



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE  
25 (OH) VITAMINA D CON TIROIDITIS  
AUTOINMUNE EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Iván Darío Polo Chamorro

TUTOR:

Dr. Darío Jorge Mario Molina Díaz



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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. Sarbelio Moreno Espinosa**  
**Director de Enseñanza y Desarrollo Académico**  
**Hospital Infantil de México Federico Gómez**



---

**Tutor de tesis**  
**Dr. Darío Jorge Mario Molina Díaz**  
**Hospital Infantil de México Federico Gómez**

## DEDICATORIA

***“Solamente los emprendimientos que  
entrañan esfuerzo y sacrificios,  
merecen ser tenidos en cuenta  
para escribirlos en la historia de la vida.”***

Debo rendir un público testimonio de amor, respeto, consideración y agradecimiento a aquellas personas que, con su apoyo, su cariño y generosidad no escatimaron esfuerzos para impulsar mis sueños y siempre estuvieron pendientes del curso de mis estudios:

A mis padres, quienes me enseñaron a soñar y hacer realidad mis sueños, quienes han sido, son y serán la columna vertebral de mi ser, ellos que a través de una palabra de aliento fueron mi apoyo para levantarme y confiar en mí mismo, a ellos debo dedicar este logro que hubiese sido imposible de alcanzar sin su amorosa dedicación, aún desde el cielo padre sé que guías mi camino, a ellos, mi infinito amor y gratitud.

A mi familia quienes han creído en mí y me han impulsado a seguir el camino sin desfallecer.

A Martha, quien me ha apoyado en cada paso que doy y sin su ayuda nada de esto hubiera sido posible, gracias por enseñarme a sonreír ante los momentos difíciles, siempre estarás en mi corazón.

Al Dr. Mario Molina mi profesor y tutor, que con su rigor científico ha señalado el camino del conocimiento, gracias no solamente por enseñarme sino por brindarme su amistad, ojalá la vida me permita devolver con creces su esforzada dedicación.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor, Dr. Mario Molina por su gran apoyo y dedicación como tutor, sin su orientación esto no sería posible.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
1. ANTECEDENTES.....	9
2. MARCO TEÓRICO.....	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
5. JUSTIFICACIÓN.....	18
6. OBJETIVOS.....	19
6.1 Objetivo general	
6.2 Objetivo específico	
7. MÉTODOS.....	20
7.1 Diseño del estudio	
7.2 Criterios de inclusión	
7.3 Criterios de exclusión	
7.4 Criterios de eliminación	
7.5 Metodología	
8. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	22
8.1 Variables dependientes	
8.2 Variables independientes	

8.3 Variables confusoras

8.4 Definición operacional de variables

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	25
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	25
11. RESULTADOS .....	26
12. DISCUSIÓN .....	28
13. CONCLUSIÓN.....	29
14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	30
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	31
16. TABLAS .....	33
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La vitamina D juega un papel importante en la modulación del sistema inmunológico, y por lo tanto en la patogenia y evolución de enfermedades autoinmunes. La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune considerada la patología tiroidea más frecuente en niños y adolescentes, en cuya patogenia se han vinculado la producción de autoanticuerpos principalmente antiperoxidasa y antitiroglobulina. El déficit de vitamina D se ha correlacionado en estudios en población adulta con la presencia de altos niveles de anticuerpos antitiroideos y disfunción tiroidea.

**OBJETIVO:** Evaluar la asociación entre niveles séricos de 25 (OH) D y niveles de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos en pacientes con tiroiditis autoinmune en población pediátrica.

**MÉTODO:** Se realizó un estudio transversal comparativo que incluyó pacientes entre los 5 y los 17 años de edad y que por las características clínicas que presentaban se sospechó enfermedad tiroidea autoinmune y a los cuales se midió niveles de 25 (OH) D, niveles séricos de anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa y perfil tiroideo.

**RESULTADOS:** Se obtuvo una muestra total de 36 pacientes; 25 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Mediante el análisis estadístico no se encontró un valor de  $p$  estadísticamente significativo entre niveles de vitamina D y anticuerpos antitiroideos.

**CONCLUSIÓN:** No se pudo establecer una asociación entre estos niveles de hormona y su relación con los niveles de anticuerpos antiTPO y antiTG, probablemente debido a un tamaño insuficiente de la muestra en nuestro estudio.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son un grupo heterogéneo de patologías de etiología desconocida, en cuya etiopatogenia se han involucrado factores genéticos y ambientales. Constituyen una importante causa de morbi-mortalidad y de consumo de recursos de salud en todo el mundo. Se caracterizan por la destrucción de los propios tejidos por parte del sistema inmunitario. En la infancia y adolescencia tienen gran relevancia por ser consideradas una de las causas más importantes de disminución de la calidad de vida en el niño.

El hipotiroidismo primario es producido por alteración de la glándula tiroides. Es más frecuente en el sexo femenino, con una prevalencia aproximada de 1,13:1000 en menores de 18 años, siendo el 73% de los casos de etiología adquirida. La tiroiditis de Hashimoto, también conocida como tiroiditis linfocítica crónica, es un trastorno autoinmune en el cual anticuerpos (antitiroglobulina y antitiroperoxidasa) dirigidos contra la glándula tiroides llevan a una inflamación crónica y destrucción. Constituye la patología tiroidea más frecuente durante la infancia y la adolescencia, así como la causa más común de bocio y de hipotiroidismo adquirido en regiones sin carencia de yodo.

Se ha demostrado que en la susceptibilidad a desarrollar una enfermedad autoinmune juegan un papel importante no solo los factores genéticos, sino también factores ambientales que pueden desencadenar o modular la enfermedad al actuar sobre el sistema inmunológico, entre ellos hormonas como la vitamina D.

Se conoce que la vitamina D tiene un papel en la regulación del calcio principalmente, recientemente los receptores de 1,25-dihidroxitamina se han encontrado en muchas células, incluidas las células inmunes, lo que apoya la idea de que la vitamina D tiene efectos inmunomoduladores.

Estudios en población adulta evidencian una relación entre bajos niveles de vitamina D y aumento de los anticuerpos en enfermedad de Hashimoto, estableciéndose así un punto de investigación para determinar si existe esta misma relación en la población pediátrica y el papel que jugaría la vitamina D como inmunomodulador en la enfermedad tiroidea autoinmune.

## 1. ANTECEDENTES

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune considerada la patología tiroidea más frecuente en niños y adolescentes, en cuya patogenia se han vinculado la producción de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina.

El déficit de vitamina D se ha correlacionado por su carácter como inmunomodulador con la presencia de altos niveles de anticuerpos antitiroideos y disfunción tiroidea.

Diferentes estudios se han centrado en la comprensión del papel no calcémico de la vitamina D en el sistema inmunológico y han demostrado la correlación entre la deficiencia de vitamina D y autoinmunidad tiroidea.

Diversos estudios muestran que la vitamina D regula la adaptación de agentes implicados en la inmunidad, conduciendo a la hipótesis de que el aumento en las células T autorreactivas podría ser provocados por alteración indirectamente de deficiencia de vitamina D. <sup>1</sup> Factores de riesgo como prematurez, obesidad, uso de anticonvulsivantes y esteroides, enfermedades como cáncer, insuficiencia renal crónica, síndrome de malabsorción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, asma se han asociado a déficit de vitamina D. <sup>2</sup>

Respecto a los estudios en los que la suplementación con vitamina D se correlaciona con la prevalencia de patologías autoinmunes, sólo las realizadas en T1DM y esclerosis múltiple han dado resultados positivos y sólidos, mostrando una reducción en el inicio de la enfermedad de hasta 30%.

Los resultados respecto a los niveles de vitamina D y la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) son variables, sin embargo, varios estudios clínicos han reportado un bajo estado de vitamina D en enfermedades tiroideas autoinmunes o en tiroiditis de Hashimoto (TH), lo que indica una asociación entre la deficiencia de esta hormona y la autoinmunidad

tiroidea, Kivity et al. en un estudio transversal informó que la prevalencia de deficiencia de vitamina D (nivel de 25 (OH) D <25 nmol / L) fue significativamente más alta en 50 pacientes con AITD en comparación con 98 individuos sanos (72% vs. 30.6%; p <0.001) así como en 28 pacientes con TH en comparación con 42 pacientes sin AITD (79% frente a 52%; p <0,05). También se encontró que la deficiencia de vitamina D se correlaciona con la presencia de anticuerpos antitiroideos (p = 0.01), sugiriendo la participación de la vitamina D en la patogénesis de la AITD. En un estudio realizado en Turquía, Bozkurt et al. estudió la relación entre la deficiencia de vitamina D y la tiroiditis de Hashimoto, compararon el nivel de vitamina D y la severidad de deficiencia de vitamina D entre pacientes eutiroideos con tiroiditis de Hashimoto y un grupo de control sano, los resultados señalaron que había correlación entre la severidad de la deficiencia de vitamina D y el volumen tiroideo, el nivel de autoanticuerpos tiroideos y la duración de tiroiditis de Hashimoto, llegando a la conclusión de que la vitamina D puede tener papel potencial tanto en el desarrollo como en la progresión de Tiroiditis de Hashimoto al hipotiroidismo. <sup>3</sup> Sin embargo, los estudios y en especial en la población infantil son insuficientes para demostrar que hay una correlación significativa entre los niveles hormonales y la incidencia de enfermedades autoinmunes tiroideas y considerando que el hipotiroidismo es la patología tiroidea más frecuente, resulta esencial el estudio de los diferentes factores que pueden contribuir a su patogénesis, evolución y pronóstico.

Ergün Sönmezgöz et al., estudiaron 68 niños con hipotiroidismo, de  $12 \pm 4$  años (39 mujeres) y 68 controles sanos de  $10 \pm 4$  años (37 mujeres). En donde la proporción de deficiencia de vitamina D fue mayor en el grupo de pacientes que el grupo de control, el estudio indicó que la deficiencia de vitamina D tiene una tasa más alta entre los niños con hipotiroidismo de Hashimoto. La correlación entre la vitamina D y anti-TPO aparecen relacionadas con una deficiencia severa. Así, estos hallazgos sugieren que la vitamina D puede tener un papel significativo en la patogenia de la enfermedad autoinmune tiroidea.<sup>4</sup>

Camurdan et al., observaron tasas más altas de deficiencia de vitamina D (nivel de 25 (OH) D <37.5 nmol/L; 73.1% vs. 17.6%; p <0,0001) y niveles más bajos de 25 (OH) D (31.2 vs. 57.9 nmol/L; p <0.001) en 78 niños con hipotiroidismo de Hashimoto

recientemente diagnosticada en comparación con 74 controles, y una correlación inversa entre 25 (OH) D y niveles de anti-TPO. Olcay Evliyaoğlu et al., Estudiaron 90 niños con tiroiditis de Hashimoto y 79 controles sanos pareados por edad, la prevalencia de deficiencia de vitamina D (25 (OH) D nivel  $<50$  nmol / L) en pacientes con tiroiditis de Hashimoto fue significativamente más alto que en el grupo control (71.1% vs. 51.9%;  $p = 0,025$ ). El nivel medio de 25 (OH) D3 en suero en el grupo de tiroiditis de Hashimoto fue significativamente menor en comparación con el grupo de control (41.6 vs. 52.4 nmol / L;  $p = 0.001$ ), y se observó hipotiroidismo autoinmune 2.28 veces más frecuente en individuos con niveles de 25 (OH) D  $<50$  nmol / L (OR 2.28, IC del 95% 1.21–4.3). Metwalley et al. investigaron 56 niños con tiroiditis autoinmune y 56 controles sanos e informaron resultados similares, que incluyen una mayor tasa de deficiencia de vitamina D (71.4% vs. 21.4%;  $p <0.001$ ) y niveles más bajos de 25 (OH) D (16.2 vs. 33.9 nmol / L;  $p <0.001$ ) en el grupo tiroiditis autoinmune comparado con los controles, la diferencia fue más evidente en pacientes con hipotiroidismo manifiesto que en aquellos con hipotiroidismo subclínico (9.5 vs. 16.4 nmol / L;  $p <0.01$ ). Además, hubo correlaciones negativas significativas entre el nivel sérico de 25 (OH) D y la edad del paciente, la duración de la enfermedad, el IMC y los niveles de anti-TPO, anti-Tg y TSH ( $p <0,001$  cada uno). Los autores propusieron que la vitamina D sérica baja se asocia significativamente con tiroiditis autoinmune, pero no es un factor de riesgo independiente para la progresión de tiroiditis autoinmune a hipotiroidismo manifiesto.<sup>567</sup>

## 2. MARCO TEÓRICO

El hipotiroidismo es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas en los tejidos, ya sea por producción deficiente, resistencia a su acción en los tejidos diana o alteración de su transporte o metabolismo. El hipotiroidismo puede ser congénito o adquirido; el primero puede ser, a su vez, hereditario o esporádico. Desde el punto de vista evolutivo, se puede clasificar en permanente o transitorio. Por otro lado, en función de la localización del trastorno causal del hipotiroidismo, se clasifica en: primario o de origen tiroideo, secundario o de origen hipofisario, terciario o de origen hipotalámico y periférico que se presenta por menor acción de las hormonas tiroideas.

Debido a que la acción de las hormonas tiroideas es pleiotrópica el hipotiroidismo puede manifestarse a cualquier edad con distinto modo de expresión y consecuencias de acuerdo a la etapa madurativa que esté cursando el niño o el adolescente y según la severidad de la afección tiroidea, por lo que la disfunción tiroidea puede tener repercusión multiorgánica y en especial en niños serias repercusiones en el desarrollo físico e intelectual. Entre la sintomatología principal están: talla baja, obesidad, caída de cabello, estreñimiento, astenia, adinamia, intolerancia al frío, piel seca, bradipsiquia, etc.

El hipotiroidismo primario adquirido puede aparecer secundario a yatrogenia como por ejemplo postradioterapia cuando la dosis supera los 10-20 Gy, tras el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radioactivo y posttiroidectomía, o por el depósito de cristales de cistina (cistinosis) y la infiltración tumoral (leucemia, histiocitosis) del tejido tiroideo, por infecciones, procesos inflamatorios (tiroiditis bacteriana, absceso), sin embargo se debe tener en cuenta que la etiología cambia de acuerdo a las distintas edades y a partir de los 5 años empiezan a aparecer las enfermedades inmunológicas como etiología más importante, constituyéndose la tiroiditis crónica autoinmunitaria (hipotiroidismo de Hashimoto) como la causa más prevalente de hipotiroidismo e igualmente como la causa más frecuente de bocio eutiroideo en niños y que se acentúa en los años próximos a la pubertad, con predominio femenino presentándose 2: 1 en la infancia y en una relación

7-9:1 en adolescencia. Se calcula que la incidencia es aproximadamente del 0,3 a 1,5 casos por 1000 habitantes/año.

La tiroiditis linfocítica crónica autoinmune o enfermedad de Hashimoto fue descrita por primera vez en 1912 por el médico japonés Hakaru Hashimoto, quien publicó un artículo en la revista médica alemana, Archiv für Chirurgie klinische, donde describía una serie de casos de pacientes que presentaban bocio, aquí Hashimoto identificó la tiroiditis linfocítica mediante el examen de muestras de tejido y bocios de cuatro mujeres de mediana edad. Los bocios llamaron su atención porque, a diferencia del bocio coloide, que se encontraba comúnmente, estos bocios tenían una preponderancia con infiltración de células linfoides y la formación de folículos linfoides con un centro germinal. Ninguno de estos había sido reportado previamente, y ya que la glándula mostraba la existencia de infiltración por linfocitos denominó la enfermedad con el nombre de estruma linfomatosa o bocio linfomatoso. Aunque hubo un cierto reconocimiento del descubrimiento de Hashimoto en el momento de la publicación de la monografía, fue muy limitado. Recibió un reconocimiento especialmente limitado de su descubrimiento en Japón, porque muchos no podían leer alemán, el idioma en el que eligió publicar.

La clasificación de la enfermedad por parte de Hashimoto era todavía relativamente desconocida entre los británicos y los estadounidenses hacia fines de la década de 1920. Se reportaron casos de "enfermedad de Hashimoto", pero sin referencia a él.

A mediados de la década de 1930 esto cambiaría. Alrededor de ese tiempo, Allen Graham, un cirujano de Cleveland, Ohio, se hizo eco de la teoría de Hashimoto de que el bocio linfomatoso no era tiroiditis de Riedel y era una enfermedad separada. Poco después, Hashimoto comenzó a mencionarse en los libros de texto de cirugía de tiroides y su nombre se adjuntaba a la enfermedad en Estados Unidos. Los expertos comenzaron a decir que la enfermedad fue "descrita por primera vez con precisión por Hashimoto y comúnmente designada por su nombre". El epónimo no sería reintroducido en Japón hasta la década de 1950.

La función tiroidea al diagnóstico de la tiroiditis linfocitaria crónica es variable; aproximadamente 52.1% de los casos son eutiroideos, se presenta hipotiroidismo en un 22.2% de los casos o, hipotiroidismo subclínico en 19.2% de los casos y en un pequeño porcentaje (4%) hipertiroidismo clínico o subclínico. En éste último caso, la fase de

hipertiroidismo es transitoria, con una duración aproximada entre 1 a 5 meses, y se debe a la liberación incontrolada de hormona tiroidea almacenada durante la fase inflamatoria de la autolesión.

La edad de los pacientes parece condicionar la forma de presentación, siendo los niños menores de diez años y/o los prepuberales los que presentan con mayor frecuencia disfunción tiroidea, así como aquellos pacientes con síndrome de Down o síndrome de Turner. El seguimiento de los pacientes que se presentan con eutiroidismo muestra que el 50% evoluciona a hipotiroidismo clínico. Las formas más severas de hipotiroidismo subclínico, con anticuerpos positivos, elevación mantenida de TSH y asociados a otras enfermedades autoinmunes tienen más riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico. La existencia de bocio y aumento de anticuerpos anti-Tg, junto al incremento progresivo de anticuerpos anti-TPO, son factores de riesgo reconocidos para la evolución a hipotiroidismo.

La patogenia de las tiroiditis autoinmunes comienza con la activación oligoclonal de linfocitos T CD4 específicos para antígenos tiroideos. Esta activación puede ser inducida por una infección viral o bacteriana, cuyos agentes causales posean proteínas similares a las tiroideas o por la presentación por las células tiroideas foliculares o de sus propias proteínas, a los linfocitos T ayudadores; ya que ellas expresan proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II necesarias para la presentación antigénica que causa daño celular y altera la función tiroidea por mecanismos humorales y celulares. Se produce daño celular cuando los linfocitos-T sensibilizados o los autoanticuerpos se fijan a las membranas celulares tiroideas provocando lisis celular y reacciones inflamatorias. Una vez activados los linfocitos T ayudadores pueden estimular a los linfocitos B autorreactivos para que sean reclutados en la glándula tiroides y para que secreten anticuerpos antitiroideos: antitiroglobulina, antimicrosomales que producen destrucción de los folículos e inmunoglobulinas que promueven el crecimiento tiroideo (bocio), con un resultado final de alteración de la síntesis de hormonas tiroideas. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO), se detectan en el 85-90% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, y los anticuerpos anti-Tg están presentes en el 50-60% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmune.

Los anticuerpos anti TPO (TPOAb) parecen ser los mayores implicados en los procesos tisulares destructivos asociados con el hipotiroidismo que se observan en la tiroiditis de Hashimoto, la aparición de estos generalmente precede al desarrollo de disfunción tiroidea. La disminución de Anti-TPO en el tratamiento con LT4 parece depender del tiempo, una disminución del 45% después de 1 año y una disminución del 70% después de 5 años.

En conclusión, la patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune es multifactorial combinando factores genéticos, inmunológicos y ambientales por lo que en los últimos años se han estudiado las influencias de inmunomoduladores como es la vitamina D y sus formas activas.

La vitamina D pertenece a la familia de las vitaminas liposolubles, pero es considerada una hormona dada su obtención a través de la síntesis cutánea en presencia de exposición a la luz solar. Hay dos formas moleculares con diferentes fuentes de obtención: la vitamina D-2 (ergocalciferol) se encuentra en plantas y en suplementos de fortificación y no es sintetizada por el hombre, y la vitamina D-3 (colecalfiferol), de origen animal, que proviene principalmente de la bioconversión cutánea que se genera por la radiación ultravioleta UVB y también se puede ingerir a través de fuentes animales y suplementos. La síntesis cutánea representa aproximadamente un 90% del total de vitamina D en plasma. Ambas formas presentan una primera hidroxilación a nivel hepático para obtener la 25-hidroxi-vitamina D la cual es utilizada por consenso para establecer los niveles plasmáticos de vitamina D. Finalmente a través de una segunda hidroxilación enzimática a nivel renal y en otros tejidos, se obtiene la 1,25-dihidroxi-vitamina D, que es la forma biológicamente activa.

El papel principal de la vitamina D es regular el metabolismo óseo del calcio y el fósforo, sin embargo, también tiene acciones no esqueléticas que incluyen un papel importante en enfermedades autoinmunes, cánceres, síndromes metabólicos, enfermedad cardiovascular e infección. La vitamina D desempeña un papel importante en la modulación del sistema inmunológico, mejorando la respuesta inmune innata mientras se ejerce una acción inhibitoria sobre el sistema inmune adaptativo. La mayoría de las células inmunitarias, incluidas las células T, las células B y las células presentadoras de antígenos expresan receptor de vitamina D (VDR) y 1 $\beta$  hidroxilasa. Así la 1,25-

dihidroxi-vitamina D inhibe la expresión de los principales antígenos de clase II del complejo de histocompatibilidad y moléculas coestimuladoras, y evita la diferenciación y maduración de células inmunitarias, así como su activación y supervivencia, lo que lleva a una disminución de la presentación del antígeno y la activación de células T. Además, 1,25-dihidroxi-vitamina D también modula la expresión de citoquinas al inhibir la producción de interleucinas y conduce directamente a un cambio de un sistema inmunológico proinflamatorio a uno más tolerogénico. Finalmente, 1,25-dihidroxi-vitamina D inhibe la proliferación de células B y diferenciación en células plasmáticas, secreción de inmunoglobulina (IgG e IgM), generación de células de memoria B, y también induce la apoptosis de células B. En conclusión, la 1,25-dihidroxi-vitamina D tiene la capacidad para suprimir la respuesta adaptativa, promueve la tolerancia inmune y por lo tanto parece ser beneficioso para una serie de enfermedades autoinmunes.

En el año 2011 se publica la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos sobre la evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D. En esta guía, se definen los distintos grados de déficit de vitamina D, y considera deficiencia un valor de 25(OH) D plasmática  $\leq 20$  ng/ml; insuficiencia valores, entre 21 y 29 ng/ml y niveles óptimos, aquellos  $\geq 30$  ng/ml.

Se han publicado diversos estudios a nivel mundial donde se considera que aproximadamente un billón de personas tiene déficit de vitamina D. En el año 2013 se publica una revisión sistemática de 195 estudios realizados en 44 países, con un total de 168.000 participantes. Se reporta una prevalencia de deficiencia de un 37,3% e insuficiencia de vitamina D de un 88,1%. Sin embargo, dicha condición continúa subdiagnosticada y sin recibir tratamiento.

Estudios mexicanos muestran que 1 de cada 2 niños preescolares, y 1 de cada 4 en edad escolar, presentaron insuficiencia o deficiencia moderada de vitamina D, con una prevalencia de deficiencia severa de vitamina D menor de 1%. El problema en infantes, es más común en áreas urbanas que en el ámbito rural. En cuanto a los adolescentes, el 31.13% presentó insuficiencia o deficiencia; como conclusión, la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D son un problema de salud pública en población mexicana, especialmente en niños, por lo que urgen acciones para combatir este problema.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es clara la implicación de la vitamina D en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y varios estudios en población adulta muestran una relación significativamente estadística entre niveles subóptimos de vitamina D y patologías autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn y en los últimos años un papel en la etiopatogenia de la tiroiditis autoinmune. Algunos estudios han revelado que bajos niveles séricos de 25 (OH) D se correlacionan con la presencia de altos niveles de anticuerpos antitiroideos, función anormal de la tiroides, aumento del volumen de la tiroides, y aumento en niveles de la hormona estimulante de la tiroides, sin embargo, los estudios en la población pediátrica que apoyen o no esta asociación son escasos.

Considerando que en México la población infantil presenta bajos niveles de vitamina D y estos se correlacionan en estudios en población adulta con enfermedades tiroideas autoinmunes; y que estos estudios en población pediátrica son escasos, se pretende buscar la relación entre niveles bajos de vitamina D y la presencia de anticuerpos anti tiroideos considerando la alta prevalencia de hipotiroidismo autoinmune en niños y adolescentes.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe alguna relación entre los niveles séricos de 25 – hidroxivitamina D y niveles séricos de anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa y antitiroglobulina?

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

Esta tesis propone identificar la relación entre niveles de 25(OH) vitamina D y los niveles de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa) en pacientes con tiroiditis autoinmune en la edad pediátrica. Resulta de gran importancia determinar si existe alguna relación entre los niveles séricos de esta hormona y los niveles de anticuerpos anti tiroideos implicados en la patogenia de la enfermedad, dada la alta prevalencia en la población infantil de las enfermedades tiroideas de etiología autoinmune.

Por otra parte, la mayoría de los estudios en adultos han demostrado una asociación inversa entre el bajo nivel de vitamina D y elevados valores de anticuerpos antitiroideos y el subsecuente desarrollo de enfermedades tiroideas autoinmunes, especialmente tiroiditis de Hashimoto, sin embargo, son escasos los estudios en población pediátrica, por lo cual se justifica la realización de ensayos para determinar si existe una causalidad y servir de base para realizar estudios posteriores e investigar la potencial suplementación de la vitamina D teniendo en cuenta el bajo costo y los mínimos efectos secundarios de esta vitamina para tratamiento de enfermedades tiroideas autoinmunes, o prevención del desarrollo de la patología tiroidea autoinmune en personas susceptibles, como modulador para retrasar la progresión en personas con tiroiditis autoinmune eutiroideas o con hipotiroidismo subclínico hacia un hipotiroidismo manifiesto.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO PRINCIPAL:**

Evaluar la asociación entre niveles séricos de 25 (OH) D y niveles de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos en pacientes con tiroiditis autoinmune en población pediátrica.

### **6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Determinar el estatus de niveles de vitamina D en la población pediátrica.
2. Describir el estadio que presenta el perfil tiroideo según los niveles de vitamina D encontrados

## **7. MÉTODO**

### **7.1 DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio transversal comparativo que se realizó en pacientes de 5 a 17 años de edad a quienes por la clínica presentada se sospechó en enfermedad tiroidea de etiología autoinmune procedentes de la consulta externa de Endocrinología o de clínica de tiroides de del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

### **7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes masculinos o femeninos, entre 5 a 17 años de edad, con anticuerpos anti-peroxidasa (TPO) > 35 IU / mL, niveles de anti-tiroglobulina (anti-Tg)> 40 UI / mL y con perfil tiroideo que evidencia cualquier estadio entre: eutiroidea, hipotiroidismo subclínico, hipotiroideo o hipertiroideo.

### **7.3 CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Durante el estudio, ni los pacientes, ni los controles deben consumir ninguna droga (anticonvulsiva, hormona o anticoagulante), suplementos vitamínicos, calcio o cualquier sustancia similar que pueda interferir con los niveles de vitamina 25 (OH) D.
2. Se excluirán Pacientes con trastornos renales y hepáticos, diabetes mellitus, trastornos metabólicos óseos y paratiroideos o epilepsia tratada con terapia anticonvulsiva y pacientes con otros medicamentos que puede alterar la tiroides o el metabolismo de 25 (OH) D.
3. Ninguno de los pacientes debe haber sido tratado con L-tiroxina (LT4) en el momento en que se tomaron las muestras.

### **7.4 METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio transversal comparativo, en el cual se incluyeron 36 pacientes que por clínica presentada se sospechó tiroiditis autoinmune de los cuales 25 pacientes

cumplieron los criterios de inclusión. El estudio se realizó con pacientes que asisten a la consulta externa de Endocrinología o clínica de tiroides del HIMFG (Ciudad de México, México). Se realizó toma de muestra sanguínea previo consentimiento y asentimiento informado para estudios como parte del protocolo de abordaje del paciente con enfermedad de Hashimoto (perfil tiroideo, anticuerpos antitiroglobulina y anticuepros antiperoxidasa) medidos por quimioluminiscencia con equipo INMULITE 1000 SIEMENS y se realizó determinación sérica de vitamina D medida mediante método de ELISA.

## 8. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### 8.1 VARIABLES DEPENDIENTES

Valores de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina

### 8.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

Niveles de 25 (OH) D

### 8.3 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de la persona.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta su inclusión en el estudio.	Cuantitativa
<b>Sexo</b>	Estado biológico de una persona como masculino o femenino	Masculino o femenino	nominal
<b>Anticuerpos antiperoxidasa</b>	proteínas fabricadas por el sistema inmunitario contra los antígenos microsomales tiroideos y que medidos por quimioluminiscencia se consideran positivos con un valor > 35 IU / MI	Positivos y negativos	nominal

<p><b>Anticuerpos antitiroglobulina</b></p>	<p>proteínas fabricadas por el sistema inmunitario contra tiroglobulina la cual es una proteína que la glándula tiroides produce y utiliza para generar las hormonas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4), que medidos por quimioluminiscencia se consideran positivos con un valor &gt; 40 UI / MI</p>	<p>Positivos y negativos</p>	<p>nominal</p>
<p><b>25-hidroxi-vitamina D</b></p>	<p>También conocido como calcifediol, calcidiol, o 25 hidroxicolecalciferol, es una prohormona que se produce en el hígado por hidroxilación del colecalciferol por la enzima colecalciferol-25-hidroxilasa y que determinados mediante técnica de ELISA se clasifican</p>	<p>Adecuado Insuficiencia deficiencia</p>	<p>nominal</p>

	<p>según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos de 2011 en deficiencia con un valor de 25(OHD) plasmática <math>\leq 20</math> ng/ml;</p> <p>insuficiencia valores, entre 21 y 29 ng/ml y niveles óptimos, aquellos <math>\geq 30</math> ng/ml</p>		
<b>Perfil tiroideo</b>	<p>Prueba que se realiza con el objetivo de conocer el funcionamiento de la glándula tiroides y que según los valores de hormonas tiroideas se clasificara en que evidencia cualquier estadio entre:</p> <p>eutiroideo, hipotiroidismo subclínico, hipotiroideo o hipertiroideo</p>	<p>eutiroideo, hipotiroidismo subclínico, hipotiroideo, hipertiroideo</p>	<p>nominal</p>

## **9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar) para variables continuas con distribución normal, y estadística descriptiva no paramétrica (mediana y rango mínimo – máximo) para la distribución no semejante a la normal. El programa estadístico empleado fue IBM-SPSS 22.0.

## **10. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se ajusta a las normas éticas según la declaración de Helsinki, adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, en Finlandia, junio 1964 y enmendadas por la 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre 2013, de acuerdo con los lineamientos de las normas de buenas prácticas clínicas.

Las tomas de muestras de sangre para la realización de estudios de laboratorio se realizaron previo consentimiento y asentimiento informado, bajo adecuadas normas de higiene, en un lugar adaptado para la toma de muestras y por personal entrenado para venopunción en paciente pediátrico.

Se someterá a evaluación por el comité de Investigación del Hospital Infantil De México Federico Gómez. La información será confidencial, se protegerá la privacidad de los encuestados involucrados en el estudio. Además, se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

## 11. RESULTADOS

Al término del estudio se logró incluir una muestra total de 36 pacientes, de los cuales 25 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente, de los cuales 8 fueron del género masculino y 17 femenino (Gráfico 1).

En cuanto a la edad de los pacientes, se incluyeron pacientes entre los 5 y 17 años, con una edad promedio de 11.6 años, calculada por la media. (Tabla 1)

Se diagnosticaron 14 pacientes con insuficiencia de vitamina D y 14 pacientes deficiencia de vitamina D, dentro de la muestra 8 pacientes presentaron valores normales de vitamina D (Gráfico 2). De manera porcentual los 14 pacientes con deficiencia e insuficiencia representan 38.9% respectivamente y los 8 pacientes con suficiencia de vitamina D representan 22.2%.

Mediante análisis bivariado se analizaron 2 grupos, uno de suficiencia de vitamina D y otro de insuficiencia/deficiencia, sin encontrar significancia estadística en las diferentes variables representadas en medias y desviación estándar y t de student para muestras independientes. (Tabla 2)

Utilizando el análisis estadístico U de Mann-Whitney, no existe significancia estadística ( $p$  0.893) concluyendo que el nivel de anticuerpos no difiere según el estatus de vitamina D que presenta el paciente (Gráfico 3, Tabla 3).

En el gráfico 4 se presentan la relación de ac-TPO y ac-TG con los diferentes estatus de vitamina D, el número de casos y el rango promedio de cada uno, observamos que en el grupo de ac-TPO se analizaron 36 pacientes, 8 en el grupo de suficiencia, 14 en el grupo de insuficiencia y 14 en el grupo de deficiencia, el rango promedio mayor fue para el grupo de insuficiencia y el menor para deficiencia y en el grupo de ac-TG se analizaron un total de 36 pacientes, 8 en el grupo de suficiencia, 14 en el grupo de insuficiencia y 14

en el grupo de deficiencia, donde el rango promedio mayor fue para el grupo de insuficiencia y el menor para deficiencia.

El análisis estadístico mediante la prueba de Krukal- Wallis, el valor estadístico para 2 grados de libertad fue en el grupo de ac-TPO de 0.433 y en el grupo de ac-TG de 0.229. No se observaron diferencias en el nivel de ac TPO respecto al estatus de la vitamina D ( $X^2 = 0.433$ ,  $p \geq 0.05$ ). ni con respecto al nivel de ac-TG y estatus de la vitamina D ( $X^2 = 0.229$ ,  $p \geq 0.05$ ) (Tabla 4)

## 12. DISCUSIÓN

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud frecuente en México de acuerdo a ENSANUT 2006. Diversos estudios, han demostrado la relación entre la deficiencia vitamínica y tiroiditis autoinmune, la mayoría de estos estudios han sido en población adulta, sin embargo, debido al aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes tiroideas en la edad pediátrica es de suma importancia iniciar estudios que respalden esta teoría.

En nuestro estudio no se encontró relación significativamente estadística que apoye que la que la deficiencia sérica de 25(OH)D se relacione con el aumento en el valor de anticuepros antitiroideos antiTPO y antiTG.

Aunque estadísticamente insignificante, esta discordancia puede deberse al tamaño de la muestra.

### **13. CONCLUSIONES**

En conclusión, no se pudo establecer una asociación entre estos niveles de vitamina D y los niveles de anticuerpos antiTPO y antiTG.

La diferencia de los resultados de este estudio con los publicados en la población adulta en los cuales se evidencia una relación inversa entre los niveles de vitamina D y los valores de anticuerpos antitiroideos podría deberse a un tamaño insuficiente de la muestra en nuestro estudio, incapaz de detectar diferencia entre los grupos y conduciendo a conclusiones erróneas.

Considerando estudios recientes que demuestran el papel importante que juega la vitamina D como regulador del sistema inmunológico es de suma importancia continuar con estudios analíticos con mayor población para determinar la relación entre la severidad de la deficiencia de vitamina D y la autoinmunidad tiroidea.

## 14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El número de la muestra debe ampliarse para poder establecer asociaciones más certeras.

El tiempo de seguimiento, al ser un estudio de corte transversal, la ausencia de elevación de anticuerpos antitiroideos en este momento, no descarta el riesgo de poder presentarlo posteriormente.

### 15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	agosto	septiembre	octubre	Noviembre- diciembre	Enero- febrero	Marzo- abril
Identificación del problema, priorización y justificación	■					
Consulta de bibliografía	■	■				
Gestión de recursos		■				
Definición de objetivos		■				
Determinación de variables		■	■			
Elaboración de metodología			■			
Elaboración de marco teórico			■	■		
Recolección de datos			■	■	■	■



## 16. TABLAS Y GRÁFICOS

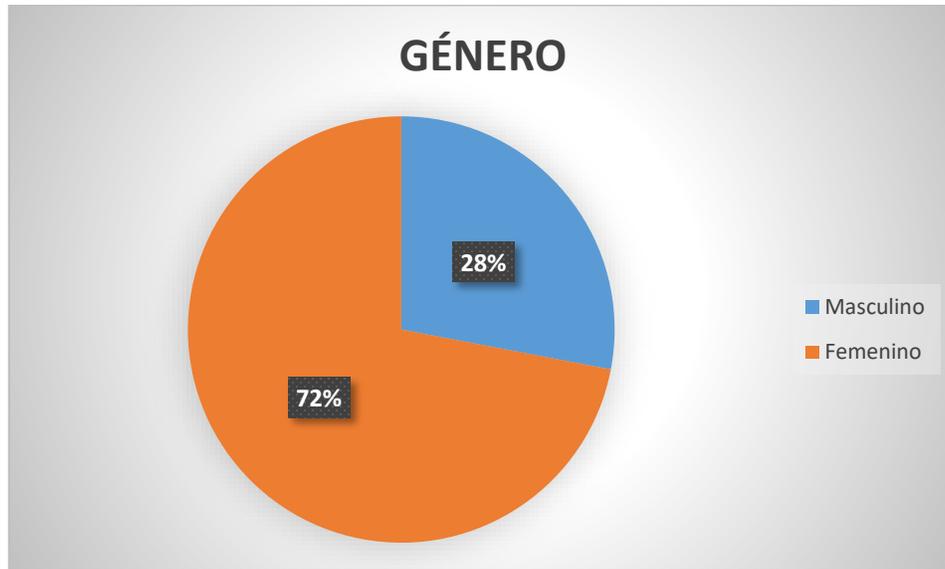
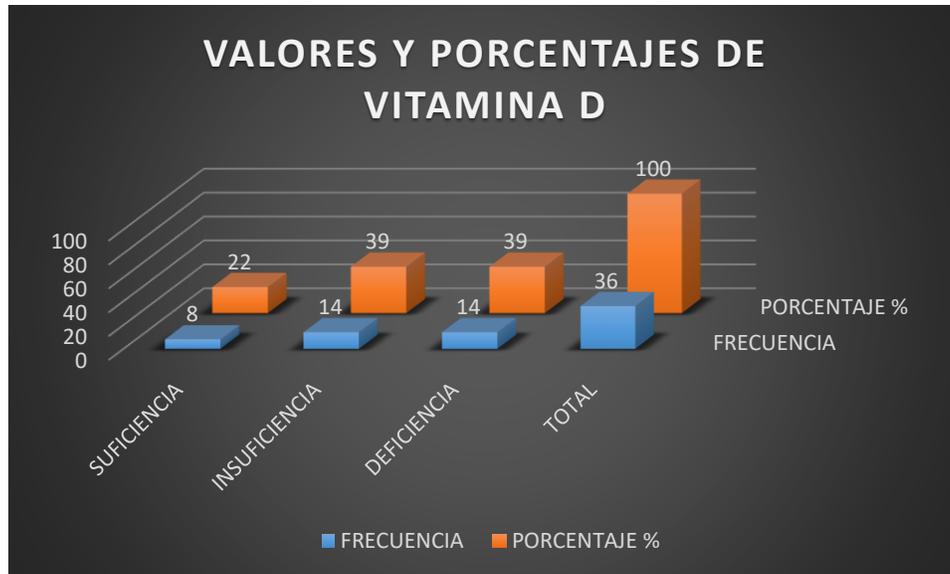


Gráfico 1. Relación porcentual de género

	Edad (años)	ac_TPO_UI ml	ac_TG_UI ml	VITAMINA D	TSH_mui ml
<b>Media</b>	11.61				
<b>Median</b>		142.96	55.40	21.250	45.200
<b>Std. Deviation</b>	3.966				
<b>Minimum</b>		10	10	10.6	.001
<b>Maximum</b>		978	252	81.5	28.90

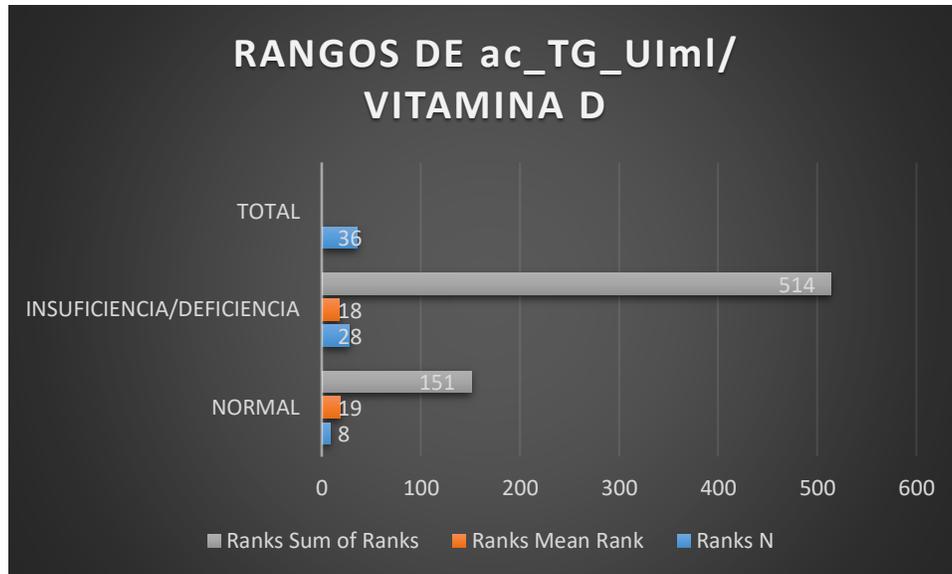
Tabla 1. Edad, valores de anticuerpos, vitamina D y TSH



**Gráfico 2.** Relación de niveles séricos de 25 hidroxí vitamina D

ANÁLISIS BIVARIADO			
	Grupo de suficiencia	Grupo insuficiencia/deficiencia	<i>p</i>
Sexo	0.13 +/- 0.35	0.32 +/- 0.47	0.287
Edad (años)	10 +/- 3.5	12.07 +/- 4.0	0.48
Ac TPO	120.6 +/- 258	149.34 +/- 269	0.56
Ac Tg	63.0 +/- 88	53.2 +/- 65	0.279
TSH	3.03 +/- 3.04	5.5 +/- 5.7	0.456
T4l	1.31 +/- 0.45	1.29 +/- 0.64	0.970
T4t	8.92 +/- 3.81	8.8 +/- 3.8	0.753
T3t	147.9 +/- 45	135.9 +/- 39.5	0.698

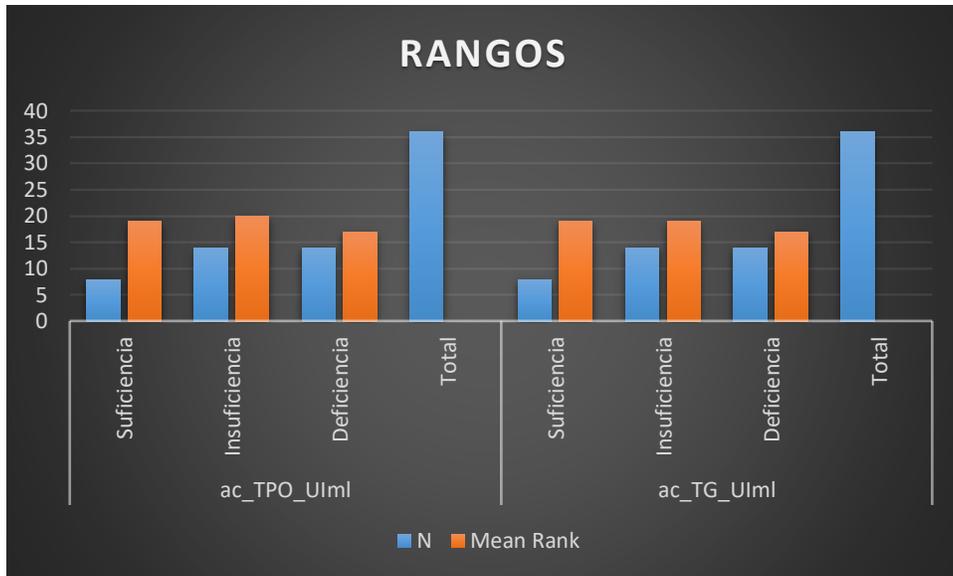
**Tabla 2.** Análisis bivariado



**Grafica 3.** prueba U de Mann-Whitney

ac_TG_Ulml	
<b>U de Mann-Whitney</b>	108.500
<b>Wilcoxon W</b>	514.500
<b>Z</b>	-.134
<b>Asymp. Sig. (2-tailed)</b>	.893
<b>Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]</b>	.896 <sup>b</sup>

**Tabla 3.** prueba U de Mann-Whitney



**Grafico 4.** relación de anticuerpos y niveles de vitamina D

Test Statistics		
	ac_TPO_Ulml	ac_TG_Ulml
<b>Chi-Square</b>	.433	.229
<b>df</b>	2	2
<b>Asymp. Sig.</b>	.805	.892

**Tabla 4.** prueba Kruskal- Wallis

## 17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antico, A., Tampoia, M., Tozzoli, R. & Bizzaro, N. Autoimmunity Reviews Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases ? A systematic review of the literature. *Autoimmun. Rev.* **12**, 127–136 (2012).
2. López-gonzález, D. & Méndez-sánchez, L. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica . Una oportunidad de prevención. **72**, (2015).
3. Anaraki, P. V. *et al.* Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto ' s thyroiditis : A double - blind randomized placebo - controlled clinical trial. (2017). doi:10.4103/jrms.JRMS
4. Ozer, S., Yilmaz, R. & Bilge, S. Hypovitaminosis D in Children with Hashimoto's Thyroiditis. 611–616 (2016).
5. Kim, D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. **25**, 1–19 (2017).
6. Flores, M. & Lozada, A. Concentraciones séricas de vitamina D en niños , adolescentes y adultos mexicanos . Resultados de la ENSANUT 2006.
7. Gallego-gonzález, D., Mejía-mesa, S. & Martínez-sánchez, L. M. Hipovitaminosis D : una visión desde la clínica y la biología molecular. **30**, 45–56
8. Vásquez-awad, D. *et al.* Guías y consensos Vitamina D . Consenso colombiano de expertos. **39**, 140–157 (2017).
9. Mazokopakis, E. E. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. 37–40 (2014).

10. Lontiris, M. & Klinikum, V. H. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that ne... (2017). doi:10.1967/s002449910507
11. Prevalence of Hashimoto ' s Thyroiditis and Its Association with Vitamin D Deficiency in West Prevalence of Hashimoto ' s Thyroiditis and Its Association with Vitamin D Deficiency in West. (2016). doi:10.9734/BJMMR/2016/21714
12. Review, E. Thyroid Disorders in Children and Adolescents A Review. **19104**, 1008–1019 (2017).
13. Crisafulli, G. *et al.* Thyroid function test evolution in children with Hashimoto ' s thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. 22–27 (2018).
14. Kim, D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto ' s thyroiditis.
15. Kivity, S., Shapira, Y., Barak, V. & Danko, K. Thyroid disease and vitamin D deficiency. (2010). doi:10.1038/cmi.2010.73
16. Bergoglio. Liliانا M. & Mestman., J. H. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea \*. *Acta Bioquím Clín Latinoam* **41**, 267–294 (2007).
17. Article, O. Vitamin D and primary hypothyroidism : Is there an association ? 1–4 (2018). doi:10.4103/trp.trp
18. Muscogiuri, G. *et al.* Vitamin D and thyroid disease : to D or not to D ? 1–6 (2014). doi:10.1038/ejcn.2014.265

19. Pillai, R. T. VITAMIN D DEFICIENCY - A RISK FACTOR FOR AUTO IMMUNE THYROIDITIS. 8–11
20. Evliyaoğlu, O. *et al.* Children and Adolescents : a Critical Vitamin D Level for This Association ? **7**, 128–133 (2015).
21. Unal, A. D. *et al.* Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. **39**, 493–497 (2014).
22. Mourtzikou, A. *et al.* VITAMIN D LEVELS AND AUTOIMMUNE DISEASES : A CROSS-SECTIONAL STUDY. 17–23 (2017).
23. Article, O. Vitamin D levels in children with Hashimoto ' s thyroiditis : Before and after L - thyroxine therapy. (2018). doi:10.4103/trp.trp
24. Wang, X., Cheng, W., Ma, Y. & Zhu, J. Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI , Apal , BsmI polymorphism is associated with Hashimoto ' s thyroiditis : a meta-analysis. 1–11 (2017). doi:10.1038/srep41540
25. Sindi, H. A., Yousef, F. M. & Abdulhafidaljahdali, B. Vitamin D Status and Autoimmune Disease ( Hashimoto ' s Thyroiditis ) in Saudi Arabian Women. **8**, 21–26 (2018).
26. Ross, A. C. *et al.* The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine : What Clinicians Need to Know. **96**, 53–58 (2014).
27. Wells, S. A. *et al.* Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. **25**, 567–610 (2015).

28. Services, H. *et al.* Number 119 Screening for Vitamin D Deficiency : Systematic Review for the U . S . Preventive Services Task Force Recommendation. (2007).
29. Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L. & Valle, H. B. Del. *Calcium Vitamin D*.
30. Wagner, C. L., Greer, F. R., Nutrition, C. & Care, P. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants , Children , and. doi:10.1542/peds.2008-1862
31. Randev, S. Vitamin D Supplementation in Childhood – A Review of Guidelines. **85**, 194–201 (2018).
32. Holick, M. F. *et al.* Evaluation , Treatment , and Prevention of Vitamin D Deficiency : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **25**, 1911–1930 (2011).