



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

**"Niveles séricos de vitamina D y su asociación
con autoinmunidad en pacientes con enfermedad
tiroidea"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DR. ALEX ALFONSO HERNÁNDEZ RIOS

ASESOR

DRA. DENNIS LIZETH SANTOYO GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2024





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dr. Andrés Muñoz Solís

Títular del curso universitario de
Endocrinología



Dra. Dennis Lizeth Santoyo Gómez

Asesor de tesis



Dr. Alex Alfonso Hernández Ríos

Médico residente de la especialidad de
Endocrinología

No. Protocolo: R-2023-3501-106

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
IV.	RESULTADOS.....	18
V.	DISCUSIÓN.....	23
VI.	CONCLUSIÓN.....	27
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	28
VIII.	ANEXOS.....	31

I. RESUMEN

Título: “Niveles séricos de vitamina D y su asociación con autoinmunidad en pacientes con enfermedad tiroidea”

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, comparativo analítico, transversal y prospectivo en pacientes que fueron atendidos en el CMN La Raza por presentar hipotiroidismo o hipertiroidismo. Se les solicitó niveles de hormonas tiroideas, vitamina D, anticuerpos anti TSH a los pacientes con hipertiroidismo y anticuerpos anti TPO a los pacientes con hipotiroidismo. Con base en esta información se realizó el análisis estadístico descriptivo para determinar la relación entre enfermedades tiroideas autoinmunes y vitamina D.

Resultados: Se evaluaron un total de 92 pacientes, con hipertiroidismo se identificaron 34.8% de los casos y con hipotiroidismo el 65.2%, los pacientes con hipertiroidismo obtuvieron valores promedio más bajos para los niveles de Vit D 17.9 ng/dl comparados con valores de 19.6 ng/dl para el grupo hipotiroidismo ($p < 0.007$), los casos con hipertiroidismo presentaron un porcentaje de deficiencia severa mayor 3.1% comparado con 1.7% en los casos de hipotiroidismo, los casos con hipertiroidismo presentaron solo 3.1% de pacientes con valores normales, comparado el 8,3% de los pacientes con hipotiroidismo con valores normales de vitamina D.

Conclusión: En el presente estudio se confirma una asociación significativa entre el déficit de vitamina D y el distiroidismo en más del 90% de los casos, con estos datos se podrían implementar intervenciones para corregir los niveles deficientes de vitamina D en la población en riesgo

Palabras clave DeCS: Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Vitamina D, Autoinmunidad

ABSTRACT

Title: "Serum Levels of Vitamin D and Its Association with Autoimmunity in Patients with Thyroid Disease"

Materials and Methods: An observational, comparative, analytical, cross-sectional, and prospective study was conducted on patients treated at the CMN La Raza who presented with hypothyroidism or hyperthyroidism. Thyroid hormone levels, vitamin D, anti-TSH antibodies for hyperthyroidism patients, and anti-TPO antibodies for hypothyroidism patients were requested. Based on this information, descriptive statistical analysis was performed to determine the relationship between autoimmune thyroid diseases and vitamin D.

Results: A total of 92 patients were evaluated, with 34.8% identified with hyperthyroidism and 65.2% with hypothyroidism. Patients with hyperthyroidism had lower average values for Vitamin D levels (17.9 ng/dl) compared to values of 19.6 ng/dl for the hypothyroidism group (p 0.007). Cases with hyperthyroidism showed a higher percentage of severe deficiency (3.1%) compared to 1.7% in hypothyroidism cases. Hyperthyroidism cases had only 3.1% of patients with normal values, compared to 8.3% of hypothyroidism patients with normal vitamin D levels.

Conclusion: This study confirms a significant association between vitamin D deficiency and thyroid dysfunction in more than 90% of cases. With this data, interventions could be implemented to correct deficient vitamin D levels in the at-risk population.

Key words MeSH: Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Vitamin D, Autoimmunity.

II. INTRODUCCIÓN

Vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble producida por el cuerpo cuando la piel es expuesta a la luz solar y también se puede obtener a través de la dieta. Hay dos formas de vitamina D, vitamina D3 (colecalfiferol) y vitamina D2 (ergocalciferol), que se transportan al hígado y se convierten en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), la principal forma circulante y almacenada de vitamina D. Los niveles séricos de 25(OH)D se consideran el mejor marcador para medir el estado de vitamina D de todo el cuerpo. A concentraciones fisiológicas, la 25(OH)D es biológicamente inactiva y debe convertirse en la forma biológicamente activa 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D o calcitriol) por la 1 α -hidroxilasa en los riñones. (1,2) La forma activa 1,25(OH)₂D se une al receptor nuclear de vitamina D (VDR), que actúa sobre el elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE) de los genes diana para ejercer sus efectos. Directa e indirectamente, 1,25(OH)₂D controla la expresión de más de 200 genes, incluidos los genes responsables de la regulación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y angiogénesis. (3,4) Entre otros, el cerebro, la próstata, la mama y los tejidos del colon, así como las células inmunes, expresan VDR y responden a 1,25(OH)₂D. Recientemente, varios estudios genéticos han demostrado que la susceptibilidad de un individuo a los trastornos autoinmunes y cánceres está asociada con polimorfismos en numerosas proteínas y enzimas asociadas con la función de la vitamina D. (3,5)

Según el instituto nacional de salud pública de acuerdo con los resultados de la ENSANUT 2006 el 9.8% de los adultos presentan deficiencia de vitamina D y el 20% insuficiencia (6), los cuales establecen un valor de <20 nmol/L (<8 ng/mL) para definir deficiencia severa de vitamina D, entre 20 y <50 nmol/L (8 <20 ng/mL) para definir deficiencia moderada, de 50 a <75 nmol/L (20 a <30 ng/mL) para insuficiencia y de 75 o más nmol/L (>30 ng/mL) para definir suficiencia de vitamina D, este último punto de corte se establece con base en el valor sérico necesario para inhibir a la hormona paratiroidea en humanos, de modo que tiene un significado fisiológico muy claro en términos de salud ósea. (7)

¿Cómo regula la Vitamina D el sistema inmunitario?

La vitamina D desempeña una función fundamental en la regulación del sistema inmune. En concreto, mejora la respuesta inmune innata y tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema inmunitario adaptativo. Las células inmunitarias, incluidas las células T, las células B y las

células presentadoras de antígeno (APC), como las células dendríticas y los macrófagos, expresan los receptores de la vitamina D y la enzima 1 α -hidroxilasa. En el caso de las APC, la forma activa de la vitamina D, 1,25(OH) $_2$ D, disminuye la presentación del antígeno y la activación de las células T. Además, modula la expresión de citoquinas derivadas de las APC inhibiendo la producción de interleucina (IL)-12 e IL-23, y mejorando la liberación de IL-10. Por tanto, la vitamina D cambia indirectamente la polarización de las células T de un fenotipo Th1 y Th17 a un fenotipo Th2, y conduce directamente a un cambio de un estado inmune proinflamatorio a uno más de tolerancia inmunológica, que incluye diversos efectos sobre los subtipos de células T. La vitamina D también favorece el desarrollo de células T reguladoras a través de la modulación de las APC y dirigiéndose directamente a las células T, bloqueando así el desarrollo de Th1. Además, la vitamina D inhibe la proliferación y diferenciación de células B en células plasmáticas, la secreción de inmunoglobulina, la generación de células B de memoria y también induce la apoptosis de células B. Todo ello parece ser beneficioso para una serie de enfermedades autoinmunitarias tiroideas como el hipotiroidismo y la enfermedad de graves. (1,5,8)

Enfermedades tiroideas

Entre las enfermedades tiroideas más comunes se encuentran el hipotiroidismo condición en la cual la glándula tiroides no produce suficientes hormonas tiroideas, en países con adecuado aporte de yodo, la principal causa de hipotiroidismo es la tiroiditis linfocítica crónica también conocida como tiroiditis de Hashimoto, su prevalencia en México es del 1,2 % en personas adultas y 5,6 % tiene hipotiroidismo subclínico. (9) Este porcentaje es mayor en ciertos grupos poblacionales, como, por ejemplo: 7,2 % de las personas mayores de 60 años tiene hipotiroidismo manifiesto y 15,4 % tiene hipotiroidismo subclínico (10); el hipertiroidismo es una condición en la cual la glándula tiroides produce un exceso de hormonas tiroideas, la principal causa en países con suficiencia de yodo es la enfermedad de graves, tiene una prevalencia en Estados Unidos de América del 1,2% (11) en México 0,6 % de las personas mayores de 60 años tiene hipertiroidismo manifiesto y 0,5 % tiene hipertiroidismo subclínico (12), los nódulos tiroideos son crecimientos anormales en la glándula tiroides, la mayoría son lesiones benignas, y su incidencia aumenta con la edad. La prevalencia de nódulos tiroideos depende de la población estudiada, y del método de detección, numerosos estudios muestran: que existen nódulos palpables en 2 a 6% de la población, evidenciados por ultrasonido en el 19 a 35% (13), y hallazgos de autopsia en el 49 a 57% de la población

(14), Un estudio mexicano realizado en mujeres mayores de 18 años voluntarias, mostró por ultrasonido nódulo tiroideo único o múltiples en 24.5% (15)

Relación entre enfermedades tiroideas y vitamina D

Varios estudios clínicos han reportado un bajo nivel de vitamina D en enfermedades tiroideas autoinmunes, lo que indica una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la autoinmunidad tiroidea. (16)

Kivity y colaboradores informaron que en un estudio con 50 pacientes con trastornos autoinmunitarios de la tiroides (AITD), la prevalencia de deficiencia de vitamina D (nivel de 25(OH)D < 25 nmol/L) fue significativamente mayor en comparación con 98 individuos sanos (72% vs. 30,6%; $p < 0,001$). Además, en un subgrupo de 28 pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario (HTA) y 42 pacientes sin AITD, la deficiencia de vitamina D fue significativamente más común en el grupo con HTA (79% vs. 52%; $p < 0,05$). Los investigadores también encontraron una correlación entre la deficiencia de vitamina D y la presencia de anticuerpos antitiroideos ($p = 0,01$), lo que sugiere que la vitamina D puede estar involucrada en la patogénesis de los trastornos autoinmunitarios de la tiroides.(2) Tamer y colaboradores realizaron un estudio en el que se comparó la prevalencia de insuficiencia de vitamina D (cuando los niveles de 25(OH)D son menores de 75 nmol/L) en 161 personas con hipotiroidismo autoinmunitario (HTA) y 162 individuos sanos. Los resultados indicaron que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en las personas con HTA fue significativamente mayor que en los controles sanos (92% vs. 63%; $p < 0,0001$). Además, se observó que, en los casos de HTA, la prevalencia de insuficiencia de vitamina D tendía a ser mayor en pacientes con hipotiroidismo manifiesto (94% de 50 casos) o hipotiroidismo subclínico (98% de 45 casos) que en aquellos con eutiroidismo (86% de 66 casos), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. (17) Bozkurt y colaboradores informaron que los pacientes con tiroiditis de hashimoto, tanto tratados con levotiroxina (180) como no tratados (180), presentaron niveles séricos significativamente más bajos de 25(OH)D que los 180 controles. Además, se encontró una correlación entre la gravedad de la deficiencia de vitamina D con la progresión a hipotiroidismo, el volumen de la tiroides y los niveles de anticuerpos anti TPO, lo que sugiere un posible papel de la vitamina D en el desarrollo de la tiroiditis de Hashimoto y/o su progresión hacia el hipotiroidismo. (18) Según Mansournia y colaboradores al comparar 41 pacientes con hipotiroidismo secundario a tiroiditis de hashimoto con 45 individuos sanos y eutiroides, se encontró una relación

significativa inversa entre los niveles de vitamina D (25(OH)D) y los individuos con hipotiroidismo (OR 0,81, IC 95%: 0,68-0,96; $p = 0,018$), lo que significa que cada aumento de 12,5 nmol/L en los niveles de vitamina D resultó en una disminución del 19% en la probabilidad de padecer hipotiroidismo (19) Shin y colaboradores informaron que en un estudio de 111 pacientes con anticuerpos antitiroideos elevados, los niveles séricos de 25(OH)D fueron significativamente más bajos que en 193 pacientes sin elevación ($p < 0,001$). Después de ajustar por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC), se encontró una correlación negativa significativa ($r = -0,252$; $p < 0,001$) entre 25(OH)D y los niveles de anticuerpos anti-TPO en un grupo de individuos con enfermedad tiroidea autoinmune. Esto sugiere que la vitamina D puede tener un papel importante en la patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune y puede estar relacionada con la actividad de los anticuerpos anti TPO. (20) Un metaanálisis que incluyó 20 estudios de casos y controles reveló que los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune presentan niveles más bajos de 25(OH)D y tienen mayor probabilidad de sufrir deficiencia de vitamina D en comparación con los controles. Los análisis de subgrupos indicaron que los pacientes con enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto también tienen niveles más bajos de 25(OH)D y presentan mayor probabilidad de ser deficientes en vitamina D. Los estudios incluidos en este metaanálisis consideraron que el criterio para la deficiencia de vitamina D era un nivel de 25(OH)D menor a 25-50 nmol/L. (21)

Suplementación con vitamina D e hipotiroidismo

El estudio de Mazokopakis y colaboradores encontraron una correlación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y los niveles de anti-TPO en pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario, los niveles de anti-TPO eran más altos en pacientes con deficiencia de vitamina D en comparación con aquellos sin deficiencia de vitamina D. Tras la suplementación oral de vitamina D3 durante 4 meses, hubo una disminución significativa del 20.3% en los niveles séricos de anti-TPO en pacientes con deficiencia de vitamina D. (22) En otro estudio, Chaudhary y colaboradores analizaron pacientes recién diagnosticados con enfermedad tiroidea autoinmunitaria y encontraron que los niveles de anti-TPO eran más altos en aquellos con niveles más bajos de 25(OH)D. Después de la suplementación con vitamina D3 a 60,000 UI por semana durante 8 semanas, se observó una caída significativa en los niveles de anti-TPO y un mayor número de pacientes respondieron a la suplementación con vitamina D.(23) Además, el estudio de Simsek y colaboradores

demonstraron que la administración de vitamina D a 1000 UI / día durante 1 mes disminuyó significativamente los niveles de anti-TPO y anti-Tg en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria con niveles bajos de 25(OH)D. (24)

Enfermedad de Graves y vitamina D.

En un estudio de Yasuda y colaboradores, se encontró que los niveles séricos de 25(OH)D en pacientes femeninas recién diagnosticadas con enfermedad de Graves eran más bajos y la prevalencia de deficiencia de vitamina D era mayor en comparación con los controles. También se encontró una asociación significativa entre los niveles de 25(OH)D₃ en suero y el volumen tiroideo. (25) Otro estudio de Zhang y colaboradores, reveló que los niveles séricos de vitamina D en pacientes con enfermedad de Graves con anticuerpos anti-TSHR positivos eran más bajos y estaban inversamente correlacionados con los niveles de anticuerpos anti-TSHR. (26) Además, se menciona un metaanálisis que muestra una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con enfermedad de Graves en comparación con los controles. (27) Otro estudio del mismo grupo de Yasuda et al., encontró que los niveles séricos de vitamina D eran más bajos en pacientes femeninas sin remisión de enfermedad de Graves en comparación con pacientes que habían logrado la remisión de la enfermedad y controles. En conjunto, estos estudios sugieren una posible relación entre la enfermedad de Graves y la deficiencia de vitamina D.(28)

Nódulo tiroideo y vitamina D

Danilovic et al., evaluaron 433 pacientes sometidos a tiroidectomía por nódulos tiroideos y no observaron diferencias significativas en los niveles preoperatorios de 25(OH)D o en la distribución del cuartil entre casos benignos y malignos. La disminución de los niveles de 25 (OH) D no se asoció abiertamente con un peor pronóstico entre 187 pacientes con cáncer papilar de tiroides. (29) El autor también investigó a 410 pacientes que se sometieron a aspiración con aguja fina guiada por ecografía para nódulos tiroideos y encontró que los niveles séricos de 25 (OH) D y la prevalencia de insuficiencia de vitamina D (nivel de 25 (OH) D < 75 nmol / L) no diferían significativamente entre los nódulos tiroideos benignos y malignos. Además, la insuficiencia de vitamina D no se asoció con la etapa de la enfermedad ni con ningún otro factor pronóstico entre 44 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.(30)

Limitaciones de la vitamina D

Aunque hay estudios que sugieren una posible relación entre los bajos niveles de vitamina D

y la enfermedad tiroidea autoinmune y el cáncer de tiroides, estas relaciones no establecen una causa y efecto. Los niveles bajos de vitamina D pueden no ser la causa de la enfermedad, sino más bien una consecuencia de esta. Estos bajos niveles pueden explicarse por factores como la falta de ingesta, la mala absorción, la falta de exposición al sol o la reducción de la actividad al aire libre. Además, tener un buen estado de vitamina D puede ser un indicador de buena salud en general, ya que un estilo de vida saludable que incluya una alimentación equilibrada y ejercicio puede contribuir a tener niveles más altos de vitamina D y a reducir el riesgo de enfermedades crónicas como el cáncer. Por lo tanto, es difícil determinar si los efectos de los niveles de vitamina D son independientes de otros factores que contribuyen a una buena salud. Además, la vitamina D se ingiere con otros nutrientes que pueden tener efectos independientes o sinérgicos. Por último, los estudios observacionales que miden los niveles séricos de vitamina D solo una vez pueden no ser del todo precisos o representativos. (16)

III. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

- Observacional, comparativo analítico, transversal y prospectivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO

- Pacientes adultos mayores de 18 años y ambos géneros que sean atendidos en el CMN La Raza por presentar hipotiroidismo e hipertiroidismo.

PERIODO DEL ESTUDIO

- Julio-Agosto de 2023

POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes mayores de 18 años que acudan a consulta externa

El tipo de muestreo del presente protocolo fue aleatorizado.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la siguiente formula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2}$$

dónde:

Z= Parámetro estadístico que depende del nivel de confianza (NC); en este caso 1.96 (nivel de confianza 95%)

e = Error de estimación máximo aceptado en este caso 0.10%

p= Probabilidad de que ocurra el evento estudiado en este caso 0.72% (basado en el estudio de Kivity y colaboradores (2) dónde el 72% de los pacientes con enfermedad tiroidea tuvieron deficiencia de vitamina D respecto a la población sana)

q= (1-p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado en este caso 0.30% (basado en el estudio de Kivity y colaboradores (2))

n= tamaño de muestra buscado en este caso 82.9, se agrega 10% de pérdidas, lo que resulta en **92 pacientes**.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Graves o hipotiroidismo.
- Pacientes que acuden a la consulta externa del Hospital La Raza para el seguimiento y manejo de su enfermedad tiroidea.
- Pacientes que hayan aceptado someterse a la toma de muestras de sangre para medición de niveles séricos de vitamina D y los anticuerpos específicos (anticuerpos anti receptor de TSH y anticuerpos anti peroxidasa).
- Pacientes que brinden su consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con insuficiencia renal crónica o enfermedad renal terminal.
- Pacientes con enfermedades hepáticas o gastrointestinales que afecten la absorción de nutrientes.
- Pacientes que tomen suplementos de vitamina D, calcio o fármacos que afecten el metabolismo óseo en las últimas 4 semanas.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades óseas metabólicas, como osteoporosis, osteomalacia o enfermedad de Paget.
- Pacientes con antecedentes de tratamiento con radioterapia en la región cervical o mediastínica.
- Pacientes con antecedentes de cáncer tiroideo o de cualquier otro tipo.
- Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes con uso de esteroides exógenos.

Criterios de eliminación

- Muerte del paciente
- Retiro del consentimiento informado

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de normalidad a cada una de las variables cuantitativas para comprobar

si la muestra sigue una distribución normal a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se utilizó la prueba de chi cuadrada para variables cualitativas. Las variables cuantitativas con distribución normal o paramétrica se expresaron en medias \pm desviaciones estándar (DE), aquellas con una distribución no paramétrica se expresaron en medianas y rango intercuartilar. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas o número de observaciones (n) y frecuencias relativas o porcentajes (%), adicional se utilizó la prueba de correlación de Pearson o de Spearman según corresponda. Se utilizará el Paquete Estadístico IBM® SPSS® STATISTICS

IV RESULTADOS

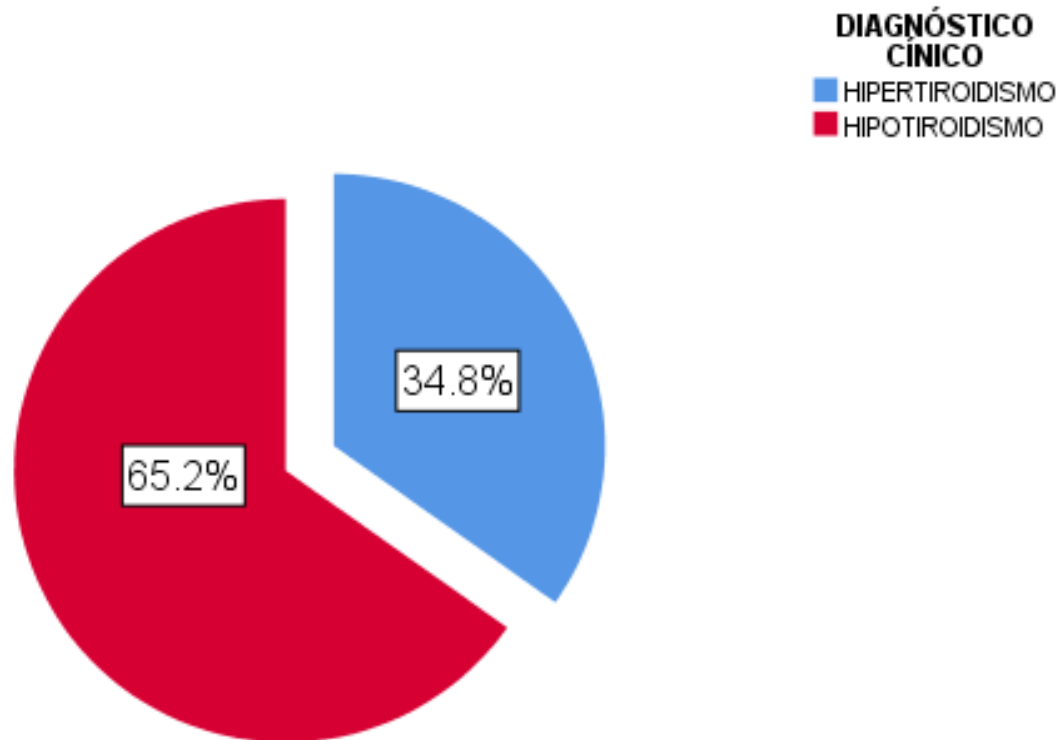
Se evaluaron un total de 92 pacientes adultos mayores de 18 años y ambos géneros que fueron atendidos en el CMN La Raza por presentar enfermedad tiroidea, con hipertiroidismo se identificaron 34.8% de los casos y con hipotiroidismo el 65.2% de los pacientes. Se describen las características de la población en estos 2 grupos

Tabla 1. Pacientes atendidos por presentar enfermedad tiroidea

		Recuento	% de N columnas
DIAGNÓSTICO CÍNICO	HIPERTIROIDISMO	32	34.8%
	HIPOTIROIDISMO	60	65.2%

Fuente. Base de datos CMN La Raza

Gráfico 1. Pacientes atendidos por presentar enfermedad tiroidea



Los datos demográficos de los pacientes no presentaron valores de significancia estadística. En la comparación de los grupos la edad fue similar, a la par del género.

Tabla 2. Datos demográficos de los pacientes atendidos por presentar enfermedad tiroidea

	DIAGNÓSTICO CÍNICO					
	HIPERTIROIDISMO		HIPOTIROIDISMO		p	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar		
EDAD	50	15	53	15	0.517	
SEXO	FEMENINO	28	87.5%	51	85.0%	0.743
	MASCULINO	4	12.5%	9	15.0%	

Fuente. Base de datos CMN La Raza. Análisis variables categóricas Chi 2, variables numéricas T de student para media

En relación a los valores de laboratorio, el tiempo de diagnóstico se identificó de mayor evolución en los casos con hipertiroidismo, el valor de la mediana del grupo fue de 21 meses comparado con 12 meses de diagnóstico de los casos con hipotiroidismo.

Evidentemente y como era de esperar, los valores de TSH en el grupo hipertiroidismo presento valores en 1.1 UI/ml comparado con 3.5 UI/ml de los casos con hipotiroidismo. Los valores para T3 y T4 fueron aproximados en ambos grupos.

Así mismo, en el grupo de hipertiroidismo se identificaron valores de 1.3 UI/ml de anticuerpos antiTSH y valores elevados antiTPO en 71.5 UI/ml. Cabe mencionar que los valores son solo descriptivos de nuestra población, ya que no se identificaron valores de significancia estadística ($p \geq 0.005$).

Tabla 3. Datos del seguimiento y lab de los pacientes atendidos por presentar enfermedad tiroidea

	DIAGNÓSTICO CLÍNICO						p
	HIPERTIROIDISMO			HIPOTIROIDISMO			
	Media na	Percentil 25	Percentil 75	Media na	Percentil 25	Percentil 75	
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO	21.0	12.0	48.0	12.0	4.0	48.0	0.377
TSH	1.1	0.1	4.8	3.5	1.3	5.8	0.494
T4L	1.0	0.9	1.1	0.9	0.9	1.1	0.101
T3T	104.5	87.4	132.0	98.8	86.4	117.5	0.110
ANTICUERPOS ANTI TSH. UI/ml	1.3	0.9	3.1	.	.	.	-
ANTICUERPOS ANTI TPO UI/ml	71.5	71.5	71.5	4.2	0.9	118.8	0.254

Fuente. Base de datos CMN La Raza. Análisis variables numéricas U de Mann Whitney para mediana

Finalmente, se identificó en la comparación de grupos que los pacientes con hipertiroidismo observaron valores promedio más bajos para los niveles de Vit D 17.9 ng/dl comparados con valores de 19.6 ng/dl para el grupo hipotiroidismo ($p 0.007$). En los valores categorizados de vitamina D, los casos con hipertiroidismo presentaron un porcentaje de deficiencia severa mayor 3.1% comparado con 1.7% de casos con deficiencia severa en los casos de hipotiroidismo, así también, los casos con hipertiroidismo presentaron solo 3.1% de pacientes con valores normales, comparado con los de hipotiroidismo que identificaron 8,3% de casos con valores normales de vitamina D.

Tabla 4. Parametros de vit D de los pacientes atendidos por presentar enfermedad tiroidea

		DIAGNÓSTICO CLÍNICO				Total Media
		HIPERTIROIDISMO		HIPOTIROIDISMO		
VITAMINA D NG/DL		Media / Frecuencia	De / %	Media / Frecuencia	De / %	
VITAMINA D NG/DL		17.9	5.2	19.6	9.5	0.007
Categorías Vit D	Deficiencia severa	1	3.1%	1	1.7%	
	Deficiencia moderada	20	62.5%	35	58.3%	
	Insuficiencia	10	31.3%	19	31.7%	0.001
	Normal	1	3.1%	5	8.3%	

Fuente. Base de datos CMN La Raza. Análisis variables categóricas Chi 2, variables numéricas T de student para media

Gráfico 2. Distribucion de los valores de Vit D segun el diagnostico clinico de distiroidismo

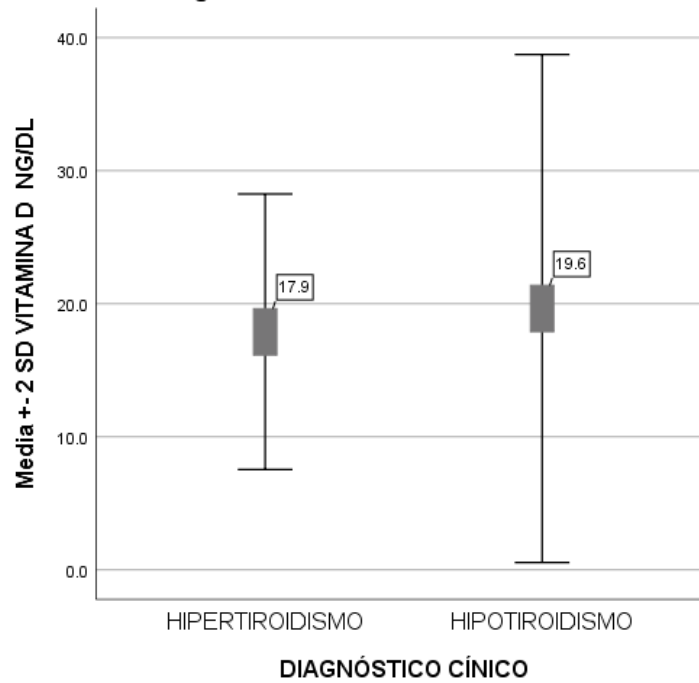
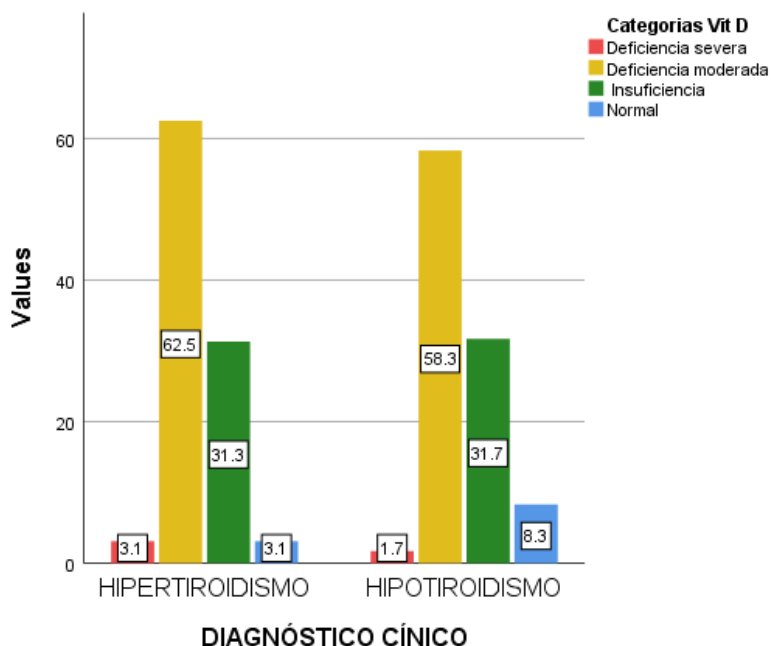


Gráfico 3. Parametros de vit D categorizados en los pacientes atendidos por presentar enfermedad tiroidea



DISCUSIÓN

Como bien se ha identificado, los valores de alteración en los valores de vit D fue elevado en los casos con distiroidismo, para el grupo hipotiroidismo se observó un 91.7% de valores alterados, y en el caso de enfermedad hipertiroidea el 96.69% de casos presento alteraciones, de manera similar entre ambos grupos la insuficiencia se presento en el 60% de casos en aproximado, lo que comparado con la poblacion sin distiroidea genera una brecha importante, la estadística referida por el instituto nacional de salud pública de acuerdo con los resultados de la ENSANUT 2006 refiere que el 9.8% de los adultos presentan deficiencia de vitamina D y el 20% insuficiencia (6), los cuales establecen un valor de <20 nmol/L (<8 ng/mL) para definir deficiencia severa de vitamina D, entre 20 y <50 nmol/L (8 <20 ng/mL) para definir deficiencia moderada, de 50 a <75 nmol/L (20 a <30 ng/mL) para insuficiencia y de 75 o más nmol/L (>30 ng/mL) para definir suficiencia de vitamina D, este último punto de corte se establece con base en el valor sérico necesario para inhibir a la hormona paratiroidea en humanos, de modo que tiene un significado fisiológico muy claro en términos de salud ósea. (7)

Aun cuando no se observaron diferencias específicas en los valores de anticuerpor entre los

vasos con distiroidismo, evidentemente existe una relación importante con la disminución de los valores de vit D en estas enfermedades de carácter autoinmune, al respecto varios estudios clínicos reportados por Kim y cols han reportado un bajo nivel de vitamina D en enfermedades tiroideas autoinmunes, lo que indica una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la autoinmunidad tiroidea. (16)

De acuerdo con nuestros hallazgos, Kivity y colaboradores informaron que en un estudio con 50 pacientes con trastornos autoinmunitarios de la tiroides (AITD), la prevalencia de deficiencia de vitamina D (nivel de 25(OH)D < 25 nmol/L) fue significativamente mayor en comparación con 98 individuos sanos (72% vs. 30,6%; $p < 0,001$). Además, en un subgrupo de 28 pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario (HTA) y 42 pacientes sin AITD, la deficiencia de vitamina D fue significativamente más común en el grupo con HTA (79% vs. 52%; $p < 0,05$), lo que confirman nuestros hallazgos, con una tasa muy elevada de hasta el 97% de casos con alteraciones de vit D entre los hipertiroideos. A pesar de que las diferencias en nuestros grupos de comparación respecto a los anticuerpos no fueron estadísticamente significativas, estos investigadores también encontraron una correlación entre la deficiencia de vitamina D y la presencia de anticuerpos antitiroideos ($p = 0,01$), lo que sugiere que la vitamina D puede estar involucrada en la patogénesis de los trastornos autoinmunitarios de la tiroides.(2)

Así mismo Tamer y colaboradores realizaron un estudio en el que se comparó la prevalencia de insuficiencia de vitamina D (cuando los niveles de 25(OH)D son menores de 75 nmol/L) en 161 personas con hipotiroidismo autoinmunitario (HTA). Al igual que nuestros hallazgos, los resultados indicaron que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en las personas con HTA fue significativamente mayor llegando hasta 92%; $p < 0,0001$). Además, se observó que, en los casos de HTA, la prevalencia de insuficiencia de vitamina D tendía a ser mayor en pacientes con hipotiroidismo manifiesto (94% de 50 casos) o hipotiroidismo subclínico (98% de 45 casos) que en aquellos con eutiroidismo (86% de 66 casos), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. (17)

A pesar de que el diseño estadístico de nuestra investigación no identificó las características para padecer distiroidismo, es evidente que existe una relación en la presencia de la

alteración tiroidea y la presencia de deficiencia en la vitamina D, que no se pudiera con nuestros datos determinar cuál condición ocurrió primero, la deficiencia de vitamina o la presencia del diagnóstico clínico. No obstante según Mansournia y colaboradores al comparar 41 pacientes con hipotiroidismo secundario a tiroiditis de hashimoto con 45 individuos sanos y eutiroideos, se encontró una relación significativa inversa entre los niveles de vitamina D (25(OH)D) y los individuos con hipotiroidismo (OR 0,81, IC 95%: 0,68-0,96; p = 0,018), lo que significa que cada aumento de 12,5 nmol/L en los niveles de vitamina D resultó en una disminución del 19% en la probabilidad de padecer hipotiroidismo (19) Asi mismo, shin y colaboradores informaron que en un estudio de 111 pacientes con anticuerpos anti tiroideos elevados, los niveles séricos de 25(OH)D fueron significativamente más bajos que en 193 pacientes sin elevación (p < 0,001). Esto sugiere que la vitamina D puede tener un papel importante en la patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune y puede estar relacionada con la actividad de los anticuerpos anti TPO. (20)

Finalmente, y relacionado a nuestros hallazgos, con una importante disminución en los niveles de vit D en los casos de distiroidismo, un meta análisis realizado por Wang que incluyó 20 estudios de casos y controles reveló que los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune presentan niveles más bajos de 25(OH)D y tienen mayor probabilidad de sufrir deficiencia de vitamina D en comparación con los controles. Los análisis de subgrupos indicaron que los pacientes con enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto también tienen niveles más bajos de 25(OH)D y presentan mayor probabilidad de ser deficientes en vitamina D. Los estudios incluidos en este metaanálisis consideraron que el criterio para la deficiencia de vitamina D era un nivel de 25(OH)D menor a 25-50 nmol/L. (21)

CONCLUSIONES

Comprender la relación entre la vitamina D y las enfermedades tiroideas autoinmunes podría tener implicaciones importantes para la salud pública. En el presente estudio se confirma una asociación significativa entre el déficit de vitamina D y el distiroidismo en más del 90% de los casos, con estos datos se podrían implementar intervenciones para corregir los niveles deficientes de vitamina D en la población en riesgo, lo que potencialmente podría retrasar la progresión de estas enfermedades y reducir la carga global de salud asociada a ellas.

IV. BIBLIOGRAFÍA

1. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan 1;94(1):26–34.
2. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy E V, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011 May 31;8(3):243–7.
3. Kmieć P, Sworzczak K. Vitamin D in Thyroid Disorders. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2015 Jul 14;123(07):386–93.
4. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007 Jul 19;357(3):266–81.
5. D’Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):363–9.
6. Mario Flores, Simón Barquera, Luz María Sánchez, Ana Lozada, Nayeli Macías, Eulises Díaz. Concentraciones séricas de vitamina D en niños mexicanos . Resultados de la ENSANUT 2006 . 2011;Primera edición.
7. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011 Mar;26(3):455–7.
8. Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, Genaro AM, Cremaschi G. Immune-Endocrine Interactions in Autoimmune Thyroid Diseases. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(1):68–75.
9. Flores-Rebollar A, Moreno-Castañeda L, Vega-Servín NS, López-Carrasco G, Ruiz-Juvera A. PREVALENCE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND THYROID DYSFUNCTION IN HEALTHY ADULT MEXICANS WITH A SLIGHTLY EXCESSIVE IODINE INTAKE. *Nutr Hosp.* 2015 Aug 1;32(2):918–24.
10. Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Sánchez-Rodríguez Martha A, Retana-Ugalde R, Juárez-Cedillo E, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older mexican adults: (SADEM study). *J Endocrinol Invest.* 2017 Sep 25;40(9):945–52.
11. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011 Jun;21(6):593–646.
12. Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Sánchez-Rodríguez Martha A, Retana-Ugalde R, Juárez-Cedillo E, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older mexican adults: (SADEM study). *J Endocrinol Invest.* 2017 Sep 25;40(9):945–52.
13. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;22(6):901–11.
14. Pinchera A. Thyroid Incidentalomas. *Horm Res Paediatr.* 2007;68(Suppl. 5):199–201.
15. Murillo Fernández P RJHRVA. Detección de nódulos tiroideos mediante estudio ultrasonográfico en una población de mujeres mexicanas voluntarias. *Revista de especialidades medico quirúrgicas.* 2008;33–7.
16. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 12;18(9).
17. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative Vitamin D Insufficiency in Hashimoto’s Thyroiditis. *Thyroid.* 2011 Aug;21(8):891–6.
18. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The Association Between Severity of Vitamin D Deficiency and Hashimoto’s Thyroiditis. *Endocrine Practice.* 2013 May;19(3):479–84.
19. Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto’s thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2014 May;37(5):473–6.
20. Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low Serum Vitamin D Is Associated with Anti-Thyroid Peroxidase Antibody in Autoimmune Thyroiditis. *Yonsei Med J.* 2014;55(2):476.
21. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients.* 2015 Apr 3;7(4):2485–98.
22. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto’s thyroiditis? *Hell J Nucl Med.*

- 2015;18(3):222–7.
23. Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, Saha S, Mondal S, Kumar A, et al. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(3):391.
 24. Simsek Y, Cakir I, Yetmis M, Dizdar O, Baspinar O, Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2016;21(1):85.
 25. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine.* 2012 Dec 1;42(3):739–41.
 26. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocrine Practice.* 2015 Mar;21(3):258–63.
 27. Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' Disease: A Meta-Analysis Update. *Nutrients.* 2015 May 21;7(5):3813–27.
 28. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine.* 2013 Feb 15;43(1):230–2.
 29. Danilovic DLS, Ferraz-de-Souza B, Fabri AW, Santana NO, Kulcsar MA, Cernea CR, et al. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as Risk Factors or Prognostic Markers in Thyroid Carcinoma. *PLoS One.* 2016 Oct 13;11(10):e0164550.
 30. Kim D. Low Vitamin D Status Is Not Associated With Thyroid Cancer Risk. *J Endocrinol Metab.* 2016;6(4):116–22.

V. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Niveles séricos de vitamina D y su asociación en pacientes con enfermedad tiroidea de la consulta externa del hospital La Raza”

No. folio: Edad: años Sexo: Masculino Femenino

Nivel educativo Sin estudios Primaria Secundaria Superior Posgrado

Diagnóstico clínico

Bocio nodular no tóxico Hipotiroidismo autoinmune Enfermedad de Graves

Tiempo desde el diagnóstico: meses

TSH:

Última T4 libre:

Última T4 total:

Última T3 total:

Últimos Anticuerpos antireceptor de TSH:
--

Últimos Anticuerpos anti TPO:

Última Vitamina D:
