración de Helsinki**

### **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial**

#### **Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.**

Adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48a Asamblea General, Somerset

West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

#### **A. Introducción**

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación

médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.

La investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solamente por personas científicamente calificadas, bajo la supervisión de una persona

médica con competencia clínica. La responsabilidad por el ser humano siempre debe recaer sobre una persona con calificaciones médicas, nunca sobre el individuo sujeto a investigación, aunque éste haya otorgado su consentimiento.



4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

#### **B. Principios básicos para toda investigación médica**

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o

para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si

existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe

ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **C. Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica**

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29, que figura al final de esta página.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento.

Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

### **Nota de clarificación del párrafo 29 de la Declaración de Helsinki**

La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones:

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o
- Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.

Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada.