



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA**

**“PERFIL CLINICO-BIOQUIMICO BASAL DE PACIENTES CON
HIPERTIROIDISMO ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SEGÚN SU ETIOLOGIA”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LA ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA

DRA. AGUILAR SERRALDE CLAUDIA ANGELICA

TUTOR DE TESIS: DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO

**LUGAR DE ELABORACION: HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. “DR.
EDUARDO LICEAGA”**

MEXICO, D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

DRA. CLAUDIA ANGELICA AGUILAR SERRALDE

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO

DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LÓPEZ

AGRADECIMIENTOS

Gracias a esas personas importantes en mi vida, que siempre me brindaron su apoyo:

Con mi cariño y mi amor para mi papá y mamá que han hecho todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, a mis hermanos que han tolerado mucho de mí y aún así me han apoyado, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Con amor y cariño para tí Amor, por tu paciencia, apoyo y comprensión para que yo cumpliera una meta más en la vida, los consejos y amor que me brindas me han hecho menos pesado cada momento difícil de esta etapa, pero también por compartir los mejores momentos de estos años, formas parte de esto sobretodo del éxito y satisfacción que comparto, gracias Aldo.

A las personas que contribuyeron con sus enseñanzas y experiencias en formarme como endocrinóloga y prepararme para los retos que me esperan más adelante. Agradezco de manera especial al Dr. Antonio Segovia Palomo, por su apoyo y exigencia durante estos dos años para mi formación, y también por la coordinación de tesis. Al Dr. Aldo Iván García Contreras, por su apoyo, enseñanza y exigencia para impulsar mi formación académica.

Arlen, por aquellos días y tardes de trabajo para conseguir las metas propuestas, por tu apoyo y amistad incondicional durante esta etapa que hemos compartido juntas, y porque la amistad sincera que tenemos seguirá de México a Nicaragua, gracias amiga.

Agradezco a mis amigos: Gerardo, Lilitiana, Esmeralda, Laura, Fanny y Dr. German Carrasco, quienes contribuyeron a mi formación con la orientación para aprender, por su amistad y todos los momentos que compartimos juntos. Agradecimiento especial para el maestro Carlos Cisneros por apoyarme en las dudas para elaborar esta tesis.

*La llave del éxito es el conocimiento del valor de las cosas.
John Boyle O'Reilly*

**“PERFIL CLINICO-BIOQUIMICO BASAL DE PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SEGÚN SU ETIOLOGIA”**

INDICE:

1. MARCO TEORICO	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. HIPÓTESIS	18
5. OBJETIVOS	19
GENERALES	
ESPECÍFICOS	
6. MATERIAL Y METODOS	20
DISEÑO DEL ESTUDIO	20
LUGAR DEL ESTUDIO	20
POBLACIÓN DE ESTUDIO	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
DEFINICIÓN DE VARIABLES	21
PROCEDIMIENTO	22
ANALISIS ESTADISTICO	23
7. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD	24
8. RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS	25
9. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	26
10. RESULTADOS	27
11. DISCUSIONES	32
12. CONCLUSIONES	35
13. BIBLIOGRAFÍA	36

PERFIL CLINICO-BIOQUIMICO BASAL DE PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SEGÚN SU ETIOLOGIA

DESARROLLO DEL PROYECTO

1. MARCO TEORICO

Se usa el termino tirotoxicosis para referirse al síndrome clínico de hipermetabolismo e hiperactividad que resulta cuando las concentraciones séricas de tiroxina libre (T4), triyodotironina libre (T3), o ambas, están elevadas. El termino hipertiroidismo se refiere al aumento sostenido de la biosíntesis y secreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.¹

Las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis son en gran parte independientes de su causa. Aun así varias características de la enfermedad frecuentemente orientan a su probable etiología. Las características incluyen el tiempo de duración de la tirotoxicosis, tamaño, tipo y textura de la glándula tiroidea, la presencia o ausencia de dolor a la palpación o manifestaciones extratiroides como en la enfermedad de graves.¹ Por ejemplo, al momento del diagnóstico, los pacientes con tirotoxicosis causada por tiroiditis rara vez tiene síntomas por mas de pocas semanas, y los pacientes con enfermedad de Graves o bocio tóxico multinodular están sintomáticos por varios meses, se deberá determinar la causa de la tirotoxicosis en cada paciente ya que el conocimiento de esta determina el pronóstico y tratamiento.^{1,2,3}

Ninguna de las manifestaciones clínicas es específica, usualmente se trata de la combinación de varias. La frecuencia y gravedad de estos síntomas y signos varían considerablemente entre los pacientes.^{2,4,5}

Entre los factores que determinan las manifestaciones de la tirotoxicosis están la edad del paciente y la presencia de alteraciones concomitantes en la función de uno u otros órganos, por ejemplo comparado con los pacientes jóvenes, los pacientes ancianos tienen menos síntomas y signos de activación simpática, como ansiedad, hiperactividad y temblor, y más síntomas y signos de disfunción cardiovascular como falla cardiaca y fibrilación auricular, y son más propensos a perder peso. La extensión y gravedad de las manifestaciones clínicas de tirotoxicosis no se correlacionan con la gravedad bioquímica, y su prevalencia depende de la etiología y gravedad de la enfermedad.^{1,3,5}

MANIFESTACIONES CLINICAS COMUNES DE LA TIROTOXICOSIS
SINTOMAS
Nerviosismo
Fatiga
Debilidad
Diaforesis
Intolerancia al calor
Temblor
Hiperactividad
Palpitaciones
Cambios en el apetito (usualmente aumenta)
Cambios en el peso)Usualmente perdida de peso)
Alteraciones menstruales
SIGNOS
Hiperactividad
Taquicardia o arritmia atrial
Hipertensión sistólica
Piel caliente, húmeda y lisa
Mirada fija y retracción palpebral

MANIFESTACIONES CLINICAS DE CUSAS ESPECIFICAS DE TIROTOXICOSIS	
Hallazgo clínico	Causa
Bocio difuso	Enfermedad de Graves
	Bocio siliente
Bocio uninodular	Tiroiditis autoinmune
Bociomultinodular	Tiroiditis autoinmune
Glándula tiroidea no palpable	Hormona tiroidea exógena
Dolor tiroideo	Tiroiditis subaguda
Oftalmopatía	Enfermedad de Graves
Dermatopatía localizada	Enfermedad de Graves
Acropaquia tiroidea	Enfermedad de Graves

Las hormonas tiroideas pueden modular varios procesos celulares y son relevantes en la termogénesis, gasto energético basal y el peso. Lo cual explica la intolerancia al calor en la tirotoxicosis, ya que el 30% de la producción de calor corporal (termogénesis basal).^{1,6}Depende de las hormonas tiroideas. El hipertiroidismo esta relacionado con la perdida de peso.^{6,7,8,9} En el hipertiroidismo la termogénesis basal y la respuesta a catecolaminas en la termogénesis adaptativa esta aumentada. Así la degradación de proteínas predomina sobre la síntesis de las mismas en pacientes con tirotoxicosis. Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo de los carbohidratos tiene poca significancia clínica. La concentración de glucosa sérica, en general no esta alterada en la disfunción tiroidea. La gluconeogénesis y glucogeneolisis son procesos estimulados por las hormonas tiroideas.^{1,6,7} El estado hipertiroidico esta asociado con el incremento en la utilización de grasa, que surge del aumento en la síntesis hepática y lipólisis de triglicéridos en el tejido adiposo blanco.¹⁰ El colesterol sérico total disminuye en la tirotoxicosis, que es el resultado de la estimulación hormonal tiroidea de la recaptura de colesterol hepático por los receptores de LDL. Las hormonas tiroideas aumentan la concentración del receptor de LDL por la estimulación de la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides-2 (SREBP-2). Las hormonas tiroideas también incrementan la síntesis de colesterol, por estimulación de la enzima 3-OH-metil- glutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa).^{1,11}

MANIFESTACIONES CLINICAS DE CAUSAS ESPECIFICAS DE TIROTOXICOSIS	
Hallazgos clínicos	Causas
Bocio difuso	Enfermedad de Graves, tiroiditis silente
Bocio uninodular	Tiroiditis autoinmune
Bocio multinodular	Tiroiditis autoinmune
Glándula tiroidea no palpable	Hormona tiroidea exógena
Dolor tiroideo o a la palpación	Tiroiditis subaguda
Oftalmopatía	Enfermedad de Graves
Dermopatía localizada	Enfermedad de Graves
Acropaquia tiroidea	Enfermedad de Graves

OFTALMOPATIA

La anomalías oftálmicas, mejor conocida como oftalmopatía, son la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves.

La oftalmopatía de graves es clínicamente evidente en aproximadamente un tercio de pacientes con enfermedad de graves, además puede ser demostrada por estudios de imagen de órbitas. Muchos pacientes tiene enfermedad ocular leve, mientras que aproximadamente 5% tienen alteraciones que amenazan la vista. Se presentan dos picos de incidencia, uno a los 40 a 44 años y otro a los 60 a 64 años en mujeres y 65 a 69 en hombres. Más frecuente en mujeres (77%) con una relación 2:1 con los hombres.^{1,12,13}

La oftalmopatía de Graves usualmente es bilateral, pero también puede ser asimétrica en 10 – 15 % de los casos y ocasionalmente unilateral.¹³ Los síntomas presentados comúnmente son de disconfort en la superficie ocular y cambios en su apariencia, particularmente edema periorbitario. Usualmente se desarrolla en semanas o meses, otros síntomas comunes son el dolor retroorbitario, dolor al movimiento acular y diplopía.¹⁴ El inicio abrupto es menos común pero puede anunciar un curso más grave.^{1,2,12}

INDICE DE ACTIVIDAD CLINICA EN OFTALMOPATIA DE GRAVES

DOLOR	1	Dolor o sensación de opresión detrás del globo ocular por lo menos durante 2 semanas
	2	Dolor al movilizar los ojos durante las ultimas 4 semanas
Enrojecimiento	3	Enrojecimiento de los párpados
	4	Enrojecimiento difuso de la conjuntiva, por lo menos un cuarto
Edema	5	Edema de parpados
	6	Quemosis
	7	Edema de carúncula
	8	Incremento de proptosis ≥ 2 mm durante un periodo de 1-3 meses
Deterioro en la función	9	Disminución de los movimientos oculares en cualquier dirección $\geq 5^\circ$ durante un periodo de 1 – 3 meses
	10	Disminución de la agudeza visual de más de 1 línea en la tabla de Snell durante un periodo de 1 -3 meses

La miopatía de la orbitopatía de Graves se relaciona con la falla en la relajación de los músculos involucrados. La retracción palpebral afecta al 90% de los pacientes en algún momento, el estrabismo vertical es común. La neuropatía óptica es poco común (menos de 5%), pero algunos pacientes manifiestan visión borrosa, disminuye la apreciación de los colores, o perciben pérdida del campo visual. Los hombres fumadores tienen mayor riesgo de neuropatía óptica.^{12,13}

Muchos pacientes desarrollan disfunción tiroidea muchos meses antes de la oftalmopatía, en pocos casos ocurren simultáneamente, y 6 a 10% la oftalmopatía se presenta sin disfunción tiroidea (oftalmopatía eutiroidea de Graves o enfermedad de Graves oftálmica), muchos de los pacientes tienen una evolución de la tirotoxicosis de 18 meses, y 5% tienen hipotiroidismo primario. Ellos suelen tener un curso más leve y oftalmopatía asimétrica. Los pacientes frecuentemente tienen aumento en la tensión y dolor ocular, así como restricción en la motilidad.^{1,2,12,14}

Clasificación de Werner para oftalmopatía de Graves

Clase 0	No signos ni síntomas
Clase 1	Solo signos, no síntomas. Signos limitados al párpado superior, retracción, con o sin visión de esclera y/o proptosis, sólo asociada a clase 1, hasta 22 mm.
Clase 2	Compromiso de tejidos blandos, síntomas de excesiva lagrimación, sensación de cuerpo extraño, malestar retrobulbar, fotofobia, no diplopía
Clase 3	Proptosis mayor de 22 mm, o asociada a clase 2 a 6
Clase 4	Compromiso de músculos extraoculares, usualmente con diplopía
Clase 5	Compromiso corneal, principalmente por lagoftalmus
Clase 6	Perdida de la visión, por compromiso del nervio óptico

DERMOPATIA TIROIDEA

La dermatopatía tiroidea o mixedema localizado, es una manifestación infrecuente de enfermedad tiroidea autoinmune y se ve particularmente en la enfermedad de Graves. El engrosamiento de la piel es la alteración característica de la dermatopatía tiroidea, y en la mayoría de los casos de limita a la región pretibial (mixedema pretibial), también pueden aparecer en los pies, tobillos, extremidades superiores, espalda y nariz; cuando ocurre en un área inusual casi siempre esta relacionado con trauma. Casi siempre ocurre en asociación con oftalmopatía de Graves. Además mas del 90% de los pacientes con dermatopatía tiroidea tienen historia de tirotoxicosis, rara vez en pacientes con tiroiditis autoinmune crónica con o sin hipotiroidismo. El promedio de inicio es a los 12 a 24 meses después del diagnóstico de tirotoxicosis aunque pueden observarse casos hasta los 4 a 12 años, la de edad de inicio es a los 53 años en mujeres y 54 años en hombres. La relación mujer: hombre es de 3.9:1. Se relaciona con un curso mas grave de la enfermedad de graves y como un marcador para la existencia o desarrollo futuro de oftalmopatía y mayor probabilidad de desarrollar neuropatía óptica que requiere descompresión. Los casos graves pueden resultar en elefantiasis y con pobre respuesta al tratamiento.

Las lesiones usualmente son de color claro, similares a la piel o amarillas. Pueden estar presentes hiperpigmentación, hiperqueratosis e hiperhidrosis, esta última puede estar causada por estimulación de fibras simpáticas, induradas y con folículos pilosos prominentes, dando apariencia de piel de naranja.¹⁵ Las lesiones son usualmente asintomáticas y únicamente de importancia cosmética, pero también podrían impedir la función, ser dolorosas o causar prurito.¹⁶ Formas clínicas: difusa (mas común), placas elevadas, lesiones tubulares o nodulares circunscritas y la forma polipoide o elefantiasis (raras).

ACROPAQUIA TIROIDEA

Es la manifestación extratiroidea menos común en la enfermedad de Graves, así como la dermatopatía tiroidea es un marcador de gravedad. De los pacientes con dermatopatía 20% tienen acropaquia tiroidea. La forma mas común de acropaquia es con dedos en palillo de tambor, y la menos común edema de los dedos de manos y pies y reacción perióstica de la región distal de los metatarsos, no es común que afecte huesos largos. La relación mujer:hombre es 3.4:1, y el tabaquismo es un factor de riesgo. Casi siempre ocurre en asociación con oftalmopatía y dermatopatía tiroidea. La piel esta pigmentada y con hiperqueratosis, no involucra articulaciones, rara vez es asimétrico, generalmente es un proceso doloroso. Usualmente el orden de aparición es: disfunción tiroidea, oftalmopatía, dermatopatía tiroidea y por último acropaquia. Esta puede ocurrir hasta 40 años después del inicio de la tirotoxicosis, el intervalo promedio es de 2 a 3 años.^{1,2}

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Varios grados de déficit sensorial.

Hipoacusia neurosensorial, rara en tirotoxicosis y atribuida principalmente a efecto adverso del tratamiento con tionamidas.¹

Toxicidad olfatoria como complicación de la descompresión quirúrgica de la órbita. Neuropatía periférica que incluye neuropatía sensitiva simétrica distal, síndrome de túnel del carpo.

ALTERACIONES NEUROMUSCULARES

Temblor que es más evidente en manos, que puede ocurrir en otros sitios, secundario a estimulación beta adrenérgica. Corea que resuelve después del tratamiento de la enfermedad tiroidea. La miopatía ocurre frecuentemente, localizada principalmente proximal, y frecuentemente involucra la cintura pélvica y región escapular. En un estudio de cohorte prospectivo, 67% de los pacientes tirotoxicos tenían compromiso muscular, se demostró debilidad en cuatro o más grupos musculares. La debilidad muscular se correlaciono con la concentración de T4 libre, no así con elevación de la enzima creatinin-quinasa, se resolvió en promedio en 3.6 meses de terapia.^{1,2}

Miastenia Gravis ocurre de forma infrecuente (menos de 1%) en pacientes con enfermedad de Graves. Se encontró que 7.7% de los pacientes con miastenia gravis tenían enfermedad de Graves, y 4.2% historia de tiroiditis de Hashimoto. La miastenia gravis ocurre en pacientes más jóvenes y probablemente esta relacionada con hiperplasia tímica.^{1,2,11}

Parálisis periódica tirotóxica, ocurre como resultado de un movimiento intracelular del potasio en pacientes susceptibles genéticamente y clínicamente. Ocurre con mayor frecuencia en hombres asiáticos. El cuadro se presenta después de un episodio de ingesta de carbohidratos o ejercicio físico intenso, durante estos eventos el potasio puede disminuir hasta 1.5 mEq/L. Hasta un tercio de los pacientes con parálisis periódica tirotóxica presentan mutación del canal Kir2.6.

CONVULSIONES Y ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

Las convulsiones son un componente bien reconocido de la tormenta tiroidea, visto en menos d 1% de los pacientes con tirotoxicosis moderada. El mecanismo exacto por el cual la elevación de las hormonas tiroideas contribuye a las convulsiones es desconocido. Tanto las convulsiones como anomalías electroencefalográficas resuelven con la corrección del nivel de hormonas tiroideas.

Se ha descrito émbolos y eventos isquémicos cerebrales, que frecuentemente resultan de fibrilación auricular^{1,6,7}

ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO

La tirotoxicosis esta relacionada con un numero de síntomas neuropsiquiáticos, incluyendo inquietud, irritabilidad, agitación, labilidad emocional, ansiedad, depresión e infrecuentemente encefalopatía, psicosis y coma. La depresión y ansiedad generalizada pueden ocurrir en 30 hasta 100% de los pacientes con tirotoxicosis. El deterioro cognitivo ha sido inconstante, se han reportado problemas de memoria o concentración.^{17,18}

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Los síntomas y signos cardiovasculares son las manifestaciones más características e incapacitantes de esta enfermedad. La sobreposición de síntomas y signos de tirotoxicosis con un estado hiperadrenérgico sugiere que el metabolismo de catecolaminas puede estar alterado, sin embargo la concentración de norepinefrina y epinefrina es normal o baja, así como la excreción urinaria de los metabolitos de las catecolaminas.¹⁹

Hay disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la presión arteria diastólica, incremento en el gasto cardiaco, presión sanguínea sistólica, frecuencia cardiaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y volumen sanguíneo.^{20,21}

Se observa en 90% de los pacientes aumento en la frecuencia cardiaca en reposo, aumento de la contractilidad cardiaca y por lo tanto incremento en el gasto cardiaco en reposo y ejercicio. Casi todos los pacientes presentan taquicardia en reposo y durante el sueño, manifiestan palpitaciones. La taquicardia sinusal o fibrilación auricular, incrementan la contractilidad cardiaca o ambos, la frecuencia cardiaca incrementa excesivamente durante el ejercicio y disminuye lentamente después de este. Otros síntomas que se presentan son la intolerancia al ejercicio y disnea de esfuerzo.^{20,21,22}

Los pacientes ancianos pueden tener manifestaciones limitadas a taquicardia en reposo e intolerancia al ejercicio. Los pacientes jóvenes con tirotoxicosis sin aterosclerosis coronaria subyacente pueden tener dolor torácico similar a la angina pectoris, el mecanismo se relaciona con isquemia por un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda o por espasmo arterial coronario. El síndrome de la enfermedad de Moyamoya, involucra espasmo u oclusión de vasos coronarios y cerebrales, que se manifiestan como enfermedad vascular cerebral o migraña vascular.^{1,20}

Las complicaciones cardiovasculares son las que tienen el mayor potencial para poner en peligro la vida. El incremento en la demanda metabólica asociado con tirotoxicosis permite los cambios en el numero de parámetros cardiovasculares con un efecto en el incremento de la demanda de oxígeno por el miocardio y riesgo de isquemia, aumento en el riesgo de fibrilación auricular y favorece la falla cardiaca congestiva en individuos susceptibles.

La fibrilación auricular es de peor pronóstico, especialmente en pacientes ancianos, así como la combinación de tirotoxicosis y enfermedad hipertensiva o valvular. 15% de los pacientes entre 70-79 años desarrollan fibrilación auricular dentro de los 30 días después del diagnóstico de hipertiroidismo.^{7,22,23}

Al examen físico la taquicardia es el dato mas común. Precordio hiperdinámico, aumento del pulso apical, se ausculta murmullo sistólico por la velocidad de flujo aumentada. Un soplo sistólico secundario a regurgitación del flujo en la válvula mitral puede ser secundario a

dilatación del ventrículo izquierdo o prolapso de la válvula mitral, puede haber incremento en la presión de la arteria pulmonar. Edema distal, derrame pleural, rara vez cursan con síntomas y signos de falla cardiaca congestiva, incluyendo disminución de la contractilidad del ventrículo izquierdo, tercer ruido y disnea paroxística nocturna. ^{1, 22,23}

La prevalencia de arritmias supraventriculares (taquicardia supraventricular o fibrilación auricular) se ha reportado tan baja como 1-2% y en otros estudios de 5 a 15%. El desarrollo de fibrilación auricular aumenta el riesgo de embolización sistémica, y enfermedad vascular cerebral, aun así el riesgo de embolismo es bajo, y frecuentemente observado en pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular preexistente. El flutter auricular y otras taquiarritmias supraventriculares (taquicardia atrial paroxística) son menos comunes. Las contracciones ventriculares prematuras y la fibrilación ventricular son extremadamente raras, y su presencia sugiere parálisis periódica hipocalémica. Los cambios electrocardiográficos, no solo alteraciones del ritmo, sino anormalidades inespecíficas del segmento ST y onda T, el intervalo PR frecuentemente es corto, secundario al incremento en la conducción a través del nodo auriculoventricular. ^{1,6,22}

MANIFESTACIONES PULMONARES

Disnea de esfuerzo, es una manifestación común. Factores que contribuyen incluyen la debilidad de los músculos respiratorios, capacidad pulmonar disminuida y las complicaciones cardiovasculares concomitantes, así como falla cardiaca. ^{24,25} La tirotoxicosis se asocia con un patrón respiratorio relativamente rápido e inefectivo y superficial, aumenta el uso de oxígeno y salida de dióxido de carbono. Presión sistólica de la arteria pulmonar esta elevada. ²⁶

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Incremento en la motilidad gastrointestinal manifestado como hiperdefecación es un hallazgo frecuente. El vaciamiento gástrico es normal, pero disminuye la secreción ácida. Puede cursar con esteatorrea relativa, que probablemente es debido al menor tiempo de tránsito intestinal, junto con el incremento en la ingestión de grasas. Rara vez se pueden presentar náusea, vómito y diarrea; la anorexia es observada principalmente en ancianos. ^{8,27} La insuficiencia suprarrenal se puede manifestar primero o agravar durante la tirotoxicosis secundario al metabolismo acelerado del cortisol. Las alteraciones hepáticas observadas son elevación leve del nivel de transaminasas séricas, con elevación de alanino aminotransferasa (ALT) de 20 a 30% y aspartato aminotransferasa (AST) en 10 a 20% de los pacientes no tratados; se desconoce el mecanismo por el que se elevan, probablemente sea secundario a daño hepático que resulta por el incremento en la demanda de oxígeno. En pacientes con tirotoxicosis grave pueden ocurrir, disfunción hepática grave e ictericia. ^{1,27}

MANIFESTACIONES RENALES

Son leves, la tasa de filtración glomerular se eleva secundario al incremento del flujo sanguíneo renal que resulta del incremento del gasto cardiaco y vasodilatación. En pacientes con tirotoxicosis avanzada se ha reportado rabdomiólisis y falla renal aguda, frecuentemente con deterioro multisistémico. ¹

OTRAS MANIFESTACIONES CUTANEAS

La vasodilatación permite el enrojecimiento cutáneo e incremento en la diaforesis. Caída de cabello resistente a tratamiento cosmético, urticaria crónica idiopática, onicolísis y vitíligo.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS

La tirotoxicosis avanzada es caracterizada por efectos catabólicos que permiten pérdida de masa muscular que puede ser pronunciada. En hueso, incrementan los marcadores de recambio óseo, pérdida de la densidad mineral ósea, hipercalciuria y ocasionalmente hipercalcemia.²⁹ Los receptores de hormonas tiroideas se encuentran en ambos osteoblastos y osteoclastos, con predominio de TR α 1. La historia previa de tirotoxicosis esta asociada con el incremento de fracturas. Las hormonas tiroideas estimulan la resorción ósea, incrementan la porosidad del hueso cortical y disminuyen el volumen del hueso trabecular.³⁰

CAMBIOS REPRODUCTIVOS

Se ha sugerido que el sistema reproductivo es relativamente resistente a los efectos de la disfunción tiroidea.

La tirotoxicosis esta relacionada con el deterioro de la función reproductiva en ambos, hombres y mujeres. La incidencia de alteraciones menstruales va de 20 a 60%, se observa mayor tasa de amenorrea que en controles sanos.^{31,32}

La tirotoxicosis resulta en un incremento en el nivel sérico de globulina transportada de hormonas sexuales. También el nivel total de estrógenos puede ser 2 o 3 veces mayor en mujeres hipertiroideas durante todas las fases del ciclo menstrual. La tasa de eliminación metabólica de estradiol disminuye en el hipertiroidismo y se considera que se debe en gran parte al aumento de la unión de estradiol con la globulina fijadora de hormonas sexuales. El promedio de testosterona y androstenediona esta aumentado en mujeres con hipertiroidismo. La tasa de producción de testosterona a androstenediona esta aumentada en mujeres con hipertiroidismo. La tasa de conversión de androstenediona a estrona, así como la de testosterona a estradiol, están incrementadas. Se encontró que el nivel de LH en la fase folicular y lútea del ciclo menstrual estaba significativamente alta en mujeres con hipertiroidismo.^{31,32,33} Los picos de LH también pueden encontrarse ausentes en alteraciones menstruales graves, como amenorrea. El nivel sérico de LH disminuye a lo normal después de pocas semanas de tratamiento con fármacos antitiroideos. EL nivel de FSH puede estar incrementado o normales, el mecanismo para el incremento de LH y FSH en mujeres con hipertiroidismo no esta claro. Se reporta que la hipertirotoxinemia provoca un aumento en la respuesta de gonadotropinas en respuesta a GnRH.^{32,33}

Cuando el hipertiroidismo ocurre antes de la pubertad se reporta retraso en la maduración sexual y la menarca. Otras anormalidades menstruales con las que cursan las pacientes con hipertiroidismo son la oligomenorrea, polimenorrea, amenorrea, hipomenorrea,

hipermenorrea y metrorragia. Se relaciona que la frecuencia de alteraciones menstruales es 2.5 veces más frecuente en mujeres con tirotoxicosis que en la población general. También se ha observado que el tabaquismo agrava el desarrollo de alteraciones menstruales. Así como las pacientes con alteraciones menstruales tienen niveles mayores de T4 total, que fue observado en fumadoras, por lo que T4 total es un factor importante relacionado con el desarrollo de alteraciones menstruales.^{1,33}

Muchas mujeres con tirotoxicosis presentan ovulación, sin embargo la tasa de infertilidad es mayor, con una prevalencia de 2.1%. En pacientes tratadas con radioyodo (10mCi) el riesgo es poco y la salud reproductiva de mujeres tratadas parece ser normal. Se ha reportado falla ovárica temporal en pacientes con cáncer tiroideo tratadas con radioyodo, específicamente todas tienen amenorrea temporal asociada con bochornos. La mayoría con una duración menor de 6 meses y no mas de 12 meses. Pacientes con amenorrea temporal tienen niveles altos de FSH-LH. La fertilidad a largo plazo no esta alterada, y el tratamiento con radioyodo no esta contraindicado por esta razón.^{32,33} El embarazo debe ser evitado por lo menos 6 meses después de la exposición al radioyodo por el incremento en el riesgo de abortos y para asegurar la completa eliminación del radionúclido así como la completa remisión de la enfermedad.³⁵

En hombres el nivel de globulina transportadora de hormonas sexuales esta aumentado, así como los niveles de testosterona total y estradiol.^{34,36} Con el tratamiento los cambios en la cantidad y motilidad espermática revierten. Otra característica clínica que pueden presentar los hombres con tirotoxicosis es ginecomastia.

En hombres se observa oligospermia con disminución de la motilidad.³⁶ En algunos estudios se encontró el volumen dentro del rango normal en pacientes con tirotoxicosis, con densidad baja. Después del tratamiento de tirotoxicosis, ambos, densidad y motilidad del esperma mejoraron. Las concentraciones de fructosa, zinc y magnesio no fueron diferentes a los encontrados en personas sanas, antes ni después de restablecer la función tiroidea. Otros aspectos relacionados con el comportamiento sexual encontrados fueron disfunción eréctil con una incidencia en alrededor de 70%. Disminución de libido, eyaculaciones prematuras y retraso en la eyaculación. Después de restablecer el eutiroidismo, se resuelven la eyaculación precoz y libido.^{32,37} En pacientes que reciben tratamiento con radioyodo 131 se ha reportado función reproductiva normal. Se ha observado azoospermia antes del tratamiento con radioyodo, y la calidad del esperma mejoro significativamente después de un año de tratamiento. El nivel de LH fue normal y no cambio después de la terapia con radioyodo, los niveles de testosterona disminuyeron aproximadamente 45 días después de la terapia con radioyodo y regresaron a un nivel basal un año después. Muchos de los estudios han mostrado que el tratamiento con radioyodo para cáncer diferenciado de tiroides puede causar deterioro transitorio de la función testicular, específicamente, supresión transitoria de la espermatogénesis o, azoospermia con una duración de 3 años en pacientes que reciben dosis altas.

MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS

Se observa anemia normocítica normocrómica en 225 de los pacientes con enfermedad de Graves. Muchos pacientes con tirotoxicosis tiene cuenta normal de leucocitos, neutropenia relativa y linfocitosis, que revierten con el tratamiento antitiroideo.³⁹

Hay evidencia que sugiere que la tirotoxicosis es un estado hipercoagulable.^{24,25} En los pacientes incrementa el nivel de factor de von Willebrand y mejora la actividad del factor VIII, así como acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina tisular, aumenta el fibrinógeno y se altera la actividad fibrinolítica.²⁵ La hiperplasia tímica ocurre con mayor frecuencia en la enfermedad de graves y tiene a regresar con el tratamiento de la tirotoxicosis.

INDICE DE WAYNE				
Escala de signos y síntomas para el diagnóstico de hipertiroidismo				
Síntomas de reciente inicio y/o incremento de severidad	Escala	Signos	Presente	Ausente
Disnea de esfuerzo	+1	Tiroides palpable	+3	-3
Palpitaciones	+2	Soplo tiroideo	+2	-2
Cansancio	+2	Exoftalmos	+2	-
Preferencia por calor	-5	Retracción palpebral	+2	-
Preferencia por frío	+5	Retraso respuesta palpebral	+1	-
Diaforesis	+3	Hiperquinesia	+4	-2
Nerviosismo	+2	Manos calientes	+2	-2
Hiperfagia	+3	Hiperhidrosis palmar	+1	-1
Hiporexia/anorexia	-3	Frecuencia de pulso		
Aumento de peso	-3	>80/min	-	-3
Disminución de peso	+3	>90/min	+3	-
		fibrilación auricular	+4	-

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis son en gran parte independientes de su causa. Aun así varias características de la enfermedad frecuentemente orientan a su probable etiología. Ninguna de las manifestaciones clínicas es específica, usualmente se trata de la combinación de varias, la frecuencia y gravedad de estos síntomas y signos varían considerablemente entre los pacientes.

Entre los factores que determinan las manifestaciones de la tirotoxicosis están la edad del paciente y la presencia de alteraciones concomitantes en la función de uno u otros órganos. La extensión y gravedad de las manifestaciones clínicas de tirotoxicosis no se correlacionan con la gravedad bioquímica, y su prevalencia depende de la etiología y gravedad de la enfermedad.

Hay pocos estudios que han evaluado la heterogeneidad de las características clínicas de hipertiroidismo, no publicados en México, no tenemos reporte de las principales manifestaciones clínicas del sistema cardiovascular, orbitopatía por características y severidad, por lo tanto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: Cual es el perfil clínico- bioquímico basal de pacientes con hipertiroidismo atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital General de México según su etiología.

3. JUSTIFICACIÓN

Realizar el estudio para evaluar las características clínicas al momento del diagnóstico en pacientes con hipertiroidismo atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital General de México podrá disminuir el tiempo de diagnóstico del paciente tomando en cuenta que se conocerán las manifestaciones clínicas cardinales, progresión de la orbitopatía, y usarlo como herramientas eficientes para el diagnóstico y disminución de costos.

4. HIPÓTESIS

Por el tipo de estudio no se requiere hipótesis, debido a que se plante hacer una comparación entre las características clínico bioquímicas de las etiologías se plante la siguiente hipótesis de trabajo:

Si las características clínicas del hipertiroidismo están en función de la etiología se encontraran diferencias entre las características clínicas de la enfermedad de Graves, Bocio multinodular, adenoma tiroideo o bocio nodular.

5. OBJETIVOS

GENERALES

Evaluar las características clínicas iniciales y las comorbilidades asociadas en pacientes con hipertiroidismo que reciben atención en el servicio de endocrinología del Hospital general de México.

ESPECIFICOS

Comparar las características clínicas presentes inicialmente en pacientes hipertiroides con su etiología

Evaluar las principales características clínicas gastrointestinales en el hipertiroidismo

Evaluar las principales características clínicas de sistema nervioso central en el hipertiroidismo

Evaluar las principales características clínicas del sistema cardiovascular en el hipertiroidismo

Evaluar las principales características clínicas de la orbitopatía en el hipertiroidismo

Identificar las principales comorbilidades asociadas al hipertiroidismo

Evaluar diferentes etiologías del hipertiroidismo

Comparar las características clínicas y comorbilidades asociadas según la etiología del hipertiroidismo

Evaluar el tiempo de diferimiento diagnóstico

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 Diseño del estudio.

Por el tipo de estudio: Estudio observacional
Por la captación de la información: retrospectivo
Por la medición del fenómeno del tiempo: transversal
Por la presencia de un grupo control: Estudio comparativo
Por la dirección del análisis: Estudio de cohorte
Por la evaluación de la maniobra: Estudio abierto

6.2 Lugares del estudio.

Consulta externa de endocrinología del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga

6.3 Población en estudio.

Tomaremos pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo atendidos en el periodo comprendido de enero 2011 a diciembre 2013 en la consulta de valoraciones del servicio de endocrinología del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga

6.4 Criterios de inclusión:

Hombres y mujeres de edad igual o mayor a 18 años
Atendidos en la consulta de valoraciones del servicio de endocrinología
Con diagnóstico de hipertiroidismo
Que cuenten con expediente completo.
Que reciban atención en el servicio de endocrinología del Hospital General de México

6.5 Criterios de exclusión:

Pacientes con edad menor a 18 años
Que no cuenten con expediente clínico completo

6.6 Definición operacional de variables

6.6.1 Variable Independiente

Etiología del hipertiroidismo

Definición Conceptual: Causa del hipertiroidismo definido como

- Enfermedad de graves: enfermedad tiroidea caracterizada por bocio difuso y tirotoxicosis, puede ser acompañada de orbitopatía y ocasionalmente dermopatía tiroidea.
- Adenoma toxico: neoplasia monoclonar, caracterizada por nódulo solitario, con o sin tirotoxicosis
- Bocio multinodular hiperfuncionante: Aumento del tamaño de la glándula tiroides irregular, con múltiples nódulos y presencia de tirotoxicosis

Definición Operacional:

1. Bocio tóxico difuso: cuantitativa discreta
2. Adenoma toxico: cuantitativa discreta
3. Bocio multinodular hiperfuncionante: cuantitativa discreta

Escala de medición:

1. Enfermedad de graves
2. Adenoma toxico
3. Bocio multinodular hiperfuncionante

6.6.2 Variables dependientes:

Hormona estimulante de tiroides (TSH): Niveles de hormona tiroestimulante, definida en mUI/ml. Cuantitativa, continua. Escala de medición: 1. 0.4 – 4.1 mcg/dl, 2. Mayor 4.1

T4 libre: Niveles de T4 sérica, definida en mcg/dl . Cuantitativa, continua.

T3 Libre: Niveles de T3 libre sérica, en suero, definida en ng/dl. Cuantitativa, continua

Bocio: crecimiento de la glándula tiroides, puede ser difuso o nodular. Expresado en grados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) valorado clínicamente. Cualitativa, ordinal.

CLASIFICACION SEMIOLOGICA DE BOCIO (OMS)	
Grado	Característica
Oa*	Tiroides no palpable o palpable con dificultad
Ob*	Tiroides palpable, pero no se ve al hiperextender el cuello
1	Tiroides fácilmente palpable y visible con el cuello en hiperextensión Un nódulo único con tiroides normal se incluye en este grado
2	Tiroides palpable y visible con el cuello en posición normal
3	Tiroides visible a distancia
4	Bocio gigante
* implica ausencia de bocio	

Orbitopatía: Principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de graves, también conocida como oftalmopatía o enfermedad tiroidea ocular. Clasificación por escala de actividad clínica (CAS) y severidad (Werner). Cualitativa, ordinal.

Fibrilación Auricular: Arritmia supraventricular secundaria al incremento del tono adrenérgico y una tasa incrementada de conducción del impulso eléctrico a través del nódulo aurículo-ventricular debido a hipertiroidismo. Cualitativa, nominal, dicotómica. Escala de medición: 1. Si, 2. no

Comorbilidad asociada: Trastorno o enfermedad asociada al hipertiroidismo. Cualitativo, nominal, politómica. Escala de medición: 1. DM, 2. HAS, 3. ICC, 4. OTRAS

6.7 PROCEDIMIENTO

Se realizara la revisión de expedientes en archivo central, con ingreso a la consulta externa desde enero de 2011 a diciembre de 2013

Se recolectara la información requerida de acuerdo a la hoja de captura

Se realizara la el análisis de los datos obtenidos

Se realizara el reporte de los resultados obtenidos

6.8 ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará mediante el paquete estadístico Stata versión 12.
Se utilizara estadística descriptiva, tablas de salida.

Para el análisis comparativo se utilizara estadística paramétrica mediante ANOVA para variables de distribución normal y estadística no paramétrica mediante Kruskal-Wallis para las demás variables.

Se tomaran como estadísticamente significativos todos los resultados con $p < 0.05$.

7. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Sin riesgo para el enfermo, dada la naturaleza observacional del estudio ya que los datos serán tomados de los expedientes clínicos. De acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos capítulo I, artículo 17, el presente estudio se engloba dentro de la categoría I, Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación. Se sustenta de acuerdo a las buenas prácticas médicas, regido por las normas oficiales mexicanas NOM-168 del expediente clínico.

Se mantuvo la confidencialidad de la información del expediente clínico.

8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Conocer las características clínico- bioquímicas de pacientes con hipertiroidismo que son evaluados en el servicio de endocrinología nos permitirá:

- Disminuir el tiempo de diagnóstico del paciente tomando en cuenta que se conocerán las manifestaciones clínicas cardinales, progresión de la orbitopatía.
- Usarlo como herramientas eficientes para el diagnóstico.
- Disminución de costos.

9. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Proyecto factible.

El Hospital General de México cuenta con la infraestructura para la realización de dicho protocolo a través del manejo conjunto del personal médico y del archivo central.

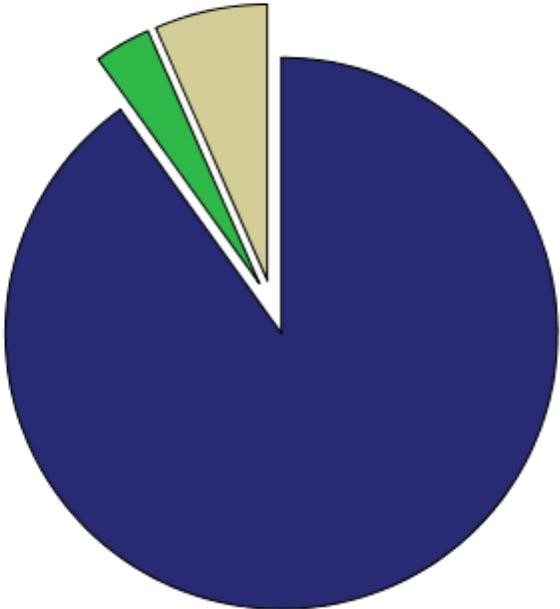
10. RESULTADOS

Se estudiaron 121 pacientes, 92 mujeres (76%) y 29 hombres (24%), edad promedio de 35.6 \pm años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 14 \pm 14.8 meses. La etiología presentada con mayor frecuencia fue el bocio tóxico difuso en 109 pacientes (91.1%). La orbitopatía se describe en 67 (55.4%) pacientes de los cuales 12 (11.21%) presentaban actividad clínica de la misma, y 37 (30.6%) de ellos clase 3 de Werner. Tabla 1 y figura 1.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
N o. Pacientes	121
Genero	
Mujer (%)	92 (76)
Hombre (%)	29 (24)
Edad (años)	35.6
Tiempo de evolución (meses)	14 (SD 14.8)
Comorbilidad	
Diabetes mellitus (%)	2 (1.7)
Hipertensión arterial (%)	4 (3.3)
Hepatopatía (%)	1 (0.8)
Tabaquismo (%)	21 (17.4)
Etiología	
Bocio tóxico difuso (%)	109 (91.1)
Adenoma tóxico (%)	4 (3.3)
Bocio multinodular (%)	8 (6.6)
ORBITOPATIA	
Presente	67 (55.4)
Ausente	54 (44.6)
CAS	
0(%)	54 (44.6)
1 (%)	21 (17.4)
2 (%)	20 (16.5)
3 (%)	8 (6.6)
4 (%)	3 (2.5)
5 (%)	1 (0.8)
TOTAL	107
WERNER	
0	4 (44.6)
1	11 (9.1)
2	9 (7.4)
3	37 (30.6)
4	10 (8.3)
5	0 (0)

DX_ETI_AJU

- **BTD**
- **A. TOXICO**
- **BMNT**



Solo reportamos 7 pacientes con comorbilidades, 4(3.3%) pacientes con hipertensión arterial, 2(1.7%) diabetes mellitus, 1(0.8%) enfermedad hepática.

La manifestación clínica más frecuente como debut del hipertiroidismo es la pérdida de peso en 54 (44.6%) pacientes, seguida por el temblor en 23 (19%) pacientes. El síntoma clínico más relevante por su frecuencia durante la evolución del padecimiento también fue la pérdida de peso en 101 (83.5%) pacientes, seguido por 89 (73.6%) pacientes con palpitaciones y 88 (72.7%) con temblor. Tabla 2 y 3

TABLA 2. SINTOMA INICIAL

	# (%)
Nerviosismo	9 (7.4)
Fatiga	4 (3.3)
Debilidad	3 (2.5)
Diaforesis	3 (2.5)
Disminución de peso	54 (44.6)
Alteraciones menstruales	1 (0.8)
Intolerancia al calor	2 (1.7)
Temblor	23 (19)
Palpitaciones	19 (15.7)
Diarrea	2 (1.7)

TABLA 3. SINTOMAS PRESENTADOS

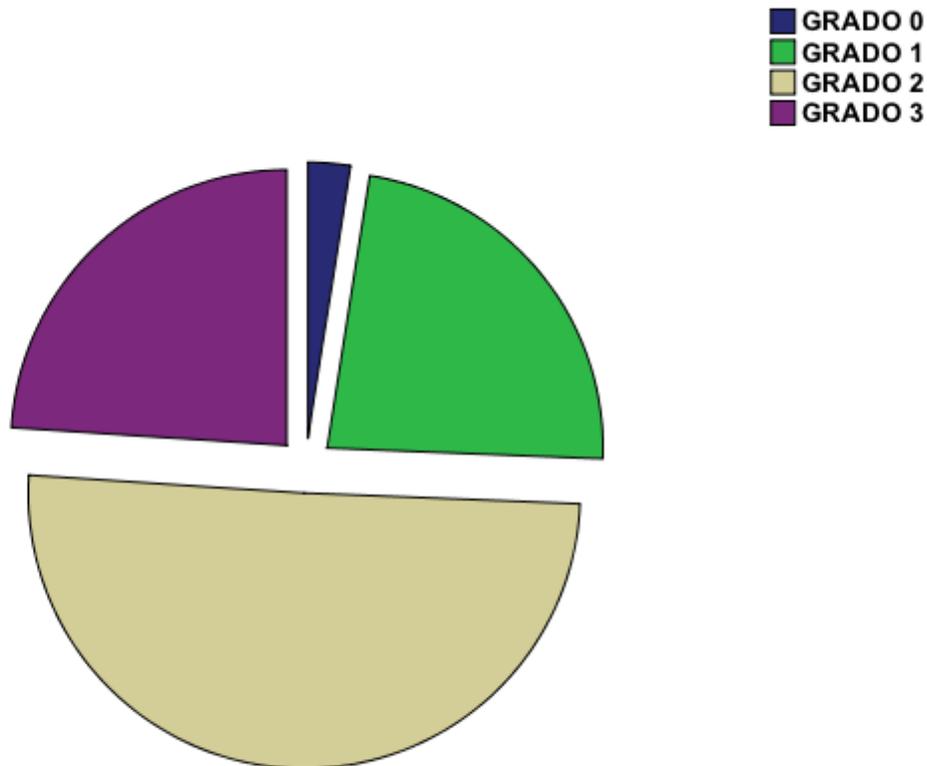
	# (%)
Ninguno	3 (2.5)
Nerviosismo	72 (59.5)
Fatiga	56 (46.3)
Debilidad	27 (22.3)
Diaforesis	49 (40.5)
Aumento de apetito	19 (15.7)
Disminución de apetito	2 (1.7)
Alteraciones menstruales	15 (12.4)
Intolerancia al calor	52 (43)
Temblor	88 (72.7)
Hiperactividad	5 (4.1)
Palpitaciones	89 (73.6)
Aumento de peso	5 (4.1)
Disminución de peso	101 (83.5)
Hiperdefecación	26 (21.5)
Insomnio	24 (19.8)
Caída de cabello	21 (17.4)
Disnea de esfuerzo	16 (13.2)

El signo clínico registrado en 108 (89.3%) pacientes es el bocio, de acuerdo a sus características clínicas el bocio difuso se presentó en 101 (83.5%) pacientes, de los cuales 61 (50.4%) presentaron bocio grado 2, únicamente 5 (4.1%) pacientes se presentaron sin bocio. Tabla 1, Figura 1 y 2. La taquicardia es el segundo signo clínico más frecuente en este grupo de pacientes presentándose en 99 (81.8%) pacientes y 98 (81%) pacientes manifestaron temblor. Entre los signos menos frecuentes se encuentran las arritmias, hipertensión y thrill palpable en la glándula tiroides. Tabla 4

TABLA 4. SIGNOS CLINICOS

	# (%)
Ninguno	1 (0.8)
Hiperactividad	9 (7.4)
Taquicardia	99 (81.8)
Arritmia	3 (2.5)
Hipertensión	2 (1.7)
Oftalmopatía	63 (52.1)
piel húmeda y caliente	55 (45.5)
Temblor	98 (81)
Hiperreflexia	38 (31.4)
Debilidad muscular	7 (5.8)
Dermopatía tiroidea	10 (8.3)
Bocio	108 (89.3)
Thrill	2 (1.7)

GRADO_BOCIO



También se evaluaron las características que presentaba el bocio a la exploración, su consistencia y superficie, encontramos con mayor frecuencia bocio difuso, se reporto consistencia blanda y superficie lisa, en segundo lugar el bocio multinodular en 10 (8.3%) pacientes. Tabla 5

TABLA 5. CARACTERISTICAS CLINICAS DEL BOCIO

	# (%)
No palpable	5 (4.1)
Difuso	101 (83.5)
Uninodular	4 (3.3)
Multinodular	10 (8.3)
Doloroso	1 (0.8)

Al realizar una comparación entre las etiologías de la tirotoxicosis, obtuvimos la mayor frecuencia en el bocio multinodular, predominando en las mujeres, la edad 34.69 ± 11.26 años, fue el único dato con significancia estadística $p=0.03$, los pacientes con bocio tóxico difuso se presentaban con el mayor tiempo de evolución, de 14.59 ± 15.46 meses, comparado con el adenoma tóxico y bocio multinodular. La presentación de orbitopatía también fue mayor en el bocio tóxico difuso, la mayoría de nuestros pacientes presentaban inactividad de la orbitopatía.

El valor de TSH reportado para bocio multinodular es de 0.49 ± 0.19 , mayor al reportado para adenoma tóxico y bocio multinodular, con valores de 0.02 ± 0.01 y 0.02 ± 0.04 , respectivamente con un valor no significativo ($p=0.91$), el valor de T4 libre es mayor en bocio tóxico difuso que en las otras dos etiologías estudiadas, con un valor de 4.69 ± 4.08 . La relación T3/T4 del bocio tóxico difuso corresponde al relacionado con enfermedad de Graves >20 , reportado en 21.85 ± 19.46 , pero también en bocio multinodular (21.52 ± 9.08).

	BOCIO TÓXICO DIFUSO	ADENOMA TÓXICO	BOCIO MULTINODULAR	P
GENERO	M: 80 H: 29	M: 4 H: 0	M: 8 H: 0	0.12
EDAD	34.69 ± 11.26	44.00 ± 17.35	44.88 ± 20.01	0.03
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (meses)	14.59 ± 15.46	6.50 ± 3.10	9.88 ± 7.01	0.41
ORBITOPATÍA	62	0	5	0.74
PUNTAJE DE CAS WERNER	1.01 ± 1.12	0.00 ± 0.00	0.71 ± 0.75	0.21
TSH	0.49 ± 0.19	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.04	0.91
T4L	4.69 ± 4.08	2.71 ± 2.07	2.82 ± 1.14	0.28
T3L	12.02 ± 7.43	9.98 ± 9.34	7.85 ± 4.51	0.27
T4T	18.75 ± 8.35	19.15 ± 10.98	13.83 ± 7.52	0.27
T3T	4.43 ± 2.71	3.30 ± 2.51	3.53 ± 1.77	0.48
REL T3/T4	21.85 ± 19.46	16.94 ± 6.37	21.52 ± 9.08	0.87

11. DISCUSIÓN

En México no contamos con estudios que evalúen la heterogeneidad de las características clínicas del hipertiroidismo, por lo tanto evaluamos cuales son las características clínicas al momento del diagnóstico en pacientes con hipertiroidismo, su relación con comorbilidades y etiología.

La tirotoxicosis es el síndrome clínico del hipermetabolismo e hiperactividad por las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas. Las manifestaciones son en gran parte independientes de su causa aunque algunas orientan hacia su etiología principalmente por el tiempo de duración de la enfermedad siendo de meses a años en la Enfermedad de Graves.

Entre los pacientes con hipertiroidismo se reporta que el 60-80% corresponden a enfermedad de Graves, dependiendo de varios factores entre ellos la ingesta de yodo. Se reporta una incidencia anual en mujeres de 0.5 por 1000, con una edad de comienzo entre los 40 a 60 años y relación mujer: hombre 8:1, los pacientes registrados en nuestro estudio tenían una edad promedio de 35.66 ± 12.4 años, menor a la reportada en otros estudios, sin significancia estadística ($p=0.03$) y tiempo de duración de la sintomatología de 14 ± 14.8 ($p=0.41$) antes del diagnóstico.

Usualmente se presentan como una combinación de varios síntomas, y su frecuencia y gravedad varían en cada paciente, tampoco tienen correlación con la gravedad bioquímica. Los síntomas más comunes del hipertiroidismo no complicado son el nerviosismo, fatiga, palpitaciones, intolerancia al calor y pérdida de peso en más del 50% de los pacientes, sin especificar cual es la frecuencia de cada uno, en nuestro estudio encontramos también una frecuencia mayor al 50% en los mismos síntomas, además del temblor en 88 (72.7%) pacientes. Y los síntomas reportados como raros son disnea, prurito, dispepsia, vómito, diarrea y oligo/amenorrea con pérdida de peso, en nuestro estudio los síntomas que se encontraron infrecuentemente son disminución del apetito, hiperactividad y aumento de peso, este último correspondió a 5 (4.1%) pacientes a diferencia de lo reportado en otros estudios en 10%. En cambio la disnea, diarrea y alteraciones menstruales se reportan en 16 (13.2%), 26 (21.5%) y 15 (12.4%), respectivamente.

En la literatura se reporta que las alteraciones menstruales se presentan en 20 a 60% de las pacientes. Para este estudio se observó que la evaluación de las alteraciones menstruales es infrecuente, de las 15 pacientes (12.4%) con alteraciones menstruales se reporta como oligo/amenorrea. No contamos con el registro de alteraciones gonadales o del comportamiento sexual.

La taquicardia sinusal se reporta como el signo clínico más precoz y constante del hipertiroidismo, no hay datos de su frecuencia, de acuerdo a nuestro estudio se presenta como síntoma inicial en 23 (19%) pacientes, y su frecuencia durante la evolución de la enfermedad es de 99 (81.8%) pacientes, ocupando el segundo lugar en frecuencia. Nosotros encontramos como síntoma inicial más frecuente y constante la pérdida de peso en 54

(44.6%) y 101 (83.5%), respectivamente. Otros signos cardiovasculares más comunes son la fibrilación auricular, principalmente en adultos mayores, así como mayor riesgo para disfunción cardiovascular y falla cardíaca, únicamente contamos con el reporte de 3 (2.5%) pacientes con fibrilación auricular, similar a lo reportado en la literatura que se encuentra en 1 a 15%, nuestros pacientes tenían edades de presentación a los 41, 60 y 69 años de edad. En nuestra revisión ningún paciente reporto inicialmente datos de enfermedad vascular cerebral o embolización sistémica. Sin embargo la comorbilidad más frecuente reportada en nuestro estudio es la hipertensión arterial en 4 (3.3%) pacientes.

Los signos reportados con menos frecuencia son onicolísis, pérdida de cabello, debilidad muscular y caquexia, algunos reportan que hasta 67% de los pacientes con tirotoxicosis pueden presentar compromiso muscular, en esta revisión 56 (46.3%) y 27 (22.3%) pacientes referían debilidad y fatiga, con la frecuencia respectiva.

Las alteraciones cutáneas presentadas fueron: caída de cabello en 21(17.4%), piel húmeda y caliente 55(45.5%) y dermatopatía tiroidea 10 (8.3%). Se reporta que la dermatopatía ocurre en 1-2% de los pacientes con Enfermedad de Graves, localizada principalmente a nivel pretibial, con una edad de presentación en mujeres a los 53 años y hombres a los 34 años. En este estudio se reporta un rango de edad de 18 a 47 años, 7 (70%) mujeres, todos los pacientes registrados presentaban bocio tóxico difuso y 6 (60%) orbitopatía.

No se tienen registros de acropaquia tiroidea, probablemente porque no es un dato considerado dentro de la evaluación clínica de los pacientes, además de inconsistencia en la evaluación clínica de cada médico.

La literatura reporta que hasta 30 a 100% de los pacientes presentan labilidad emocional y ansiedad, nosotros encontramos el registro de 72 (59.5%) pacientes con estos síntomas. Ninguno reporta síntomas como psicosis, coma, encefalopatía o deterioro cognitivo.

La enfermedad de Graves es la etiología más común en pacientes con tirotoxicosis y bocio acompañado de orbitopatía y dermatopatía tiroidea. La características del bocio de estos pacientes se evaluaron para determinar clínicamente la etiología del padecimiento.

El bocio se encuentra en pacientes con enfermedad tiroidea generalizada, entre estas la Enfermedad de graves, se puede palpar thrill en la ausencia de enfermedad cardíaca

La etiología más común La auscultación de soplo en una glándula tiroides crecida confirma la vascularidad aumentada, hiperactividad de la glándula y sugiere enfermedad de Graves. En nuestro estudio 108 (8.3%) pacientes tienen bocio, y 13 (10.7%) no lo tienen, similar al 10% reportado en la literatura, el tamaño es más frecuente de 2 a 3 veces el normal, nosotros también encontramos con mayor frecuencia el bocio grado 2.

Los pacientes con disfunción tiroidea sintomática usualmente reportan TSH con valor $<0.1\text{mU/L}$ y elevación de T4 libre, el cual se correlaciona con la severidad del exceso de hormona tiroidea, como en la Enfermedad de Graves, sin embargo en pacientes que cursan con adenoma tóxico o bocio multinodular pueden tener niveles de TSH de 0.2 – 0.5 mU/L, y menor sintomatología. El valor de TSH obtenido en nuestro estudio fue mayor al de la literatura para bocio tóxico, y contrario a lo también reportado el nivel de TSH para adenoma tóxico y bocio multinodular es menor, con un valor no significativo ($p=0.91$). El valor de T4 libre es mayor en el bocio tóxico difuso que en las otras dos etiologías estudiadas, con un valor de 4.69 ± 4.08 . El valor de la relación T3/T4 >20 corresponde a la enfermedad de Graves, en

nuestro estudio fue reportado en 21.85 ± 19.46 en pacientes con bocio tóxico difuso, pero también en bocio multinodular (21.52 ± 9.08).

La oftalmopatía se reporta como la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves, siendo esta evidente clínicamente en un tercio de los pacientes de los mismos, en la literatura se reporta que 5% tienen alteraciones graves que amenazan la vista, con mayor frecuencia a los 40 a 44 años y 60-64 años en mujeres y con un pico a los 65 a 69 en hombres, en mujeres hasta 77%, usualmente bilateral, y se reporta 10-15% asimétrica. La oftalmopatía clínica ocurre en alrededor de 50% de los pacientes, clínicamente se manifiesta con retracción del párpado superior, con mirada inquieta, sensación de cuerpo extraño, dolor o presión retrobulbar, edema periorbitario, quemosis y hiperemia conjuntival, el exoftalmos ocurre en el 25% de los casos y diplopía en 10%, no contamos con estos datos para establecer su frecuencia. Entre los síntomas oculares más frecuentes encontrados en nuestro estudio se describen principalmente el compromiso de tejidos blandos, sensación de cuerpo extraño, epifora, fotofobia, es infrecuente que los datos clínicos de orbitopatía sean el síntoma inicial del hipertiroidismo, solo uno de nuestros casos presentó clase 5 de Werner. El tabaquismo es un factor de riesgo importante para la presencia de orbitopatía, en nuestro estudio 21 (17.4%) pacientes eran fumadores, no hubo reportes de diagnóstico de neuropatía óptica, no tenemos establecido el tiempo de evolución entre el inicio de la disfunción tiroidea e inicio de orbitopatía.

12. CONCLUSIONES

El paciente con hipertiroidismo se caracteriza por presentar múltiples signos y síntomas clásicos cuando la enfermedad se hace evidente, sin embargo el tiempo real con el padecimiento es de varios meses previos, que muchas veces pasan desapercibidos por el paciente, o en algunos casos el médico de primer contacto no considera al hipertiroidismo como posibilidad diagnóstica hasta que el cuadro se hace franco. De acuerdo a este estudio los síntomas iniciales en pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo son la pérdida de peso, temblor y palpitaciones, síntomas que obligan al clínico a considerar esta etiología para su estudio y diagnóstico pronto, con el fin de evitar que progrese la enfermedad y afecte múltiples sistemas que comprometan la capacidad funcional del paciente e incremento en la morbimortalidad por las múltiples comorbilidades que presenta el paciente con hipertiroidismo, principalmente en ancianos, los cuales pueden presentar enfermedad subclínica y retraso en el diagnóstico.

El retraso en el diagnóstico puede favorecer la presentación de mayor sintomatología, en este estudio el tiempo promedio de evolución de los pacientes antes de llegar al diagnóstico fue de 14.59 ± 15.46 meses, lo cual somete a los pacientes a complicaciones, entre las observadas con mayor frecuencia: alteraciones cardiovasculares ya sea falla cardíaca, taquiarritmias, pérdida importante de peso, debilidad, alteraciones en la fertilidad, alteraciones visuales por la orbitopatía que junto con las alteraciones neurológicas y emocionales disminuyen la capacidad laboral del individuo ya que se manifiesta en la edad productiva, con la consecuente pérdida económica que esto implicaría.

El estudio al ser retrospectivo se limita a los datos registrados por el médico endocrinólogo que tiene mayor experiencia en el diagnóstico de este grupo de pacientes, sin embargo existe la posibilidad que no se realice una evaluación completa de cada aparato y sistema y se subestime la frecuencia de los datos clínicos presentados.

13 BIBLIOGRAFIA

1. DeGroot L. Graves disease and the manifestation of thyrotoxicosis. 2012. <http://www.endotext.org>
2. Visser E, Visser T, et al. Thyroid disorders in older adults. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013;42:287-303.
3. Pearce E, Farwell A, et al. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
4. Devereaux D, Semhar Z. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emer Clin N Am* 2014:1-16
5. Klein I, Trzepacz PT, Roberts M, et al. Symptom rating scale for assessing hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1988;148: 387-390.
6. Bahn R, Burch H, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of clinical Endocrinologist. *Thyroid* 2011;21(6):593-646.
7. Boelaert K, Torlinstka B, Holder RL, et al. Older subject with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2715.
8. Davis PJ, Davis FB. Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years. Clinical features in 85 patients. *Medicine (Baltimore)*1974;53:161
9. Kalra S, Khandelwal SK, Goyal A. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. *Indian Journal of Endocrinology and metabolism* 2011;15(2):S89-S94.
10. Young P, Finn BC, Bruetman JE. La enfermedad de Graves, signos y síntomas. *An Med Interna* 2007;24:505-508.
11. Rao MG, Rohilla J, Varambally S, et al. Hyperthyroidism presenting as mixed affective state: a case report. *General Hospital Psychiatry* 2012;34: e13-e14.
12. Alhambra MA, Gálvez MA, et al. Clinical efficacy of intravenous glucocorticoid treatment in graves Ophthalmopathy. *Endocrinol Nut* 2013;60(1):10-14.
13. Burger A, Tanda ML, et al. Severe sight- Threatening Orbitopathy is a very rare event in the natural history of Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1443-9.
14. Doshi. Cutaneous manifestation of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2008;26(3):283-7.
15. Ch'ng CL, Biswas M, et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves Hyperthyroidism using anti-gladin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:303.
16. Nordyke RA, Gilbert FI, et al. Graves Disease. Influence of age on clinical finding. *Arch Intern Med* 1988;148:626
17. Felman A, Shrestha R, et al. Neuropsychiatry manifestation of thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013;42:452-476.
18. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, et al Survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:181.
19. Patane S, Marte F, Sturiale M. Endogenous subclinical hyperthyroidism and cardiovascular system: Time to reconsider?. *International Journal of Cardiology* 2011;149:108-144.
20. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1026.

21. Iglesias P, Acosta M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in patient with Hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:66
22. Frost L, Vestergaard P, et al. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004;164:1675
23. Nordyke RA, Gilbert FI, et al. Graves Disease. Influence of age on clinical finding. *Arch Intern Med* 1988;148:626
24. Frainchoini M, Lippi G, et al. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or casual association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:387.
25. Stuijver DJ, van Zaane, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant anticoagulant and fibrinolytic factors: a sistematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2012;108:1077.
26. Evered DC, Hayter CJ, et al. Primary polydipsia in thyrotoxicosis. *Metabolism* 1973;21:393.
27. Rosenthal FD, Jones C, et al. Thyrotoxicosis vomiting. *Br Med J* 1976;2:209.
28. Boswell S, Patel D, et al. Musculoskeletal manifestation of endocrine disorders. *Clinical imaging* 2014.
29. Wexler J, Sharrets J. Thyroid and bone. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:673-705.
30. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone. *Thyroid* 1994;4:319.
31. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472.
32. Ridgway EC, Maloof F, et al. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1982;95:105
33. Koutras DA, Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997;816:280.
34. Hudson RW, Edwards AL. Testicular function in hyperthyroidism. *J Androl* 1992;13:117.
35. Cihan A, Demir O, Demir T, et al. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *The journal of urology* 2009;181:1273-1280
36. Abalovich M, Levalle O, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid* 199;9:857.
37. Carani C, Isidori AM, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo and hyperthyroidism patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472.
38. Stuijver DJ, Van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fybrinolytic factors: a systemativ review and meta-analysis. *Tromb Haemost* 2012;108:1077.
39. Nightingales S, Vitek PJ, et al. The haematology of hyperthyroidism. *Q J Med* 1978;47:35