



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE Y SU ASOCIACIÓN
CON AMIGDALECTOMÍA PREVIA EN PACIENTES DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

T E S I S

Para obtener el título de
ESPECIALISTA EN ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A

María Del Carmen Sánchez León

ASESORES DE TESIS

Mtra. María Eugenia Vargas Camaño.
Mtra. María Isabel Castrejón Vázquez.

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2018



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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ.

Subdirector de Enseñanza e Investigación, C.M.N. “20 de Noviembre”.

DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO.

Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.

Jefa del Servicio Inmunología Clínica y Alergia, CMN 20 de Noviembre.

DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ.

**Profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica,
C.M.N. “20 de Noviembre”.**

DRA. MARÍA DEL CARMEN SÁNCHEZ LEÓN

Médico Residente, C.M.N. “20 de Noviembre”.

CONTENIDO

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
1. Tejido Linfoide Faríngeo	7
2. Amigdalectomía	7
3. Enfermedades Autoinmunes	8
4. Enfermedad Tiroidea Autoinmune	8
4.1 Tiroiditis de Hashimoto	9
4.1.1 Clasificación y epidemiología	9
4.1.2 Factores predisponentes	9
4.1.3 Etiología y patogénesis	9
4.1.4 Cuadro clínico	10
4.1.4 Cuadro clínico	10
4.1.5 Estudios de laboratorio	10
4.1.6 Estudios de imagenología	10
4.2 Enfermedad de Graves	11
4.2.1 Clasificación y epidemiología	11
4.2.2 Factores predisponentes	11
4.1.3 Etiología y patogénesis	11
4.2.4 Cuadro clínico	11
4.2.5 Estudios de laboratorio	12
4.2.6 Estudios de imagenología	12
5. Comorbilidades en enfermedad tiroidea autoinmune	12
ANTECEDENTES	14
JUSTIFICACIÓN	15
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
Objetivo general	17
Objetivos particulares	17
Objetivos secundarios	17
METODOLOGÍA	18

Esquema de selección	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	18
Criterios de eliminación	19
Tipo de muestreo	19
Tamaño de muestra	19
Descripción operacional de las variables	19
Técnicas y procedimientos empleados	22
Aspectos éticos	22
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	31

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CTLA-4: Antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*)

C.M.N.: Centro Médico Nacional.

HLA: Antígeno Leucocitario Humano (*Human Leukocyte Antigen*).

MHC: Complejo Principal de Histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex*).

Tg: Tiroglobulina.

TPO: Peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase*).

TSH: Hormona Estimulante de Tiroides (*Thyroid-Stimulating Hormone*).

SIAH: Sistema de Administración Hospitalaria.

RESUMEN

La amigdalectomía es un procedimiento quirúrgico habitual, realizado principalmente cuando hay episodios recurrentes o crónicos de amigdalitis y en los trastornos respiratorios del sueño influidos por la hipertrofia amigdalina. Las amígdalas juegan un papel importante en el sistema inmune, algunos reportes señalan la posibilidad de que la extirpación quirúrgica de las amígdalas pueda conducir a una futura disfunción del sistema inmune, por lo que en estudios realizados en los últimos años se presume la posibilidad de que una proporción de las personas con amigdalectomía puedan enfrentar a futuro una mayor incidencia de algunas enfermedades autoinmunes, incluida la enfermedad tiroidea autoinmune, sin embargo, los reportes con estos hallazgos entre amigdalectomía y las enfermedades tiroideas autoinmunes son escasos, por lo que buscamos describir el comportamiento de estas observaciones en nuestros pacientes.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas asociadas a las enfermedades tiroideas autoinmunes en los pacientes del C.M.N. “20 de Noviembre” en el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017.

INTRODUCCION

1. Tejido Linfoide Faríngeo

El tejido linfoide faríngeo se compone por la amígdala nasofaríngea, o adenoide, unida al techo de la faringe; las amígdalas tubáricas, localizadas en las aperturas faríngeas de las trompas de Eustaquio; las amígdalas palatinas, ubicadas en la orofaringe; la amígdala lingual, situada en el tercio posterior de la lengua; y las bandas laterales faríngeas, compuestas por pequeñas colecciones subepiteliales de tejido linfoide ^{1,2}. Las amígdalas palatinas y nasofaríngeas están ubicadas en sitios estratégicos de entrada de las vías oral y respiratoria, y son órganos linfoides secundarios que contienen agregados de células linfoides en la lámina propia de la mucosa faríngea, con las funciones principales de primera línea de defensa contra antígenos alimentarios, virales y bacterianos; y la generación de una respuesta inmune secundaria ¹⁻³.

2. Amigdalectomía

La amigdalectomía consiste en la extirpación quirúrgica de las amígdalas. La amigdalectomía palatina y la adenoidectomía se encuentran entre las cirugías más comunes realizadas en niños en varios países ⁴⁻⁶. Actualmente, las indicaciones principales para estas operaciones son la amigdalitis recurrente o crónica, la obstrucción de la vía aérea por hipertrofia amigdalina, y los trastornos respiratorios del sueño ^{2,6}. La práctica de este procedimiento quirúrgico se ha debatido a lo largo del tiempo en relación a los posibles efectos derivados del beneficio de eliminar un tejido crónicamente infectado y el posible daño secundario a la eliminación de un tejido inductor de la respuesta inmune ^{4,5}.

Entre los principales efectos a largo plazo de una amigdalectomía, observados sobre el sistema inmune, se incluyen: la disminución de los niveles de inmunoglobulina A, y las variaciones en algunos subtipos de linfocitos B y T ^{2,7,8}; además de una mayor incidencia de enfermedades inmunológicas crónicas ⁹, entre las que se han observado diversos trastornos autoinmunes ¹⁰.

3. Enfermedades Autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son un conjunto de padecimientos caracterizados por desregulación inmunológica y producción de una respuesta inmune inapropiada, ofensiva hacia los propios tejidos, que dan lugar al daño tisular y funcional que pone de manifiesto estas enfermedades^{10,11}. Del 3 al 9.4% de la población se ve afectada por estas patologías, constituyendo además una causa significativa de morbilidad y discapacidad¹¹⁻¹³.

La capacidad distinguir entre los patógenos y los autoantígenos es fundamental en el mecanismo de autotolerancia del sistema inmunológico, la autoinmunidad ocurre cuando una falla en este proceso de reconocimiento conduce a respuestas inmunes erróneas que lesionan los tejidos sanos. Se han descrito más de 80 enfermedades con una patogénesis autoinmune¹⁴, clasificadas en base a la extensión de los tejidos implicados, como enfermedades específicas de órganos, y enfermedades sistémicas¹⁵; además de encontrarse agrupadas de manera general en: enfermedades autoinmunes genéticamente complejas, entre las que se observan las formas más frecuentes, y enfermedades autoinmunes monogénicas, siendo éstas últimas las de ocurrencia más rara¹⁶. A pesar de los avances en la comprensión de estas enfermedades, aún queda mucho por deducir en cuanto al cómo se trastorna la autotolerancia para dar lugar a la autoinmunidad¹⁴; se han descrito diversos elementos que sugieren una propensión al desarrollo de estos padecimientos, entre los que destacan: la predisposición genética, los mecanismos epigenéticos, factores ambientales e infecciones^{11,13,14}.

4. Enfermedad Tiroidea Autoinmune

El término enfermedad tiroidea autoinmune es un término usado para definir a un grupo de patologías que tienen como sello distintivo la disfunción tiroidea aunada a una respuesta autoinmune contra la glándula tiroides. Al corresponder a un grupo de enfermedades, la presentación clínica es variable, pudiendo causar hipotiroidismo, hipertiroidismo o ambos^{17,18}.

La enfermedad tiroidea autoinmune corresponde a la clase más común de enfermedad autoinmune en los humanos, con prevalencias que alcanzan hasta el 10% de la población, y de predominio en el sexo femenino. Sus tipos más frecuentes incluyen a la tiroiditis de Hashimoto y a la enfermedad de Graves^{17,19}. En su cualidad de enfermedad autoinmune, este grupo de patologías presenta

un perfil de autoanticuerpos que puede estar compuesto por anticuerpos dirigidos contra la enzima peroxidasa tiroidea (TPO, por sus siglas en inglés), anticuerpos dirigidos contra la proteína tiroglobulina (Tg) y anticuerpos dirigidos contra el receptor de tirotropina u hormona estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés). Además, existe una respuesta celular mediada por linfocitos T o B que influye sobre las características finales de la patología que se manifiesta^{17,20}.

4.1 Tiroiditis de Hashimoto

4.1.1 Clasificación y epidemiología

Denominada comúnmente como tiroiditis autoinmune, comprende principalmente a un forma hipertrófica, que posteriormente puede convertirse a una forma atrófica como parte del proceso de destrucción linfocítica. La tiroiditis silente es una variante clínicamente más leve. En la práctica clínica, esto a menudo se incluye bajo el título de enfermedad tiroidea autoinmune crónica, y una categorización definitiva solo es posible durante el curso de la enfermedad. En la tiroiditis posparto, y en las tiroiditis iatrogénicas, pueden demostrarse componentes autoinmunes, por lo que estas formas también se incluyen dentro de esta categoría¹⁹.

La tiroiditis de Hashimoto es una de las enfermedades autoinmunes más comunes responsable de una morbilidad considerable en mujeres. El trastorno afecta hasta al 2% de la población general, es más común en mujeres mayores y más frecuente en mujeres que en hombres²¹.

4.1.2 Factores predisponentes

Entre las características asociadas a su aumento de frecuencia se ha demostrado la asociación con factores genéticos en genes de las moléculas de HLA de clase 2 DR3, DR4 y DR5, y genes relacionados a moléculas de superficie de linfocitos T citotóxicos, además de factores ambientales predisponentes, como el tabaquismo y la ingesta elevada de yodo¹⁹. Se ha descrito también la asociación con algunas infecciones virales por adenovirus¹¹.

4.1.3 Etiología y patogénesis

La tiroiditis es desencadenada por una infiltración linfocitaria masiva en los centros germinales de la tiroides, promovida después de un proceso inflamatorio agudo, con reconocimiento de autoantígenos por los linfocitos T, determinados por la producción de autoanticuerpos específicos hacia componentes tiroideos mediados por la expresión de moléculas MHC de clase II y HLA DR por las células tiroideas, además de condicionarse cambios en el microambiente tiroideo inducidos por citocinas promotoras de apoptosis de los tirocitos y predominio de un perfil de citosinas de tipo Th1; otros cambios observados incluyen la formación de complejos inmunes y defectos en los linfocitos T reguladores^{11,19,21}.

4.1.4 Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas puede variar de forma importante entre los tipos de tiroiditis autoinmune. Los síntomas y signos se relacionan principalmente con la función tiroidea, y pueden variar desde una cuadro clásico de hipertiroidismo, con taquicardia, pérdida de peso y agitación, a uno de hipotiroidismo, con cansancio, debilidad, bradicardia, estreñimiento e intolerancia al frío. Las manifestaciones iniciales de hipertiroidismo se explican por un proceso destructivo linfocitario con una mayor liberación de precursores de hormona tiroidea. Por otro lado, una gran proporción de los pacientes cursa de forma asintomática, predominantemente en la tiroiditis silente, en ellos, el diagnóstico se realiza frecuentemente de manera incidental^{19,22}.

4.1.5 Estudios de laboratorio

Las pruebas de anticuerpos reflejan el proceso inmunológico desencadenado por la tiroiditis autoinmune. La elevación en los títulos de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg aumentan con la edad, con una mayor prevalencia de anticuerpos anti-TPO respecto a los anti-Tg, y mayor propensión en su producción en las mujeres respecto a los hombres^{11,19}.

4.1.6 Estudios de imagenología

En el ultrasonido tiroideo pueden identificarse alteraciones en el parénquima tiroideo, el cual es típicamente no homogéneo y muestra un patrón difuso de ecogenicidad reducida, contrastando con la de tejido tiroideo sano, donde el parénquima es homogéneo y la ecogenicidad normal. En la tiroiditis de

Hashimoto, la tiroides generalmente está agrandada aunque puede ser de tamaño normal y en el ultrasonido doppler se observa aumento de la vascularización. En la tiroiditis atrófica se caracteriza por una marcada reducción en el volumen parenquimatoso del parénquima^{19,23}. La gammagrafía tiroidea puede emplearse en los casos en que se objetiva hipertiroidismo con un estado de anticuerpos incierto¹⁹.

4.2 Enfermedad de Graves

4.2.1 Clasificación y epidemiología

Puede presentarse con manifestaciones predominantes de hipertiroidismo autoinmune, y cuando se asocia con afectación a nivel ocular es denominada enfermedad de Graves. Su incidencia se estima en alrededor de 40 casos por 100 000 habitantes por año¹⁹.

4.2.2 Factores predisponentes

Se han descrito asociaciones positivas para las moléculas del complejo de genes del HLA, principalmente HLADR3 y DQA1*0501 y con polimorfismos de CTLA-4, CD40, PTPN22, gen del receptor de TSH y de tiroglobulina. Los fumadores tienen un mayor riesgo dosis-dependiente de desarrollar enfermedad de Graves^{17,19}.

4.1.3 Etiología y patogénesis

Los anticuerpos anti receptor de TSH son característicos de esta enfermedad, estos se unen al receptor de TSH ejerciendo un efecto estimulante similar al de la hormona, desencadenando como respuesta un cuadro de hipertiroidismo resultante, por lo que el receptor de TSH funciona como el antígeno principal, la causa del desarrollo de estos anticuerpos sigue sin estar clara, siendo probablemente asociada al reconocimiento de regiones epitópicas en el dominio extracelular N terminal del receptor de TSH^{11,19}.

4.2.4 Cuadro clínico

La presentación clínica clásica se compone por síntomas de taquicardia, exoftalmos y bocio hipertiroideo, conocidos como la "tríada de Merseburg". El 50% de los casos también muestra signos oculares, como exoftalmos, sensación de presión retrobulbar, visión doble y aumento en la producción de lágrimas, estos efectos pueden ser parcialmente atribuibles a que el anticuerpo se une a los receptores de TSH en el tejido retrobulbar. En el 1% de los casos pueden presentarse mixedema pretibial y acropaquias¹⁹.

4.2.5 Estudios de laboratorio

La determinación de hormonas tiroideas es necesaria para evidenciar el grado de hipertiroidismo. El anticuerpo anti-receptor de TSH permite realizar un diagnóstico de la enfermedad de Graves con un valor predictivo positivo muy alto, además de tener un papel en la determinación del pronóstico de la enfermedad. Del 60 al 80% de los pacientes con enfermedad de Graves también tienen anticuerpos anti-TPO, relacionado a un fenómeno secundario que se origina por el aumento de la presentación de antígenos en las células tiroideas, al igual que los anticuerpos anti-Tg¹⁹.

4.2.6 Estudios de imagenología

En el estudio ultrasonográfico, la glándula tiroides está típicamente aumentada de tamaño, debido principalmente a un aumento de su espesor, con un parénquima poco homogéneo, difuso y con ecogenicidad disminuída, que a veces puede apearantar un patrón en mosaico. El ultrasonido doppler comúnmente evidencia un aumento del flujo sanguíneo, denominado en "tormenta tiroidea". La gammagrafía tiroidea puede mostrar un aumento en la absorción del tecnecio^{19,24,25}.

5. Comorbilidades en enfermedad tiroidea autoinmune

Se ha demostrado que la tiroiditis de Hashimoto coexiste frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, la enfermedad celíaca, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el síndrome de Sjögren, el vitiligo, entre otros^{11,21,26}. Los patrones clínicos de agregación de enfermedades pueden relacionarse con la edad, y es posible que, además de los antecedentes genéticos, los trastornos autoinmunes puedan compartir factores exógenos comunes potencialmente implicados en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, principalmente los relacionados con mecanismos condicionantes

de inflamación crónica, aumento del estrés oxidativo, y la disbiosis de la microbiota²².

La oftalmopatía asociada a la tiroides es un trastorno autoinmune de los músculos extraoculares y del tejido conectivo circundante de la órbita, generalmente se asocia con la enfermedad de Graves, presentando signos característicos de proptosis, edema periorbitario, retracción del párpado superior, y miopatía restrictiva que condiciona alteraciones de los movimientos oculares, estas manifestaciones también pueden presentarse en la tiroiditis de Hashimoto, donde se ha reportado en hasta el 10% de los casos^{27,28}. Su fisiopatología no es del todo comprendida, siendo los fibroblastos y los músculos orbitarios el sitio blanco en los pacientes que desarrollan oftalmopatía²⁷.

Dentro de las manifestaciones de la piel, se representaron con una prevalencia similar en los tipos de enfermedad tiroidea autoinmune, siendo el vitiligo la más común, seguida de la urticaria crónica^{22,29}. El vitiligo se asocia frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes, particularmente enfermedades tiroideas autoinmunes incluyendo a la tiroiditis de Hashimoto y a la enfermedad de Graves, además de la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1, la psoriasis, la anemia perniciosa, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Addison y la alopecia areata, lo anterior sugiere la presencia de susceptibilidad determinada genéticamente tanto para el vitiligo como para otros trastornos autoinmunes, que pudiera explicarse por la presencia de antecedentes genéticos de susceptibilidad compartida³⁰. La urticaria crónica puede observarse en varias enfermedades sistémicas, muchas de las cuales tienen una base inmunológica o mediada por el complemento, en la urticaria asociada a autoanticuerpos se identifican con frecuencia autoanticuerpos tiroideos se en pacientes con urticaria crónica, sin embargo, su relevancia clínica como factor causal aún no se ha establecido para la evaluación y el tratamiento³¹.

ANTECEDENTES

La amigdalectomía es un procedimiento quirúrgico habitual, realizado principalmente cuando hay episodios recurrentes o crónicos de amigdalitis, y en los trastornos respiratorios del sueño influidos por la hipertrofia amigdalina^{5,10}. Las amígdalas juegan un papel importante en el sistema inmune, algunos reportes señalan la posibilidad de que la extirpación quirúrgica de las amígdalas pueda conducir a una futura disfunción del sistema inmune, por lo que en estudios realizados en los últimos años se presume la posibilidad de que una proporción de las personas con amigdalectomía puedan enfrentar a futuro una mayor incidencia de algunas enfermedades autoinmunes, incluida la enfermedad tiroidea autoinmune⁸⁻¹⁰.

La participación del tejido linfoide amigdalino en la defensa del hospedero contra los antígenos del tracto respiratorio superior da inicio a un proceso que finalmente resulta en la generación y diseminación de memoria antígeno-específica, principalmente de linfocitos B efectores productores de IgA dimérica³. Al realizarse una amigdalectomía se han descrito disminuciones en los niveles de IgA sérica, lo que sugiere que existe alguna relación entre las amígdalas y algunas enfermedades autoinmunes, particularmente en la nefropatía por IgA, en donde se han descrito efectos favorables con el procedimiento quirúrgico, consistentes en disminución del deterioro de la función renal estable, sin embargo, su papel en el tratamiento adyuvante no ha sido del todo efectivo². En contraparte, se ha probado este razonamiento en otros tipos de enfermedades autoinmunes, como en el caso de la enfermedad celíaca, donde no se demostró que la extirpación quirúrgica de las amígdalas prevenga el desarrollo de esta enfermedad en la edad adulta³².

Los estudios sobre la amigdalectomía y las enfermedades tiroideas autoinmunes son escasos. Existen estudios con descripciones aisladas en algunas enfermedades autoinmunes, en que el antecedente de amigdalectomía confiere un factor de riesgo para el desarrollo de las mismas, principalmente en la enfermedad de Behçet, la enfermedad de Crohn, y la esclerosis múltiple^{10,33,34}. En la cohorte de base poblacional de Ji y colaboradores, se ha asociado este antecedente como un factor para el aumento de incidencia en 16 enfermedades autoinmunes, incluidas la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves, además de demostrar que no hubo reducción de este riesgo para ninguna de las otras enfermedades autoinmunes evaluadas, el riesgo fue en gran medida constante independientemente del sexo, la edad de la operación, las indicaciones subyacentes del procedimiento quirúrgico, o la gravedad de las enfermedades, siendo aplicables sus hallazgos tanto en enfermedades graves como leves¹⁰.

JUSTIFICACIÓN

Los efectos de la amigdalectomía sobre el estado de salud a largo plazo no se encuentran del todo determinados, y es posible que su realización de lugar a una disfunción del sistema inmunológico con el riesgo subsecuente del desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune. La amigdalectomía se encuentra entre los procedimientos quirúrgicos más comunmente realizados en la infancia por lo que es necesario determinar su asociación con riesgo de desarrollo y el curso de las enfermedades tiroideas autoinmunes, para desarrollar a futuro estrategias que minimicen este riesgo en la población.

HIPÓTESIS

El desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune se asocia a la realización de la amigdalectomía.

OBJETIVOS

Objetivo general

Asociar el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune con el antecedente de amigdalectomía en pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

Objetivos específicos

- Conocer la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes del C.M.N "20 de Noviembre" en los últimos 5 años.

- Conocer la frecuencia de antecedente de amigdalectomía en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune del C.M.N “20 de Noviembre” en los últimos 5 años.

Objetivos secundarios

- Describir el desarrollo de urticaria crónica, exoftalmos y vitiligo en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y amigdalectomía.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de casos y controles, incluyendo como población de estudio a pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre", con datos clínicos y diagnóstico principal registrado dentro del expediente electrónico del Sistema de Administración Hospitalaria (SIAH) de enfermedad tiroidea autoinmune, en el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017.

Esquema de selección:

- Definición del grupo control.

Pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune que no hayan sido sometidos a un procedimiento de amigdalectomía.

- Definición del grupo a intervenir.

Pacientes del C.M.N "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E, con el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune y que previo a su diagnóstico hayan sido sometidos a una amigdalectomía.

Criterios de inclusión:

-Pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune validada por el cuadro clínico y las determinaciones de anticuerpos anti-tiroideos.

-Ambos sexos.

Criterios de exclusión:

-Pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune previo a la realización de la amigdalectomía.

-Expedientes que no cuenten con historia clínica o que no tengan información completa acerca de las variables consideradas en este estudio.

Criterios de eliminación:

-Pacientes con antecedente de inmunodeficiencia primaria o secundaria subyacente previo al diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune.

Tipo de muestreo:

-Muestreo por conveniencia: se incluyeron los expedientes de pacientes con el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune en los últimos a partir del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017, con el objetivo de obtener una muestra amplia de pacientes, ya que a nivel global las descripciones de prevalencia de la enfermedad son variables, y no se cuenta con datos de prevalencia poblacional en México.

Tamaño de la muestra:

-El tamaño de muestra incluyó a todos los expedientes en el SIAH del C.M.N. "20 de Noviembre" con los diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017.

Descripción operacional de las variables:

1. Sexo:

Definición conceptual: Sexo de asignación al individuo, hombre o mujer.

Definición operativa: Sexo consignado en el expediente.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Hombre, 2: Mujer.

2. Edad:

Definición conceptual: el número de años cumplidos, referidos por el paciente desde su nacimiento a la fecha de realización del estudio.

Definición operativa: número de años cumplidos consignado en el expediente a la fecha de realización del estudio.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: años.

3. Amigdalectomía:

Definición conceptual: resección quirúrgica del tejido amigdalino.

Definición operativa: procedimiento quirúrgico en el que se han resecado las amígdalas palatinas y o adenoides.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Sí, 2: No.

4. Edad a la que se realizó la amigdalectomía:

Definición conceptual: número de años cumplidos al momento de realizar el procedimiento quirúrgico.

Definición operativa: número de años cumplidos al momento de realizar el procedimiento quirúrgico.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: años.

5. Enfermedad tiroidea autoinmune:

Definición conceptual: enfermedad de la glándula tiroides en la cual el sistema inmune del paciente produce autoanticuerpos específicos contra el tejido tiroideo.

Definición operativa: pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune validada por el cuadro clínico y las determinaciones de anticuerpos anti-tiroideos.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Unidad de variable: 1: Tiroiditis de Hashimoto, 2: Enfermedad de Graves.

6. *Edad de diagnóstico de la enfermedad autoinmune:*

Definición conceptual: número de años cumplidos al momento de diagnosticar la enfermedad autoinmune.

Definición operativa: número de años cumplidos al momento de diagnosticar la enfermedad autoinmune.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: años.

7. *Urticaria crónica:*

Definición conceptual: enfermedad de la piel caracterizada por episodios recurrentes de ronchas o habones que ocurren al menos dos veces por semana durante 6 semanas.

Definición operativa: pacientes con diagnóstico de urticaria crónica validada por el cuadro clínico y la duración de los episodios de urticaria.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Sí, 2: No.

8. *Exoftalmos:*

Definición conceptual: protrusión anormal de uno o ambos globos oculares.

Definición operativa: pacientes con diagnóstico de exoftalmos validada por las manifestaciones clínicas y la medición del grado de protrusión ocular.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Sí, 2: No.

9. *Vitiligo:*

Definición conceptual: enfermedad pigmentaria de la piel caracterizada por la desaparición de la pigmentación en áreas limitadas de la piel, debido a la pérdida de la función de los melanocitos.

Definición operativa: pacientes con manifestaciones clínicas de vitiligo de acuerdo a la presencia de máculas acrómicas adquiridas en la piel.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Sí, 2: No.

10. *Antecedente de tabaquismo:*

Definición conceptual: historial de inhalación crónica voluntaria o involuntaria de humo de tabaco, a razón de por lo menos 100 cigarrillos en toda su vida.

Definición operativa: pacientes con antecedente de tabaquismo activo, exfumador, fumador pasivo o antecedente de fumador pasivo, consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Sí, 2: No.

Técnicas y procedimientos empleados:

Los datos correspondientes a las variables se obtuvieron mediante la revisión del expediente clínico de pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre", en sus formas electrónica y física; las variables a estudiar se recolectaron en una tabla de datos en el programa Microsoft Excel y posteriormente se realizó el procesamiento de datos y análisis estadístico mediante el programa SPSS.

Los expedientes a revisar fueron identificados a través del SIAH, correspondientes con los diagnósticos de: (1) Tiroiditis de Hashimoto, (2) Afecciones exoftálmicas, o (3) Trastornos inflamatorios crónicos de la órbita, siendo comprendidos dentro del periodo de tiempo del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017. En los expedientes se llevará a cabo la búsqueda de la presencia de antecedentes relacionados a: (1) amigdalectomía, (2) urticaria crónica, (3) exoftalmos, (4) vitiligo, y (5) antecedente de tabaquismo.

Todos los datos y valores se concentraron en una hoja de recolección de datos (anexo 1), y en una hoja electrónica Excel, para su análisis posterior.

Aspectos éticos:

Los datos clínicos y personales fueron manejados exclusivamente por los investigadores del protocolo, y se utilizaron sólo para las finalidades necesarias en el tratamiento estadístico del estudio.

El protocolo fue aprobado por los comités de Bioseguridad, Ética, e Investigación del C.M.N. "20 de Noviembre"; comprendido el estudio en el Reglamento de la Ley General de Salud. La información recabada del expedientes clínico se manejará en forma confidencial y será presentada en forma anónima.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes correspondientes a 309 registros de pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre", de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión 147 expedientes, excluyéndose 28 expedientes por contar con información clínica incompleta, dando un total de 119 expedientes (figura 1), los diagnósticos correspondientes a tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves se determinaron por el criterio clínico, las elevaciones de anticuerpos anti-tiroideos y/o los resultados histopatológicos.

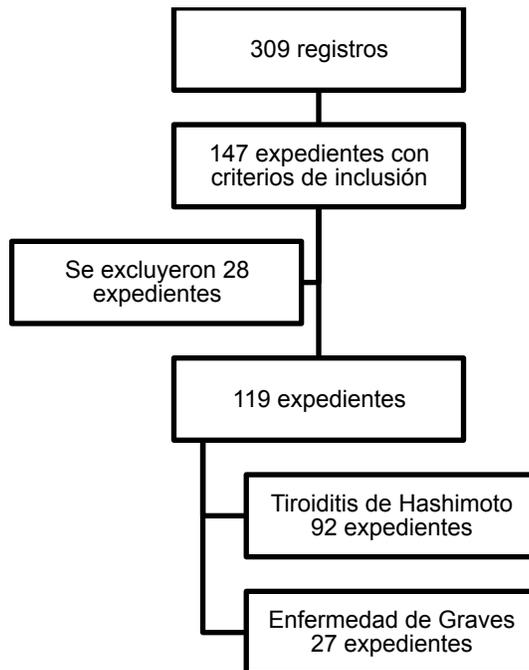


Figura 1. Registros de expedientes

En la distribución por sexo de los pacientes, se observó un predominio en el sexo femenino con una prevalencia de 79.52%, respecto al 20.47% en los hombres. La edad promedio del inicio de la enfermedad tiroidea autoinmune general fue de 33.6 años, con una media de 38.2 años para la tiroiditis de Hashimoto y de 26.3 años para la enfermedad de Graves.

La prevalencia de las manifestaciones clínicas asociadas a las enfermedades tiroideas autoinmunes se describen en la tabla 2. Los antecedentes de tabaquismo activo y pasivo estuvieron presentes en 51.35% y 12.18% del total de los pacientes, respectivamente.

Tabla 1. Distribución de acuerdo a edad de los pacientes.

	Mínimo	Máximo	Media
Edad	2	71	33.6%
Tiroiditis de Hashimoto	2	69	38.2
Enfermedad de Graves	13	71	26.3

Tabla 2. Manifestaciones clínicas descritas en el expediente clínico.

	Tiroiditis de Hashimoto	Enfermedad de Graves
Amigdalectomía	10.1%	12.6%
Urticaria crónica	7.5%	2.6%
Exoftalmos	21.6%	96.1%
Vitiligo	14.8%	9.4%
Bocio	41.4%	92.2%
Tabaquismo (activo o pasivo)	36.9%	71.3%

El tiempo transcurrido entre la amigdalectomía y el desarrollo de la enfermedad se describió de forma variable en las notas clínicas.

De los pacientes con enfermedad de Graves, el 86.3% recibió radioyodoterapia en una ocasión, mientras que el 4.6% la recibió en 2 ocasiones.

DISCUSIÓN

Las enfermedades tiroideas autoinmunes incluyen a un grupo de patologías que característicamente presentan disfunción tiroidea junto con una respuesta autoinmune contra el tejido de la tiroides, estas enfermedades corresponden a la clase más común de enfermedad autoinmune en la población, con una prevalencia aproximada de entre el 5 y el 10% de la población general. El C.M.N. “20 de Noviembre” es un hospital de referencia donde se concentran patologías de diversas especialidades, los pacientes que se reciben corresponden en su mayoría a pacientes enviados por otros servicios del hospital, mientras que el resto provienen de un segundo nivel de atención.

La amigdalectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizados en la infancia, su posible asociación con el desarrollo futuro de enfermedades autoinmunes es un fenómeno que se ha observado en las últimas décadas en diferentes poblaciones. Por otra parte, la amigdalectomía a mostrado modificar el curso de las enfermedades de la tiroides, lo anterior es posiblemente mediado por la disfunción inmunológica relacionada a la evolución clínica del paciente con el procedimiento, por lo que buscamos describir el comportamiento de estas observaciones en nuestros pacientes para determinar si el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune se asocia a la realización previamente de una amigdalectomía.

Los efectos de la amigdalectomía sobre el estado de salud a largo plazo no se encuentran del todo determinados, y es posible que su realización de lugar a una disfunción del sistema inmunológico con el riesgo subsecuente del desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune. La amigdalectomía se encuentra entre los procedimientos quirúrgicos más comunmente realizados en la infancia por lo que es necesario determinar su asociación con riesgo de desarrollo y el curso de las enfermedades tiroideas autoinmunes, para desarrollar a futuro estrategias que minimicen este riesgo en la población.

CONCLUSIONES

Se incluyeron los expedientes de pacientes con el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune en los últimos a partir del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017, con el objetivo de obtener una muestra amplia de pacientes, ya que a nivel global las descripciones de prevalencia de la enfermedad son variables, y no se cuenta con datos de prevalencia poblacional en México.

El protocolo fue aprobado por los comités de Bioseguridad, Ética, e Investigación del C.M.N. "20 de Noviembre"; comprendido el estudio en el Reglamento de la Ley General de Salud. La información recabada del expedientes clínico se manejará en forma confidencial y será presentada en forma anónima. Este estudio no representó ningún riesgo a los pacientes por tratarse de un estudio retrospectivo.

De acuerdo a los datos obtenidos se puede tener un panorama de las características clínicas de los pacientes de nuestro hospital, lo que nos permitirá encaminar al análisis y estudio posterior de los pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes y su relación y evolución con sus comorbilidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today*. 1998;19(9):414-21.
2. Xie Y, Chen X, Nishi S, Narita I, Gejyo F. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int*. 2004;65(4):1135-44.
3. Kempen MJP van, Rijkers GT, Cauwenberge PB van. The Immune Response in Adenoids and Tonsils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122(1):8-19.
4. Bernstein JM, Baekkevold ES, Brandtzaeg P. Immunobiology of the Tonsils and Adenoids. En: *Mucosal Immunology*. Tercera edición. Estados Unidos de América: Academic Press; 2005. p. 1547-72.
5. Lamadrid-Bautista E, González-Rull T, Azuara-Pliego E, Hernández-Orozco F, Lamadrid Andrade P, Montalvo-Javé EE. Actualidades sobre la amigdalectomía. *Rev Médica Hosp Gen México*. 2013;76(4):210-6.
6. Crowson MG, Ryan MA, Rocke DJ, Raynor EM, Puscas L. Variation in tonsillectomy rates by health care system type. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;94(Suppl C):40-4.
7. Böck A, Popp W, Herkner KR. Tonsillectomy and the immune system: a long-term follow up comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1994;251(7):423-7.
8. Santos FP, Weber R, Fortes BC, Pignatari SSN. Short and long term impact of adenotonsillectomy on the immune system. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(1):28-34.
9. Johansson E, Hultcrantz E. Tonsillectomy-clinical consequences twenty years after surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(9):981-8.
10. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study. *J Autoimmun*. 2016;72(Suppl C):1-7.
11. Vargas Camaño ME, Martínez Aguilar NE, Castrejón Vázquez MI. Autoinmunidad. En: *Inmunología molecular, celular y translacional*. Primera edición. España: Wolters Kluwer; 2016. p. 408-32.
12. Li YR, Li J, Zhao SD, Bradfield JP, Mentch FD, Maggadottir SM, et al. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases. *Nat Med*. 2015;21(9):1018.
13. Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-95.

14. Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases - connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nat Rev Genet.* 2016;17(3):160-74.
15. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18(7):716-24.
16. Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(11):646-59.
17. Cárdenas Roldán J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, et al. Autoimmune Thyroid Disease in Rheumatoid Arthritis: A Global Perspective. *Arthritis.* 2012;1-15.
18. Sato T, Takata I, Taketani T, Saida K, Nakajima H. Concurrence of Graves's disease and Hashimoto's thyroiditis. *Arch Dis Childhood.* 1977;52(12):951-5.
19. Schott M, Scherbaum WA. Autoimmune Thyroid Disease. *Dtsch Arztebl* 2006;103(45):A 3023–32:8.
20. Rodríguez-Muñoz A, Vitales-Noyola M, Ramos-Levi A, Serrano-Somavilla A, González-Amaro R, Marazuela M. Levels of regulatory T cells CD69+ NKG2D+ IL10+ are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine.* 2016;51(3):478-89.
21. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis.* 2005;2:1.
22. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campenni A, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):133-41.
23. Wakita Y, Nagasaki T, Nagata Y, Imanishi Y, Yamada S, Yoda K, et al. Thyroid heterogeneity, as indicated by the CV of ultrasonographic intensities, correlates with anti-thyroid peroxidase antibodies in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid Res.* 2013;6:5.
24. Murakami Y, Takamatsu J, Sakane S, Kuma K, Ohsawa N. Changes in thyroid volume in response to radioactive iodine for Graves' hyperthyroidism correlated with activity of thyroid-stimulating antibody and treatment outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3257-60.
25. Kambalapalli M, Gupta A, Prasad UR, Francis GL. Ultrasound Characteristics of the Thyroid in Children and Adolescents with Goiter: A Single Center Experience. *Thyroid.* 2015;25(2):176-82.

26. Milic VD, Radunovic G, Boricic I, Ognjanovic S, Petrovic R, Radak-Perovic M, et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in subjects with sicca symptoms without Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2013;52(4):754-5.
27. Kan E, Kan EK, Ecemis G, Colak R. Presence of thyroid-associated ophthalmopathy in Hashimoto's thyroiditis. *Int J Ophthalmol*. 2014;7(4):644-7.
28. Wall JR, Lahooti H, El Kochairi I, Lytton SD, Champion B. Thyroid-stimulating immunoglobulins as measured in a reporter bioassay are not detected in patients with Hashimoto's thyroiditis and ophthalmopathy or isolated upper eyelid retraction. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:2071-6.
29. Artantaş Ş, Gül Ü, Kılıç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;20(2):158-61.
30. Yang Y, Huang G, Yan X, Qing Z. Clinical Analysis of Thyroglobulin Antibody and Thyroid Peroxidase Antibody and their Association with Vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2014;59(4):357-60.
31. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-7.
32. Azmy IAF, Hurlstone DP, Butt TF, Nasser F, Bullimore DW, Sanders DS. Does surgical removal of mucosal associated lymphoid tissue protect against adult coeliac disease? A case controlled study. *Dig Liver Dis*. 2004;36(3):187-90.
33. Cooper C, Pippard EC, Sharp H, Wickham C, Chamberlain MA, Barker DJ. Is Behçet's disease triggered by childhood infection? *Ann Rheum Dis*. 1989;48(5):421-3.
34. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kapsoritakis A, Spanoudakis S, Roussomoustakaki M, Mouzas IA, et al. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: case-controlled study in Crete. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(2):225-30.

ANEXOS

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos

Protocolo de investigación: Comorbilidades de enfermedad tiroidea autoinmune y su asociación con amigdalectomía previa en pacientes del C.M.N "20 de Noviembre".	
	Número de folio: _____
	Fecha: _____
Nombre completo: _____	
Registro(s): _____ _____	
1. Género: Hombre (1) Mujer (2)	
2. Edad: _____ años	
3. Amigdalectomía: Sí (1) No (2)	
4. Edad* a la que se realizó la amigdalectomía: _____ años, * o especificar grupo etareo: _____	
5. Edad de diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoinmune: _____ años	
6. Tiempo transcurrido entre la amigdalectomía y el diagnóstico de la enfermedad autoinmune: _____ años	
7. Urticaria crónica: Sí (1) No (2) Edad de diagnóstico de urticaria crónica: _____ años	
8. Exoftalmos: Sí (1) No (2) Edad de diagnóstico de exoftalmos: _____ años	
9. Vitiligo: Sí (1) No (2) Edad de diagnóstico de vitiligo: _____ años	
10. Antecedente de tabaquismo: Sí (1) No (2)	