

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 13
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2005
July-September

Artículo:

Anticuerpos tiroideos y manifestaciones extratiroideas en diferentes enfermedades tiroideas en población mexicana

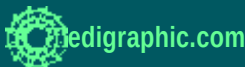
Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)





Artículo original

Anticuerpos tiroideos y manifestaciones extratiroideas en diferentes enfermedades tiroideas en población mexicana

Emilio Enrique Lechuga-Gómez,* Javier Guillermo Domínguez-Herrera**

* FACE. CME (Consejo Mexicano de Endocrinología), CMMI (Consejo Mexicano de Medicina Interna). Departamento de Endocrinología. Hospital Ángeles del Pedregal.

** CMMI (Consejo Mexicano de Medicina Interna), Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital General. Departamento de Medicina Interna. Centro Médico Nacional "La Raza".

Correspondencia:

Emilio Enrique Lechuga-Gómez
Departamento de Endocrinología.
Hospital Ángeles del
Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055-406
Colonia Héroes de Padierna 10700
México, Distrito Federal.
Tel.: (52) 55-5652-1664,
(52) 55-5568-7522.
Fax: (52) 55-5568-9533;
e-mail: lechemil@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 20-Julio-2005

Fecha de aceptación: 19-Agosto-2005

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación de los anticuerpos tiroideos con manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. **Sujetos:** 430 pacientes con enfermedad de Graves, tiroiditis crónica de Hashimoto, tiroiditis subaguda y pacientes control. **Métodos:** Se realizó historia clínica, se determinó anticuerpos contra receptor de tirotrópina (TRAb): Inmunoglobulina inhibidora ligada a tirotrópina (TBII), inmunoglobulina estimulante de tirocito (TSAb), inmunoglobulina estimulante de crecimiento tiroideo (TGI), anticuerpo bloqueador de tirotrópina (TBAbs); anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) y anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb). Se evaluó la asociación entre las manifestaciones clínicas y los anticuerpos antitiroideos. **Resultados:** Los TRAb fueron más frecuentes en hipertiroidismo comparado con hipotiroidismo (60.4 vs 32.5%, $p=0.001$) especialmente TBII (39.5 vs 14.9%, $p=0.001$), TGI (11.3 vs 4.4%, $p=0.01$) y TSAb (25.7 vs 12.4%, $p=0.001$), las manifestaciones clínicas asociadas a TBII fueron: diarrea OR 3.35 (95% IC, 1.80-6.23, $p=0.001$), pérdida de peso OR 2.37 (95% IC, 1.13-4.98, $p=0.022$), temblor OR 2.15 (95% IC 1.18-3.89, $p=0.011$), intolerancia al calor OR 2.27 (IC 95%, 1.14-4.52, $p=0.019$), taquicardia OR 2.38 (95% IC, 1.04-5.44 $p=0.04$). **Conclusión:** Los anticuerpos antitiroideos están fuertemente asociados a manifestaciones extratiroideas, especialmente a diarrea, pérdida de peso, temblor e intolerancia al calor.

Palabras clave: Anticuerpos tiroideos, manifestaciones extratiroideas, enfermedad tiroidea autoinmune.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(3):123-131.

Abstract

Objective: To evaluate the thyroid antibodies association with clinical manifestations in patients with Autoimmune Thyroid Disease. **Subjects:** 430 patients: Graves' Disease, Chronic Hashimoto's Thyroiditis, Subacute Thyroiditis and Control Patients. **Methods:** All patients had anamnesis and physical evaluation. We measured Thyrotropin (TSH) receptor antibodies (thyrotropin binding inhibiting immunoglobulin -TBII-, thyroid stimulating immunoglobulin -TSAb-, thyroid growth stimulating immunoglobulin -TGI- and thyrotropin blocking antibody -TBAbs-) and anti-thyroglobulin antibody (TgAb) as well as anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb). We determinate association between clinical manifestations with autoantibodies. **Results:** TRAb was more frequent in hyperthyroid vs hypothyroid patients (60.4 vs 32.5%, $p=0.001$) specially TBII (39.5 vs 14.9%, $p=0.001$), TGI (11.3 vs 4.4%, $p=0.010$) and TSAb (25.7 vs 12.4%, $p=0.001$). Clinical manifestations associated to TBII were diarrhea OR 3.35 (95% CI, 1.80-6.23, $p=0.001$), weight loss OR 2.37 (95% CI, 1.13-4.98, $p=0.022$), tremor OR 2.15 (95% CI 1.18-3.89, $p=0.011$), heat intolerance OR 2.27 (95% CI, 1.14-4.52, $p=0.019$), tachycardia OR 2.38 (95% CI, 1.04-5.44 $p=0.04$). **Conclusion:** Thyroid antibodies are strongly associated to extra-thyroid manifestations, specially diarrhea, weight loss, tremor and heat intolerance.

Key words: Thyroid antibodies, extra-thyroid manifestations, autoimmune thyroid disease.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(3):123-131.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes tiroideos autoinmunes incluyen diferentes enfermedades íntimamente relacionadas: Enfermedad de Graves, caracterizada por bocio difuso, hipertiroidismo y en muchos pacientes oftalmopatía; tiroiditis crónica de Hashimoto, caracterizada por bocio, eutiroidismo, hipotiroidismo y ocasionalmente hipertiroidismo, así como tiroiditis subaguda con manifestaciones clínicas muy variadas. Se han reconocido variaciones de este síndrome, incluyendo disfunción tiroidea transitoria concurrente con el embarazo.¹ Cinco a seis por ciento de las mujeres embarazadas presentan disfunción tiroidea durante el postparto.²⁻⁴

Estos síndromes están asociados por una fisiopatología similar, mecanismos inmunológicos similares y co-ocurrencia entre familiares.^{5,6} La transición de un síndrome a otro en un mismo individuo puede ocurrir.⁷ El mecanismo inmunológico inicial presenta una patología muy relacionada, por lo que el fenotipo probablemente varía y es secundario al tipo de respuesta inmunológica.⁸

Diversos anticuerpos han sido relacionados a estas enfermedades tiroideas, algunos de ellos ya son conocidos desde hace varias décadas,⁹ la determinación de anticuerpos antitiroglobulina (TgAb) y anticuerpos antimicrosomales (antiperoxidasa, TPOAb) han sido utilizados frecuentemente para el diagnóstico clínico de enfermedad tiroidea autoinmune. La seropositividad de TgAb ha sido asociada más frecuentemente que TPOAb al diagnóstico de tiroiditis crónica de Hashimoto (TCH). La incidencia de estos anticuerpos en esta enfermedad es de 89.7% y 27.6% respectivamente.¹⁰ Por otro lado la presencia de TPOAb, TgAb y la inmunoglobulina estimulante del tirocito (TSAb) ha sido también documentada en enfermedad de Graves.¹¹

De alguna manera, la presencia de estos anticuerpos puede tener cierta repercusión sistémica y algunos autores han informado que la combinación de TPOAb negativo con altos niveles de TSAb puede estar asociado con un notable incremento al riesgo de desarrollar oftalmopatía clínicamente evidente.¹² Por lo anteriormente mencionado, el objetivo de este estudio es identificar la asociación de los anticuerpos tiroideos y las manifestaciones clínicas, incluyendo oftalmopatía por Graves en diferentes enfermedades tiroideas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes: Incluimos 442 pacientes, hombres y mujeres, mayores de 16 años, con signos y síntomas de hiper e hipotiroidismo que acudieron a nuestra clínica en el Departamento de Endocrinología del Hospital Ángeles del Pedregal, durante el período de enero de 1996 a mar-

zo de 2004. Fueron asignados a diferentes grupos de acuerdo a sus características clínicas: Enfermedad de Graves (EG) cuando presentaron signos y síntomas de hipertiroidismo asociado a manifestaciones oculares, (incluimos a pacientes eutiroides con historia de hipertiroidismo y tratamiento previo con yodo radiactivo o metimazol); TCH cuando los pacientes presentaron evolución prolongada de su enfermedad, generalmente más de 18 meses, ausencia de manifestaciones oculares, signos, síntomas y perfil hormonal compatible con hipotiroidismo, así como a pacientes eutiroides con terapia hormonal sustitutiva con historia de hipotiroidismo; tiroiditis subaguda (TS) cuando la enfermedad fue de corta duración (menos de 18 meses), ausencia de manifestaciones oculares, con signos, síntomas y perfil hormonal compatible con hipertiroidismo, así como algunos pacientes con hipotiroidismo relacionado al embarazo; finalmente incluimos algunos pacientes control sin enfermedad tiroidea documentado por evaluación clínica y exámenes de laboratorio.

Métodos: A todos los pacientes se les realizó historia clínica con examen físico, realizado por un endocrinólogo participante en este estudio, se evaluó: historia familiar de enfermedad tiroidea, ansiedad, palpitaciones, oftalmopatía, diarrea, pérdida de peso, intolerancia al calor, temblor, polifagia, bocio, fatiga, hiporexia, aumento de peso, intolerancia al frío, edema, peso, talla, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC). Se realizó perfil hormonal que incluyó: Triyodotironina (T_3) por radioinmunoensayo de doble anticuerpo, tiroxina (T_4) por radioinmunoensayo de doble anticuerpo, T_3 Libre (T_3L) por radioinmunoensayo de fase sólida, T_4 Libre por radioinmunoensayo de fase sólida, tirotropina (TSH) determinada por IRMA, captación total de T_3 (T_3RU) por quimioluminiscencia. Todos fueron realizados por Diagnostic Products Corporation. La determinación de anticuerpos incluyó: Anticuerpo antitiroglobulina (TgAb) por ensayo inmunoquimioluminométrico, (Valor normal de referencia: menos de 2.0 IU/mL), anticuerpo anti-peroxidasa (TPOAb) por ensayo inmunoquimioluminométrico (Valor normal de referencia: menos de 2.0 UI/mL), inmunoglobulina inhibitoria ligada a tirotropina (TBII) por ensayo radio-receptor (valor normal de referencia: menos del 10% de inhibición), inmunoglobulina estimulante del tirocito (TSAb) por bioensayo *in vitro* radioinmunoensayo (Valor normal de referencia: menos de 130% de la actividad basal), inmunoglobulina estimulante del crecimiento tiroideo (TGI) por bioensayo *in vitro* ligado a radioensayo (Valor normal de referencia: menos del 130% de la actividad basal) y anticuerpo bloqueador de TSH (TBA) por bioensayo *in vitro* (Valor normal de referencia: menor de 10% inhibición). Todas las determinacio-

nes de anticuerpos se realizaron por Quest Labs, San Juan Capistrano, Cal.

Se comparó la prevalencia de cada uno de los signos y síntomas según la seropositividad de cada uno de los anticuerpos. Se realizó análisis de OR con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para determinar la asociación entre los signos y síntomas en cada uno de los diferentes anticuerpos. El presente estudio se fundamenta en los principios básicos de investigación en seres humanos de la OMS y la declaración de Helsinki así como las guías de las buenas prácticas clínicas.

Análisis estadístico: Comparamos la prevalencia de los signos y síntomas (variables categóricas) para cada uno de los anticuerpos (positivos vs negativos) con χ^2 o prueba exacta de Fisher. OR con 95% de intervalo de confianza (IC 95%) se realizó para cada uno de los signos y síntomas según la presencia de cada anticuerpo. Se comparó a las variables continuas con ANOVA de una vía y análisis *post hoc* con corrección de Bonferroni para identificar las diferencias intergrupales. Se consideró un valor de < 0.05 como estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con SPSS 10.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 430 pacientes, 376 (87.3%) fueron mujeres. Ciento setenta y tres pacientes con EG, 147 con TCH, 89 con TS y 21 controles. TPOAb fue determinado en 428 pacientes, TgAb en 429, TBAb en 324, TBII en 425, TSAb en 423 y TGI en 403. El promedio de edad fue de 36 ± 17 años (amplitud 16-78). Hipotiroidismo en 197 (49.3%), hipertiroidismo en 212 (45.8%) y 21 pacientes (controles) con eutiroidismo (4.9%). El promedio de edad fue menor en los pacientes con TS (32 años) comparados con EG (36.2 años) y TCH (40 años) con ($p < 0.001$). No documentamos diferencias estadísticamente significativas en la seropositividad de los anticuerpos con relación al sexo. Los pacientes con TCH tenían mayor peso que los de EG ($p < 0.01$). Los valores de presión sanguínea fueron similares en todos los grupos. Los anticuerpos de mayor prevalencia en todos los pacientes fueron TPOAb y TRAb (*Cuadro I*).

Los anticuerpos más asociados a hipotiroidismo fueron TPOAb y TgAb (p NS). En los pacientes hipertiroides los anticuerpos más frecuentemente encontrados fueron TRAb (60.4% vs 32.5%, $p 0.001$) especialmente TBII (39.5

Cuadro I. Características generales y seropositividad de anticuerpos en todos los pacientes.

	Enfermedad de Graves	Tiroiditis crónica de Hashimoto	Tiroiditis subaguda	Pacientes control	Todos los pacientes	
	n = 173	n = 147	n = 89	n = 21	n = 430	Valor de p
Mujeres n (%)	148 (85.5)	135 (91.8)	79 (88.8)	14 (66.7)	376 (87.4)	0.009
Edad (años)	36 ± 12	40 ± 13	32 ± 12	29 ± 16	36 ± 17	0.001
Peso (kg)*	62 ± 14	69 ± 15	64 ± 20	64 ± 25	65 ± 17	0.075
Talla (cm)	162 ± 8	160 ± 15	157 ± 16	159 ± 11	160 ± 13	0.183
PAS (mmHg)	118 ± 16	115 ± 20	115 ± 14	117 ± 26	116 ± 18	0.808
PAD (mmHg)	77 ± 10	75 ± 10	74 ± 10	79 ± 14	76 ± 10	0.245
FC (latidos)	88 ± 11	81 ± 9	83 ± 10	82 ± 8	81 ± 10	0.414
Hipotiroidismo (%)	12.7	93.9	40.6	—	45.8	0.001
Hipertiroidismo (%)	87.3	6.1	59.4	—	49.3	0.001
TPOAb (%)	109/171 (63.7)	103/147 (70.1)	6/89 (6.7)	1/21 (4.8)	21 9/428 (51.2)	0.001
TgAb (%)*	69/172 (40.1)	76/147 (51.7)	12/89 (13.5)	3/21 (14.3)	160/429 (37.3)	0.001
TRAb (%)*	125/173 (72.3)	49/147 (33.3)	18/89 (20.2)	2/21 (9.5)	194/430 (45.1)	0.001
TBAb (%)	31/132 (23.5)	21/102 (20.6)	8/72 (11.1)	1/18 (5.6)	61/324 (18.8)	0.073
TBII (%)*	90/173 (52)	19/144 (13.2)	3/88 (3.4)	0/21	112/475 (26.4)	0.001
TSAb (%)*	62/170 (35.8)	13/145 (9)	3/89 (3.4)	0/19	78/423 (18.4)	0.001
TGI (%)*	19/165 (11.5)	6/132 (4.5)	6/88 (6.8)	1/18 (5.6)	32/403 (7.9)	0.154

* $p < 0.05$ Enfermedad de Graves vs tiroiditis crónica de Hashimoto

TPOAb = Anticuerpos antiperoxidasa, **TgAb** = Anticuerpos antitiroglobulina, **TBAb** = Anticuerpo bloqueador de tirotrópina, **TBII** = Inmunoglobulina inhibitoria ligada a tirotrópina, **TSAb** = Inmunoglobulina estimulante del tirocito, **TGI** = Inmunoglobulina estimulante de crecimiento tiroideo, **PAS** = Presión arterial sistólica, **PAD** = Presión arterial diastólica, **FC** = Frecuencia cardíaca, **TRAb** = Anticuerpos de receptor de tirotrópina.

vs 14.9%, $p=0.001$), TGI (11.3 vs 4.4%, $p=0.010$) y TSAb (25.7 vs 12.4%, $p=0.001$) (Figura 1).

Los anticuerpos más frecuentemente encontrados en pacientes con EG fueron TRAb con OR 7.09 (IC 95%, 4.6-10.93) especialmente TSAb con OR 8.5 (95% CI 4.69-15.41) y TBII con OR 11.36 (95% CI 6.67-19.24). En pacientes con TCH, los anticuerpos más importantes fueron TPOAb con OR 3.33 (95% CI 2.17-5.09) y TgAb con OR 2.52 (95% CI 1.67-3.81). La seropositividad de cualquier anticuerpo disminuye la probabilidad de tiroiditis subaguda (Cuadro II).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANTICUERPOS TIROIDEOS EN TODOS LOS PACIENTES

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con relación al peso, talla, índice de masa corporal, frecuencia cardíaca, presión arterial diastólica o sistólica.

TBII: Las manifestaciones clínicas asociadas a TBII fueron: diarrea con OR 3.356 (95% CI 1.805 -6.238, $p=0.001$), pérdida de peso con OR 2.376 (95% CI 1.133 - 4.980, $p=0.022$), intolerancia al calor con OR 2.279 (95% CI 1.147 -4.528, $p=0.019$) y temblor con OR 2.15 (95% CI 1.18-3.89, $p=0.011$) (Cuadro III).

TBAb, TGI y TPOAb: Ninguna manifestación clínica se asoció a estos anticuerpos (Cuadros IV, V y VI).

TSAb: Este anticuerpo se asocia a diarrea con OR 2.55 (95% CI 1.1-5.5, $p=0.02$) y palpitaciones con OR 2.38 (95% CI 1.05-5.44, $p=0.040$) (Cuadro VII).

TgAb: La manifestación clínica más frecuentemente observada en pacientes con TgAb positivo fue diarrea

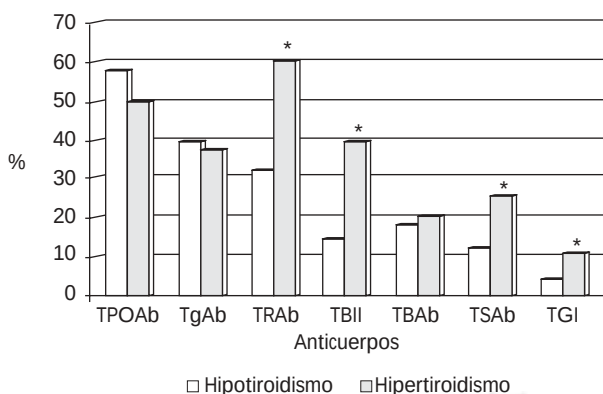


Figura 1. Prevalencia de anticuerpos según estado tiroideo en 409 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune.

TPOAb = Anticuerpos antiperoxidasa, **TgAb** = Anticuerpos antitiroglobulina, **TBAb** = Anticuerpo bloqueador de tirotropina, **TBII** = Inmunoglobulina inhibidora ligada a tirotropina, **TSAb** = Inmunoglobulina estimulante del tirocito, **TGI** = Inmunoglobulina estimulante del crecimiento tiroideo, **TRAb** = Anticuerpos de receptor de tirotropina * $p < 0.01$.

con OR 2.55 (95% CI 1.4-4.5, $p=0.002$), intolerancia al calor con OR 2.14 (95% CI 1.1-4.1, $p=0.022$) y temblor con OR 1.71 (95% CI 1.0-2.9, $p=0.049$) (Cuadro VIII).

Ningún anticuerpo fue asociado a oftalmopatía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES

En los pacientes con EG, seropositividad a TBII, fue asociada con la presencia de: diarrea con OR 4.2 (95% CI 1.8-9.8, $p=0.001$); polifagia OR 2.5 (95% CI 1.1-5.7, 0.02). TGI fue asociado a intolerancia al calor con OR 3.1 (95% CI 1.1-9.5, $p=0.047$). TSAb fue asociado a fatiga con OR 0.28 (95% CI 0.10-0.79, $p=0.01$) y debilidad con OR 0.23 (95% CI 0.07-0.74, $p=0.008$). TPOAb fue asociado a la presencia de diarrea con OR 2.3 (95% CI 1.1-5.2,

Cuadro II. Asociación de anticuerpos y enfermedad.

	Enfermedad de Graves		Valor de p
	OR	(95% IC)	
TPOAb*	2.34	(1.57-3.49)	0.001
TgAb	1.22	(0.82-1.81)	0.188
TRAb*	7.09	(4.60-10.93)	0.001
TBAb	1.65	(0.94-2.9)	0.052
TBII*	11.36	(6.67-19.24)	0.001
TSAb*	8.50	(4.69-15.41)	0.001
TGI*	2.25	(1.07-4.7)	0.022
	Tiroiditis crónica de Hashimoto		Valor de p
	OR	(95% IC)	
TPOAb*	3.33	(2.17-5.09)	0.001
TgAb*	2.52	(1.67-3.81)	0.001
TRAb*	0.47	(0.31-0.72)	0.001
TBAb	1.18	(0.65-2.12)	0.342
TBII*	0.30	(0.17-0.52)	0.001
TSAb*	0.32	(0.17-0.6)	0.001
TGI	0.44	(0.18-1.11)	0.055
	Tiroiditis subaguda		Valor de p
	OR	(95% IC)	
TPOAb*	0.04	(0.18-0.1)	0.001
TgAb*	0.20	(0.10-0.38)	0.001
TRAb*	0.23	(0.13-0.41)	0.001
TBAb*	0.46	(0.21-1.03)	0.038
TBII	0.07	(0.02-0.23)	0.001
TSAb	0.12	(0.03-0.39)	0.001
TGI	0.81	(0.32-2.04)	0.42

* $p < 0.05$

TPOAb = Anticuerpos antiperoxidasa, **TgAb** = Anticuerpos antitiroglobulina, **TBAb** = Anticuerpo bloqueador de tirotropina, **TBII** = Inmunoglobulina inhibidora ligada a tirotropina, **TSAb** = Inmunoglobulina estimulante del tirocito, **TGI** = Inmunoglobulina estimulante del crecimiento tiroideo, **TRAb** = Anticuerpos de receptor de tirotropina.

Cuadro III. Prevalencia de TBII según antecedentes y manifestaciones clínicas en todos los pacientes.

TBII fue positivo en 112 /425 pacientes.

	TBII (%)		OR (IC 95%)	Valor de p
	Con condición	Sin condición		
Historia familiar	34.4	24.6	1.337 (0.689-2.597)	0.390
Ansiedad	26.8	23.2	1.212 (0.600-2.448)	0.592
Palpitaciones	27.6	24.1	1.203 (0.669-2.161)	0.537
Oftalmopatía	33.3	23.9	1.591 (0.811-3.120)	0.177
Diarrea	43.4	18.9	3.356 (1.805-6.238)	0.001*
Pérdida de peso	41.7	23.1	2.376 (1.133-4.980)	0.022*
Intolerancia al calor	40	22.6	2.279 (1.147-4.528)	0.019*
Temblor	35.2	20.1	2.151 (1.189-3.890)	0.011*
Polifagia	33.3	21.9	1.788 (0.986-3.243)	0.056
Bocio	25	26.5	0.923 (0.504-1.692)	0.796
Fatiga	25	27	0.9 (0.502-1.613)	0.723
Hiporexia	20	26.7	0.688 (0.246-1.919)	0.474
Aumento de peso	24.6	26.4	0.907 (0.456-1.808)	0.782
Intolerancia al frío	18.2	26.8	0.608 (0.197-1.873)	0.386
Edema	11	26.5	0.346 (0.042-2.823)	0.322

*p < 0.05

TBII = Inmunoglobulina inhibidora ligada a tirotrópina.

Cuadro IV. Prevalencia de TBAb según antecedentes y manifestaciones clínicas en todos los pacientes.

TBAb fue positivo en 61/324 pacientes.

	TBAb %		OR (IC 95%)	Valor de p
	Con condición	Sin condición		
Historia familiar	27.3	25.3	1.108 (0.560-2.194)	0.768
Ansiedad	25.6	26.3	0.962 (0.487-1.898)	0.911
Palpitaciones	26.7	24.8	1.104 (0.613-1.988)	0.742
Oftalmopatía	32	24	1.487 (0.750-2.947)	0.256
Diarrea	31.8	23.4	1.532 (0.816-2.876)	0.185
Pérdida de peso	22.9	26.3	0.832 (0.356-1.947)	0.671
Intolerancia al calor	31.8	24.3	1.451 (0.709-2.969)	0.309
Temblor	26.6	25.5	1.033 (0.564-1.891)	0.917
Polifagia	22	27.8	0.730 (0.388-1.374)	0.329
Bocio	28.4	24.1	1.247 (0.685-2.271)	0.470
Fatiga	27.9	23.4	1.263 (0.699-2.281)	0.439
Hiporexia	23.1	26.1	0.850 (0.324-2.228)	0.741
Aumento de peso	24.6	26.1	0.920 (0.461-1.835)	0.813
Intolerancia al frío	42.9	24.9	2.368 (0.944-5.940)	0.066
Edema	44.4	25	2.400 (0.623-9.250)	0.203

* p < 0.05

TBAb = Anticuerpo bloqueador de tirotrópina.

Cuadro V. Prevalencia de TGI según antecedentes y manifestaciones clínicas en todos los pacientes.

TGI fue positivo en 32/403 pacientes.

	TGI %		OR (IC 95%)	Valor de p
	Con condición	Sin condición		
Historia familiar	13.5	10.3	1.357 (0.533-3.452)	0.522
Ansiedad	11	10.9	1.014 (0.383-2.682)	0.977
Palpitaciones	10.1	12	0.820 (0.357-1.883)	0.639
Oftalmopatía	14	10.2	1.438 (0.564-3.666)	0.447
Diarrea	12.5	10.4	1.227 (0.501-3.003)	0.654
Pérdida de peso	11.8	10.9	1.092 (0.350-3.406)	0.879
Intolerancia al calor	13.6	10.4	1.363 (0.510-3.643)	0.537
Temblor	10.3	11.4	0.894 (0.377-2.122)	0.800
Polifagia	13.9	9.5	1.548 (0.667-3.593)	0.309
Bocio	12.9	9.9	1.359 (0.587-3.148)	0.474
Fatiga	10.3	11.8	0.853 (0.371-1.959)	0.707
Hiporexia	11.5	10.9	1.061 (0.294-3.825)	0.928
Aumento de peso	10.7	11.1	0.960 (0.363-2.537)	0.934
Intolerancia al frío	9.5	11.2	0.838 (0.183-3.830)	0.819
Edema	11.1	11	1.010 (0.121-8.432)	0.992

* $p < 0.05$ **TGI** = Inmunoglobulina estimulante del crecimiento tiroideo.**Cuadro VI.** Prevalencia de TPOAb según antecedentes y manifestaciones clínicas en todos los pacientes.

TPOAb fue positivo en 219/428 pacientes.

	TPOAb %		OR (IC 95%)	Valor de p
	Con condición	Sin condición		
Historia familiar	46.4	48.1	0.936 (0.514-1.707)	0.830
Ansiedad	48.9	43.9	1.224 (0.672-2.229)	0.508
Palpitaciones	52	43	1.439 (0.862-2.402)	0.164
Oftalmopatía	54	46	1.379 (0.737-2.579)	0.315
Diarrea	56.1	44.4	1.595 (0.900-2.826)	0.110
Pérdida de peso	50	47.3	1.116 (0.549-2.269)	0.762
Intolerancia al calor	48.9	47.4	1.062 (0.554-2.033)	0.857
Temblor	45.1	44.3	0.843 (0.498-1.425)	0.523
Polifagia	50	46.4	1.155 (0.678-1.968)	0.596
Bocio	48.3	47.3	1.042 (0.615-1.763)	0.879
Fatiga	46.4	46.8	1.065 (0.639-1.775)	0.810
Hiporexia	55.6	46.7	1.429 (0.638-3.199)	0.386
Aumento de peso	50.9	46.7	1.184 (0.652-2.149)	0.579
Intolerancia al frío	36.4	48.8	0.599 (0.241-1.486)	0.269
Edema	33.3	48.2	0.536 (0.131-2.197)	0.387

* $p < 0.05$ **TPOAb** = Anticuerpo anti-peroxidasa.

Cuadro VII. Prevalencia de TSAb según antecedentes y manifestaciones clínicas en todos los pacientes.
TSAb fue positivo en 78/423 pacientes.

	TSAb %		OR (IC 95%)	Valor de p
	Con condición	Sin condición		
Historia familiar	10.7	13.5	0.770 (0.298-1.991)	0.590
Ansiedad	12.8	12.7	1.011 (0.409-2.501)	0.981
Palpitaciones	17.2	8	2.380 (1.040-5.444)	0.040*
Oftalmopatía	15.7	12	1.362 (0.567-3.271)	0.490
Diarrea	21.2	9.5	2.558 (1.169-5.598)	0.019*
Pérdida de peso	16.7	12.1	1.450 (0.547-3.844)	0.455
Intolerancia al calor	15.6	12.2	1.330 (0.532-3.325)	0.542
Temblor	17.6	9.8	1.966 (0.909-4.253)	0.086
Polifagia	15.7	11.3	1.464 (0.673-3.186)	0.337
Bocio	14.6	11.7	1.288 (0.593-2.798)	0.523
Fatiga	9.7	16.4	0.548 (0.251-1.196)	0.131
Hiporexia	7.4	13.5	0.511 (0.115-2.279)	0.379
Aumento de peso	12.3	13	0.937 (0.380-2.315)	0.889
Intolerancia al frío	0	14.3	-	-
Edema	0	13.3	-	-

* $p < 0.05$

TSAb = Inmunoglobulina estimulante del tirocito.

Cuadro VIII. Prevalencia de TgAb según antecedentes y manifestaciones clínicas en todos los pacientes.
TgAb fue positivo en 160/429 pacientes.

	TgAb %		OR (IC 95%)	Valor de p
	Con condición	Sin condición		
Historia familiar	28.6	41.2	0.571 (0.298-1.094)	0.091
Ansiedad	40.9	29.8	1.627 (0.858-3.087)	0.136
Palpitaciones	43.1	33	1.534 (0.905-2.600)	0.112
Oftalmopatía	41.2	37	1.170 (0.622-2.200)	0.626
Diarrea	54.5	32	2.553 (1.428-4.563)	0.002*
Pérdida de peso	47.7	36.6	1.548 (0.758-3.161)	0.231
Intolerancia al calor	53.3	34.7	2.149 (1.115-4.143)	0.022*
Temblor	46.2	33.3	1.714 (1.003-2.930)	0.049*
Polifagia	40.5	37	1.157 (0.671-1.995)	0.599
Bocio	42.7	35.6	1.350 (0.788-2.310)	0.274
Fatiga	41.3	34.8	1.315 (0.777-2.226)	0.307
Hiporexia	44.4	37.4	1.337 (0.595-3.001)	0.482
Aumento de peso	29.8	40.9	0.615 (0.324-1.166)	0.136
Intolerancia al frío	40.9	38	1.131 (0.463-2.764)	0.787
Edema	44.4	38	1.306 (0.341-4.995)	0.697

* $p < 0.05$

TgAb = Anticuerpo anti-tiroglobulina.

p 0.047) y taquicardia con OR 2.8 (95% CI 1.3-6.2, p 0.012). TgAb fue asociado a la presencia de diarrea con OR 2.7 (95% CI 1.2-6.1, p=0.02). Ningún anticuerpo fue asociado a oftalmopatía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS EN TCH

En los pacientes con TCH, encontramos la asociación de TPOAb y temblor con OR 0.32 (95% CI 0.11-0.94, p=0.03).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS EN TS

Los pacientes con tiroiditis subaguda con TgAb positivo presentaron más frecuentemente diarrea con OR 3.2 (95% CI 1.1-5.5, p = 0.001) así como con mayor frecuencia de bocio con OR 4.6 (95% CI 1.1-18, p=0.03).

DISCUSIÓN

Los anticuerpos tiroideos pueden estar presentes en diferentes enfermedades, incluso en enfermedades no tiroideas. Nuestro estudio evalúa la asociación de las manifestaciones clínicas con los anticuerpos antitiroideos en diferentes enfermedades tiroideas autoinmunes. Nosotros documentamos que TPOAb y TRAb son los anticuerpos de mayor prevalencia en los síndromes tiroideos autoinmunes, con un 51.2% y 45.1% respectivamente, Bjoro y cols.¹³ han informado en estudios de población abierta que la prevalencia de TPOAb es de un 13.9% para mujeres y 2.8% para varones y que cuando existen manifestaciones de hipotiroidismo puede incrementar hasta un 85%. En nuestro estudio la prevalencia de TPOAb fue de 4.8% en los pacientes control; Bryhni y cols.¹⁴ documentaron algo similar con TgAb, informando de una prevalencia de 6.1% en mujeres y 2.8% en varones en población abierta. Por otro lado, Knobel y cols. también evaluaron a un grupo de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, incluyendo EG y TCH, encontrando una prevalencia de TPOAb mayor al 85%.¹⁵ Con relación a la diversidad en la prevalencia de anticuerpos en diferentes poblaciones se ha propuesto la teoría de la influencia del estado nutricional e inmunológica de dichas poblaciones.¹⁶ En nuestro estudio también documentamos que la positividad a TRAb, particularmente TBII y TSAb son frecuentemente encontrados en pacientes con EG (Figura 2). Esto confirma lo informado por otros autores.¹¹ Los pacientes con TCH presentan muy frecuentemente seropositividad a TPOAb, TgAb y TBAb. TPOAb y TgAb están relacionados a la fragmentación del tirocito, lo que puede explicar la asociación de estos anticuerpos y la presencia de hipotiroidismo. Kasagi y cols. han mencionado

que TgAb tiene mucho mayor especificidad para el diagnóstico de TCH comparado con TPOAb¹⁰ en nuestro estudio encontramos mayor prevalencia y asociación con TPOAb que con TgAb. No encontramos ninguna asociación entre la presencia de algún anticuerpo antitiroideo y tiroiditis subaguda, es más, la mayoría de los pacientes con tiroiditis subaguda presentaron anticuerpos negativos. Nuestros resultados, particularmente de la asociación de autoanticuerpos y EG, TCH y TS son similares a lo informado por Toldy y cols.¹⁷ Con éstos y otros resultados se ha propuesto la hipótesis de que los niveles de diferentes anticuerpos “bloqueadores” o “estimulantes” en un mismo paciente pueden explicar las manifestaciones clínicas, por ejemplo: niveles altos de TBII pueden bloquear la actividad de TSAb.¹⁸

La edad es un factor muy importante en el desarrollo de enfermedades tiroideas, nosotros encontramos que la TS se presenta en personas mucho más jóvenes que en TCH y EG, más aún, la prevalencia de anticuerpos puede variar con la edad, siendo más frecuente en el grupo de edad de 21 a 49 años, particularmente TBII en EG y TgAb en TCH (datos no mostrados). Massoudi y cols.¹⁹ evaluaron la prevalencia de anticuerpos antitiroideos en mujeres con relación a la edad debido a su probable asociación con cardiopatía isquémica, informando que la prevalencia de anticuerpos es mayor en mujeres de mediana edad, tal vez relacionada al estado menopáusico o a terapia hormonal de reemplazo (estrógenos-progestágenos). En nuestro estudio la prevalencia de anticuerpos antitiroideos no tuvo ninguna asociación con sexo, aunque claramente se ha descrito que estas enfermedades son mucho más frecuentes en mujeres. Las manifestaciones de hiper e hipotiroidismo se han asociado a anticuerpos específicos, nosotros documentamos que los TRAb y particularmente TBII, TGI y TSAb están fuertemente asociados a hipertiroidismo (p < 0.05), y que aunque TPOAb y TgAb son muy frecuentemente encontrados en: hipotiroidismo, también se encuentran en pacientes hipertiroideos, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos estados tiroideos para estos últimos anticuerpos.

Se ha intentado correlacionar la fisiopatología y las manifestaciones clínicas a la presencia de diferentes anticuerpos tiroideos, mayormente a oftalmopatía por Graves, este estudio demuestra que algunas manifestaciones clínicas pueden estar asociadas a la presencia de anticuerpos, como la diarrea, fuertemente asociada a TSAb, TBII y TgAb. Khoo y cols.¹² han informado que la presencia de niveles elevados de TSAb, así como la ausencia de TPOAb está fuertemente asociado a oftalmopatía por Graves con un OR de 3.6 (IC 95% 1.5-8.0) situación que nosotros no documentamos en nuestro estudio. Nosotros documentamos la asociación de TBII y

oftalmopatía de Graves (OR 1.59, IC 95% 0.81-3.12) pero esta asociación no fue estadística ni clínicamente significativa incluso Gómez y cols.²⁰ han informado que no existe ninguna asociación entre TSAb y oftalmopatía de Graves, describiendo que éstas son entidades completamente aisladas.

CONCLUSIÓN

Los anticuerpos antitiroideos se presentan en diferentes enfermedades tiroideas. En nuestra población los anticuerpos antitiroideos más frecuentes son TPOAb y TRAb. Los anticuerpos antirreceptor de tirotrópina son fuertemente asociados a hipertiroidismo, particularmente TBII, TSAb y TGI. En los pacientes con enfermedad de Graves TBII y TSAb son los más frecuentemente encontrados, TPOAb y TgAb están fuertemente asociados a TCH. En el caso de los pacientes con tiroiditis subaguda tiene una tendencia a presentar la mayor parte de anticuerpos negativos. La edad de presentación es menor en los pacientes con TS. En los síndromes tiroideos autoinmunes algunos anticuerpos pueden estar asociados a manifestaciones extratiroideas, como es el caso de la diarrea, pérdida de peso, intolerancia al calor y temblor. Nosotros no queremos implicar una causa-efecto a estos fenómenos, ya que pueden ser más un epifenómeno que causa o consecuencia a una influencia directa de los anticuerpos, hechos que deberán investigarse más profundamente a futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 837-841.
2. Stagnaro-Green A. Post partum thyroiditis: prevalence, etiology and clinical implications. *Thyroid Today* 1993; 16: 1-11.
3. Hay ID. Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 836-843.
4. Livolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid* 1994; 4: 333-339.
5. Roitt IM, Doniach D. A reassessment of studies on the aggregation of thyroid autoimmunity in families of thyroiditis patients. *Clin Exp Immunol* 1967; 2(Suppl): 727-736.
6. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Yoshihara E, Terasaki PI, Smith F. Abnormalities in thyroid function in relatives of patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: lack of correlation with inheritance of HLA-B8. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 45-54.
7. Kurihara H, Sasaki J, Takamatsu M. Twenty cases with Hashimoto disease changing to Graves' disease. In: Nagataki S, Mori T, Torizuka K. Eds. *Eighty Years of Hashimoto disease*. Amsterdam: Elsevier Science 1993: 249-253.
8. Anthony PW, Leslie JD. Autoimmunity to the Thyroid Gland. In: *The Thyroid and its Diseases Chapter 7*. 2000.
9. Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956; 2: 820-821.
10. Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, Iida Y, Misaki T, Alam MS et al. Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid* 1996; 6(5): 445-450.
11. Lavard L, Perrild H, Jacobsen BB, Hoier-Madsen M, Bendinelli G, Vitti P. Prevalence of thyroid peroxidase, thyroglobulin and thyrotropin receptor antibodies in a long-term follow up of juvenile Graves' disease. *Autoimmunity* 2000; 32(3): 167-172.
12. Khoo DH, Ho SC, Seah LL, Fong KS, Tai ES, Chee SP et al. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. *Thyroid* 1999; 9(12): 1175-1180.
13. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The health study of nord-trondelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143(5): 639-647.
14. Bryhni B, Aanderud S, Sundsfjord J, Rekvig OP, Jorde R. Thyroid antibodies in northern Norway: prevalence, persistence and relevance. *J Intern Med* 1996; 239(6): 517-523.
15. Knobel M, Barca MF, Pedrinola F, Medeiros-Neto G. Prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies in autoimmune and nonautoimmune thyroid disorders in a relatively low-iodine environment. *J Endocrinol Invest* 1994; 17(11): 837-842.
16. Salabe GB, Salabe-Lotz H, Ilardi I, Petracca C, Bile K. Low prevalence of thyroid antibodies in a Somalian population. *J Clin Lab Immunol* 1982; 9(1): 55-57.
17. Toldy E, Locsei Z, Kalmar I, Varga L, Kovacs LG. Thyroid antibodies [Diagnostic value of thyroid antibodies] *Orv Hetil* 1996; 137(38): 2075-2080.
18. Akamizu T, Kohn LD, Hiratani H, Saijo M, Tahara K, Nakao K. Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies: unique epitopes may contribute to the regulation of thyroid function by the antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6): 2116-2121.
19. Massoudi MS, Meilahn EN, Orchard TJ, Foley TP, Kuller LH, Costantino JP et al. Prevalence of thyroid antibodies among healthy middle-aged women. Findings from the thyroid study in healthy women. *Ann Epidemiol* 1995; 5(3): 229-233.
20. Gómez JM, Soler J, Navarro MA. Thyroid stimulating antibodies in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroidology* 1991; 3(2): 59-61.