

Factores clínicos y ambientales asociados a la tiroiditis de Hashimoto

Clinical and environmental factors associated with Hashimoto's thyroiditis

Judith Parlá Sardiñas^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1289-9848>

Obdulio González Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-3652-4952>

Julio Jassiel de la Rosa Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3579-6187>

Marelys Yanes Quesada¹ <https://orcid.org/0000-0001-5062-1436>

Ileana Cubas Dueñas¹ <https://orcid.org/0000-0001-9850-4183>

Cecilia Pérez Gesen¹ <https://orcid.org/0000-0001-7051-7011>

María Teresa Marrero¹ <https://orcid.org/0000-0003-2986-7583>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: judith.parla@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad tiroidea autoinmune poligénica y multifactorial resultante de una interacción compleja de factores genéticos y ambientales.

Objetivo: Determinar la posible asociación de los factores clínicos y ambientales con los niveles de anticuerpos antitiroideos y las pruebas de función tiroidea en la tiroiditis de Hashimoto.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal con 120 personas con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto. Variables estudiadas: edad, sexo, color de la piel, estado nutricional, paridad, hábito de fumar, consumo de alcohol, preparados estrogénicos, antecedentes familiares de enfermedad autoinmune tiroidea y personales de otras enfermedades autoinmunes. Se realizaron determinaciones de anticuerpos AbTPO, TSH, T3 y T4.

Resultados: Predominio del sexo femenino (92,5 %), de pacientes de piel blanca (50,8 %) y con sobrepeso corporal (40 %). El 73 % no consumían preparados estrogénicos. El 20 % tenían antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y personales de diabetes mellitus tipo 1 (7,5 %). La media del anticuerpo en pacientes con antecedentes de infecciones virales fue superior a los que no tuvieron este antecedente (732,6 vs. 624,6). El resto de las variables no mostraron diferencias entre las medias del anticuerpo. Ninguno de los factores estudiados mostró asociación con el estado de la función tiroidea. ($p > 0,05$).

Conclusiones: No existió asociación entre los factores clínicos y ambientales en relación a los niveles de Ac TPO y el estado de la función tiroidea, con predominio del hipotiroidismo manifiesto al diagnóstico de la TH.

Palabras clave: tiroiditis crónica Hashimoto; anticuerpos antitiroideos; función tiroidea.

ABSTRACT

Introduction: Hashimoto's thyroiditis is a polygenic and multifactorial autoimmune thyroid disease, resulting from a complex interaction of genetic and environmental factors.

Objective: To determine the possible association of clinical and environmental factors with antithyroid antibody levels and thyroid function tests in HT.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was carried out with 120 subjects diagnosed with Hashimoto's thyroiditis. We studied variables such as age, sex, skin color, nutritional status, parity, smoking, alcohol consumption, estrogen preparations, family history of autoimmune thyroid disease and personal history of other autoimmune diseases. Additionally, AbTPO, TSH, T3 and T4 antibody determinations were made.

Results: Predominance of the female sex (92.5%), white skin (50.8%) and body overweight (40%). 73% did not consume estrogenic preparations. Twenty percent had family history of thyroid disease and personal history of type 1 diabetes mellitus (7.5%). The mean antibody in patients with history of viral infections was higher than those without this history (732.6 vs. 624.6). The rest of the variables did not show differences between the means of the antibody. None of the factors studied showed association with the state of thyroid function. ($p > 0.05$).

Conclusions: There was no association between clinical and environmental factors in relation to Ac TPO levels and the state of thyroid function, with a predominance of overt hypothyroidism at diagnosis of HT.

Keywords: Hashimoto chronic thyroiditis; antithyroid antibodies; thyroid function.

Recibido: 17/08/2021

Aprobado: 10/02/2022

Introducción

Las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETA) son entidades complejas en las que la autoinmunidad contra antígenos tiroideos se desarrolla sobre una base genética, inducida por la exposición a factores ambientales.^(1,2) Se caracterizan por la infiltración de la glándula tiroidea por linfocitos T y B reactivos a antígenos tiroideos que, de acuerdo con el tipo de célula linfocitaria presente, desarrollan una u otra enfermedad autoinmune [enfermedad de Graves-Basedow (EGB) o tiroiditis crónica de Hashimoto (TCH)], como principales formas clínicas de presentación.⁽³⁾

En la tiroiditis de Hashimoto (TH), la interacción compleja entre la susceptibilidad genética y los factores ambientales conduce a la pérdida de la tolerancia inmunitaria a los antígenos tiroideos y en particular a la peroxidasa tiroidea.⁽⁴⁾

Existen factores clínicos relacionados con la presencia de autoinmunidad tiroidea como el sexo femenino, la edad media de la vida, la paridad, los antecedentes familiares de ETA u otra enfermedad autoinmune. Dentro de los factores ambientales se encuentran el consumo de yodo, el alcohol, el hábito de fumar, las concentraciones de selenio (Se) y de vitamina D. Otros son el estrés, algunos medicamentos como los preparados estrogénicos, los antivirales, el interferón alfa, algunas infecciones virales y la exposición a radiaciones.⁽⁵⁾

Epidemiológicamente la TH es de 15 a 20 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres.⁽³⁾ La explicación biológica de las diferencias de género no está del todo esclarecida. Se plantea que las mujeres muestran un sistema inmune más reactivo y, por ende, más propenso a este tipo de enfermedad.^(6,7,8,9,10)

La presencia de anticuerpos (Ac) antitiroideos tiene un pico alrededor de los 45-50 años,^(11,12,13) lo cual es más frecuente en áreas de deficiencia de yodo.^(14,15) Existen controversias en cuanto al consumo de alcohol y su efecto sobre el desarrollo o no de autoinmunidad tiroidea. Un estudio danés de casos y controles no encontró relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de novo de anticuerpos anti TPO. Los participantes que desarrollaron un hipotiroidismo autoinmune manifiesto consumieron menos alcohol que los que permanecieron eutiroides. Por otro lado, se evidenció el efecto protector del consumo moderado de alcohol contra el desarrollo de la enfermedad.⁽⁶⁾ Otros autores demuestran que puede ejercer una toxicidad directa sobre la glándula tiroidea, en dependencia del consumo y de la presencia de otros factores precipitantes.^(16,17)

La mayoría de los autores coinciden en que el hábito de fumar constituye un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de la EGB y la orbitopatía tiroidea.⁽¹⁸⁾ Menos conocido es el hallazgo más reciente de que fumar en cierta medida protege contra el hipotiroidismo autoinmune. En el estudio HUNT de base poblacional en Noruega, los fumadores actuales tuvieron una menor prevalencia de hipotiroidismo subclínico y de hipotiroidismo manifiesto que los que nunca fumaron.⁽¹⁹⁾

En cuanto al uso de estrógenos por las mujeres como anticonceptivos en su fase reproductiva o como reemplazo hormonal en la posmenopausia existen controversias en la literatura revisada. Un estudio transversal indicó una menor frecuencia de uso de estrógenos en mujeres eutiroides con anticuerpo anti TPO que en aquellas con anti TPO negativo.⁽²⁰⁾ Algunos plantean que su uso frecuente actúa como protector contra el desarrollo del hipertiroidismo autoinmune subclínico o manifiesto (OR: 0,17; IC del 95 %; 0,05 a 0,52) pero no contra el hipotiroidismo autoinmune.⁽²⁰⁾

En un estudio prospectivo de casos y controles se observó una asociación limítrofe ($p=0,06$) entre el uso actual de estrógenos y la aparición de novo de Ac TPO y/o Ac Tg y no se evidenció el efecto protector de los estrógenos contra el desarrollo de ETA. En otro estudio danés se observó un efecto protector del uso de contraceptivos orales para el desarrollo de la EGB (OR: 0,68; IC del 95 %; 0,49 a 0,93) pero no para la TH.^(21,22)

Las infecciones virales también se han incluido entre los factores desencadenantes de enfermedades autoinmunes.⁽²³⁾ Se plantea que el virus de la hepatitis C comparte secuencias parciales con antígenos del tejido tiroideo (microsomal y tiroglobulina). Por lo tanto, puede

desencadenar TH por mimetismo molecular.⁽²⁴⁾ Drogas que actúan sobre el sistema inmune como el interferón alfa, el Alemtuzumab y la terapia con retrovirales también pueden desarrollar la enfermedad.^(10,25)

La enfermedad tiroidea mediada por el interferón alfa se asocia a la presencia de anticuerpos tiroideos (10-40 %). El interferón alfa promueve el complejo mayor de histocompatibilidad y un patrón de respuesta inmune Th1 que aumenta el interferón γ y la interleucina 2. Se crea un estado proinflamatorio que induce a la aparición de la TH.^(26,27)

Un estudio europeo tuvo como propósito crear un *score* sencillo (*Thyroid Events Amsterdam; THEA*) para calcular el riesgo de desarrollar hipotiroidismo o hipertiroidismo clínicos.⁽²⁸⁾ Utilizó mujeres sanas y familiares de primer y segundo grado de pacientes con TH diagnosticada. Los criterios de selección se basaron en la mayor prevalencia de estas enfermedades en el sexo femenino con historia familiar de ETA y exposición a determinados factores ambientales (hábito de fumar, uso de medicación con estrógenos y alta exposición al yodo).^(29,30) Este estudio encontró una relación entre el puntaje bajo y la baja incidencia de disfunción tiroidea autoinmune en los próximos 5 años.⁽³⁰⁾

En Cuba existen pocos estudios sobre la prevalencia de la enfermedad tiroidea. En una investigación revisada del año 2004 sus autores plantearon una prevalencia de autoinmunidad tiroidea del 35 % en mujeres jóvenes con bocio.⁽³¹⁾ Otros resultados en 2007 concluyeron que la tiroiditis de Hashimoto es más frecuente en el sexo femenino y en la quinta década de la vida, relacionado con una mayor presencia de antecedentes patológicos personales de ETA en el grupo estudiado.⁽³²⁾

Teniendo en cuenta los resultados controversiales encontrados en los diferentes estudios relacionados con los factores clínicos y ambientales involucrados en la patogénesis de la TH, además de no existir investigaciones referentes en Cuba sobre este tema, cobra valor identificarlos e intervenir sobre todo en individuos genéticamente predispuestos, lo cual permitiría ayudar a establecer cambios en los protocolos de actuación, logrando así una menor afectación del individuo y una mejor calidad de vida.

El colectivo de autores se propuso determinar la posible asociación de los factores clínicos y ambientales con los niveles de anticuerpos antitiroideos y las pruebas de función tiroidea en la tiroiditis de Hashimoto.

Métodos

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de corte transversal. El grupo de estudio estuvo conformado por 120 pacientes entre 19 y 75 años que acudieron a las consultas del Instituto de Endocrinología (INEN) con criterios clínicos, bioquímicos, imagenológicos y citológico de TH en el periodo comprendido entre septiembre 2019 a mayo de 2020. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con comorbilidades que llevaron tratamiento inmunosupresor, trasplante, hemodiálisis, quimioterapia o plasmaféresis en los últimos 6 meses y los pacientes con enfermedad infecciosa en estado agudo.

Procedimiento general

Los individuos procedían de las consultas de enfermedades de tiroides del INEN. Una vez que cumplieron los criterios establecidos y firmaron el documento de consentimiento informado se enviaron a una consulta de proyecto donde fueron entrevistados y se les indicaron exámenes complementarios. La información fue aportada a partir de la planilla de recolección de datos y por la historia clínica creada para los fines de esta investigación.

Criterios para la definición teórica de TCH

Criterio clínico. Cualquiera de las fases de la enfermedad. (clínicamente hipertiroideo, eutiroideo e hipotiroideo).

Criterio bioquímico

- Tirotoxicosis: Hormona tiroestimulante (TSH) suprimida y hormonas tiroideas (HT) elevadas para el rango de referencia.⁽³³⁾ Puede variar según el método.
- Hipotiroidismo subclínico: TSH elevada y HT normales.
- Hipotiroidismo manifiesto: TSH elevada y HT disminuidas.

Criterio imagenológico. Ecografía tiroidea con características de heterogeneidad e hipocogenicidad del parénquima, de aspecto empedrado que muestre aumento de volumen o se presente en su forma atrófica.

Criterio citológico. Según el resultado de la citología tiroidea compatible con TCH.

A todos los sujetos se les aplicó un cuestionario para la recolección de datos que incluyó la edad, el sexo, el color de la piel, el estado nutricional según el índice de Quetelet, la paridad (en el caso de las mujeres), el hábito de fumar, el consumo de alcohol, el consumo de preparados estrogénicos, los antecedentes de familiares de primer grado de ETA y personales de otras enfermedades autoinmunes. Las determinaciones de TSH se realizaron empleando un ensayo inmunoradiométrico (IRMA). Las de autoanticuerpos tiroideos (AbTPO, Ab Tg y Ab TSH-R), así como las de hormonas tiroideas totales (T4 y T3) se realizaron utilizando radioinmunoensayos (RIA) y RIA de anticuerpos marcados, respectivamente.⁽³³⁾

Pruebas serológicas de autoinmunidad y función tiroidea⁽³³⁾

Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Ac TPO). Radioinmunoanálisis para la determinación cuantitativa *in vitro* de autoanticuerpos anti peroxidasa tiroidea, anti-TPO I-125 RIA KIT. Sensibilidad funcional: 10 UI/mL. Intervalo de referencia: <25 UI/mL.

TSH. Ensayo inmunoradiométrico para la determinación cuantitativa *in vitro* de la hormona estimulante de la glándula tiroides Turbo TSH I-125 IRMA KIT. Sensibilidad funcional: 0,07 mUI/L. Intervalo de referencia: 0,3-4,0 mUI/L.

T3 total. Radioinmunoanálisis para la determinación cuantitativa *in vitro* de la triyodotironina total en suero humano T3 total I-125 RIA KIT. Sensibilidad funcional: <0,37 nmol/L. Intervalo de referencia: 1,25-3,03 nmol/L.

T4 total. Radioinmunoanálisis para la determinación cuantitativa *in vitro* de la tiroxina total en suero humano T4 total I-125 RIA KIT. Sensibilidad funcional: <7 nmol/L. Intervalo de referencia: 55-170 nmol/L.

Se planificó una nueva consulta para informar los resultados, y establecer intervención médica en caso del diagnóstico positivo de TH. Se creó una base de datos con la información de cada sujeto incorporado al estudio.

Análisis de los datos y procesamiento estadístico

Las variables en estudio se expresaron de acuerdo a sus respectivas medidas de resumen; media y desviación estándar para las cuantitativas, números absolutos y porcentos para las cualitativas. Se empleó el test chi cuadrado de independencia para establecer la probable

asociación entre variables cualitativas a través de tablas de contingencia. Para el análisis de variables cuantitativas se utilizó la prueba de comparación de media *t* de student.

Para establecer las diferencias de medias de los valores del Ab TPO en diferentes categorías de variables cualitativas se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney Kruskal Walis para dos y tres muestras independientes, respectivamente.

En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza del 95 %, prefijándose una zona crítica o de rechazo (alfa) de 0,05 asociada al valor de probabilidades *p*. Se consideró significación estadística para valores de *p* menores a 0,05.

Aspectos éticos

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Endocrinología. Los participantes del estudio dieron su consentimiento informado por escrito. La información recogida se utilizó con fines netamente científicos con la confidencialidad de los datos obtenidos.

Resultados

Se estudiaron 120 pacientes con diagnóstico de tiroiditis crónica autoinmune de Hashimoto, en edades entre 19 y 75 años. Predominó el sexo femenino en un 92,5 % sobre el sexo masculino, que solo fue un 7,5 %. El 45,8 % se encontraba entre 30 y 49 años y el 38,3 % entre 50 y 69 años, grupos de edades en las que se concentró la mayoría de los pacientes. Solo 4 pacientes se encontraron entre 70 y 75 años; 1 hombre y 3 mujeres.

El 50,8 % (61/120) fueron de piel blanca, mientras que los pacientes con color de piel negra representaron el 29,2 % y los de piel mestiza el 20 %. En cuanto al estado nutricional, el 40 % eran sobrepeso, el 28,3 % tenía obesidad grado 1 y el 21,7 % obesidad grado 2. No se encontró ningún paciente con obesidad mórbida y solamente el 10 % era normopeso, lo que demuestra que predominó en los pacientes estudiados el exceso de peso corporal. El 60,8 % de estos tenían antecedentes de infecciones virales previos al debut de la enfermedad (Tabla 1).

En cuanto al hábito de fumar, la mayoría de los sujetos eran fumadores actuales (36,7 %) y el 32,5 % de ellos eran exfumadores, lo que demuestra el predominio del hábito de fumar en

la población de estudio. En cuanto al consumo de alcohol, solo el 34,2 % consumía bebidas alcohólicas de forma ocasional. De acuerdo al consumo de preparados estrogénicos, de las 111 mujeres del estudio, 73 % no consumían, 15,3 % lo consumió anteriormente y solo el 11,7 % lo consume en el momento del estudio. Por otra parte, de las 79 mujeres que tuvieron hijos, el 70,9 % tuvo 2 o más hijos, mientras que solo el 29,1 % tuvo un solo hijo (Tabla 1).

Tabla 1 - Frecuencia de los factores clínicos y ambientales estudiados

Variable (n=120)		Nº	%
Color de la piel	Blanca	61	50,8
	Negra	35	29,2
	Mestiza	24	20,0
Estado nutricional	Normo peso	12	10,0
	Sobrepeso	48	40,0
	Obesidad grado 1	34	28,3
	Obesidad grado 2	26	21,7
	Obesidad mórbida	0	0
Infecciones virales	No	47	39,2
	Sí	73	60,8
Hábito de fumar	No fuma	37	30,8
	Fumador	44	36,7
	Ex fumador	39	32,5
Consumo de alcohol	No	79	65,8
	Sí	41	34,2
Preparados estrogénicos (n=111)	Consume	13	11,7
	No consume	81	73
	Consumió anteriormente	17	15,3
Paridad (n=111)	No	32	28,8
	Sí	79	71,2
Número de hijos (n=79)	1 hijo	23	29,1
	2 o más hijos	56	70,9

Los antecedentes de familiares de primer grado con ETA estuvieron presentes en solo el 20,0 % de los pacientes. Otras enfermedades autoinmunes presentes en los pacientes estudiados fueron la diabetes mellitus tipo 1 (7,5 %), el vitíligo (5,8 %), el lupus eritematoso sistémico (LES) (1,7 %), la artritis reumatoide (AR) (3,3 %) y la anemia perniciosa (1,7 %). En la tabla 2 se relacionan los factores de riesgo para ETA con los niveles de los Ac TPO a través de comparaciones de medias. En cuanto al hábito de fumar se observa que los fumadores tienen medias inferiores del anticuerpo que los pacientes no fumadores (524 vs. 660). No hubo diferencias apreciables en cuanto a las medias del Ac TPO entre pacientes que

consumen y no consumen alcohol. En cuanto al consumo de preparados estrogénicos tampoco hubo diferencias de media entre los que consumen y los que no consumen. La media del anticuerpo en pacientes con antecedentes de infecciones virales fue superior a la media de los que no tuvieron este antecedente (732,6 vs. 624,6). No existieron diferencias en cuanto a la presencia o no de los APF de ETA de los pacientes, ni en cuanto a la paridad de las 111 mujeres estudiadas.

Tabla 2 - Relación entre los factores clínicos y ambientales y los niveles de AbTPO

Factores de riesgo (n=120)		Ab TPO		Diferencias de medias. Prueba de Kruskal Wallis
		Media	DS	
Hábito de fumar	No fuma	460,45	291,5	0,091
	Fumador	354,67	219,7	
	Ex fumador	401,35	270,0	
Consumo de alcohol	No consume	719,80	266,0	0,834
	Consume	728,57	249,3	
Preparados estrogénicos	Consume	757,38	237,4	0,922
	No consume	734,78	249,5	
	Consumió anteriormente	711,00	246,8	
Infecciones virales	Sí	792,67	256,5	0,860
	No	624,64	254,1	
APF de ETA	Sí	747,22	257,2	0,339
	No	698,96	250,3	
Paridad (n=111)	Sí	749,29	335,8	0,868
	No	755,66	365,1	

Ab TPO: anticuerpo antiperoxidasa tiroidea; APF de ETA: antecedentes patológicos familiares de enfermedad tiroidea autoinmune.

En la relación entre el estado nutricional con los niveles de Ac TPO, no hubo diferencias significativas en la comparación de medias, aunque las más elevadas de estas medias se correspondieron con el mayor peso según su estado nutricional (Tabla 3).

Tabla 3 - Relación entre el estado nutricional y los niveles de AbTPO

Estado nutricional (n=120)	AbTPO		Diferencias de medias. Prueba de Kruskal Wallis
	Media	DS	
Normopeso	690,43	366,339	0,667
Sobrepeso	697,60	247,745	
Obesidad grado 1	750,17	222,849	
Obesidad grado 2	760,24	276,525	

En la tabla 4 se relacionan los factores clínicos y ambientales estudiados con el estado de función tiroidea en el momento del diagnóstico de la enfermedad. De acuerdo a lo anterior, 11/120 fueron eutiroideos, 27/120 tenían hipotiroidismo subclínico y 59/120 con hipotiroidismo manifiesto. Se encontró tirotoxicosis en 23/120 pacientes. En ninguno de los factores estudiados (hábito de fumar, consumo de alcohol, preparados estrogénicos, infecciones virales y APF de ETA) se encontró asociación con el estado de la función tiroidea al diagnóstico de la enfermedad ($p > 0,05$).

Tabla 4 - Relación entre los factores clínicos y el estado de función tiroidea al diagnóstico de la TH

Factores clínicos y ambientales (n=120)		Función tiroidea al diagnóstico							
		Eutiroideo (n=11)		Hipotiroidism o subclínico (n=27)		Hipotiroidism o clínico (n=59)		Tirotoxicosis (n=23)	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Hábito de fumar*	No fuma	4	36,4	12	44,4	9	15,3	12	52,2
	Fumador	4	36,4	9	33,3	25	42,4	6	26,1
	Ex fumador	3	27,3	6	22,2	25	42,4	5	21,7
Consumo de alcohol*	No consume	8	72,7	17	63,0	43	72,9	11	47,8
	Consume	3	27,3	10	37,0	16	27,1	12	52,2
Preparados estrogénicos*	Consume	2	18,2	3	11,1	6	10,2	2	8,7
	No consume	8	72,7	16	59,3	34	57,6	15	65,2
	Consumió anteriormente	1	9,1	8	29,6	19	32,2	6	26,1
Infecciones virales*	Sí	7	63,6	16	59,3	39	66,1	11	47,8
	No	4	36,4	11	40,7	20	33,9	12	52,2
APF de ETA*	Sí	5	45,4	13	48,2	19	32,2	9	39,1
	No	6	54,6	14	51,8	40	67,8	14	60,9

*: $p > 0,05$; APF de ETA: antecedentes patológicos familiares de enfermedad tiroidea autoinmune.

En cuanto a la relación entre el estado de la función tiroidea y los niveles de Ac TPO al diagnóstico, es importante señalar que el hipotiroidismo manifiesto muestra los niveles más elevados (839,17). El hipotiroidismo subclínico y la tirotoxicosis valores intermedios obtuvieron 666,16 y 687,14, respectivamente y los pacientes eutiroideos mostraron los niveles más bajos con 480,83. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,047$) (Tabla 5).

Tabla 5 - Relación entre el estado de función tiroidea al diagnóstico de la TH y los niveles de Ab TPO

Estado de función tiroidea (n=120)	Ab TPO		Diferencias de medias. Prueba de Kruskal Wallis
	Media	DS	
Eutiroideo	480,83	78,5	0,047
Hipotiroidismo subclínico	666,16	174,6	
Hipotiroidismo clínico	839,17	147,1	
Tirotoxicosis	687,14	126,2	

Discusión

La ETA es un trastorno autoinmune complejo y poligénico órgano específico en el cual juegan un papel importante la interacción de factores ambientales y genéticos en su iniciación, progresión y resultado clínico.^(1,2) Los factores genéticos contribuyen en un 70-80 % en su patogénesis y los factores ambientales entre un 20 y un 30 %.

La TH constituye la forma de presentación más frecuente de autoinmunidad tiroidea y epidemiológicamente es de 15 a 20 veces más frecuente en mujeres que en hombres.⁽³⁾ Esto se debe probablemente a las diferencias en el sistema inmune entre ambos sexos. Se plantea que las mujeres muestran un sistema inmune más reactivo y, por ende, más propenso a este tipo de enfermedad.^(4,6) En nuestro estudio, de los 120 sujetos estudiados, 111 eran mujeres, coincidiendo con lo reportado en la literatura revisada, donde todos los estudios refieren el predominio de la enfermedad en el sexo femenino.^(7,9,32,34)

En cuanto a la edad se plantea que la presencia de anticuerpos anti tiroideos tiene un pico alrededor de los 45-50 años en los pacientes con TCH.⁽¹²⁾ Los resultados de nuestro estudio coinciden con la mayoría de los reportados en otros estudios, donde las edades de mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad se encuentran entre los 30 y 50 años. Sin embargo, hubo un número importante de mujeres en las edades comprendidas entre los 50 y los 69 años, lo cual estaría en relación quizás con la disminución de la función tiroidea que suele ocurrir de forma fisiológica en la edad adulta, el cual se considera de posible etiología autoinmune y que aumenta su prevalencia con la edad.^(32,35)

En el presente estudio predominó el color de la piel blanca sobre la negra y la mestiza, pero sin diferencias significativas. Se ha descrito el predominio de la TH en personas de color de la piel blanca, lo que hace que nuestros resultados coincidan con los de otras

investigaciones.^(32,36) Sin embargo, muchos estudios no tienen en cuenta este elemento como una particularidad en la TH.

Varias investigaciones reportan que la TSH y el índice de masa corporal (IMC) se correlacionan de manera positiva. No obstante, la elevación en los niveles de TSH en los pacientes con obesidad podría indicar una falla tiroidea de fondo, que en la mayoría de los casos sería de etiología autoinmune.⁽³⁷⁾ Existe una creciente evidencia de que la obesidad está ligada a la disfunción tiroidea a través de una desregulación de la unidad hipotálamo hipófisis, tejido adiposo y que además a través de la leptina desencadena autoinmunidad tiroidea.⁽³⁸⁾

El estudio *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) mostró que la prevalencia de tests positivos para anticuerpos tiroideos y niveles séricos normales de TSH, no difiere en pacientes con obesidad incluso mórbida y en la población en general.^(37,39) Nuestros resultados son similares a los de este estudio pues, aunque predominó el exceso de peso corporal en la población de estudio, no hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos en cuanto al IMC y no se encontró ningún paciente con obesidad mórbida. Observamos también que la media de los anticuerpos Ab TPO, aunque fue mayor en el grupo de obesidad grado 2, fue similar en los diferentes grupos.

El humo del tabaco contiene varios bociógenos potentes que interfiere con la actividad de NIS (transportador de yodo intratirocitos por el simportador de yoduro de sodio), tiroperoxidasa tiroidea y la oxidasa dual (DUOX), haciendo del tabaquismo un factor de riesgo importante para la enfermedad de la tiroides.⁽³⁸⁾ En nuestra investigación, la mayoría de los sujetos eran fumadores actuales y un porcentaje considerable ex fumadores. La media de los niveles de anticuerpo anti TPO fue mayor en los no fumadores y el hábito de fumar se relacionó más con el hipotiroidismo subclínico y el hipotiroidismo clínico.

La mayoría de los autores coinciden en que el hábito de fumar constituye un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de la EGB y la orbitopatía tiroidea.⁽¹⁸⁾ Menos conocido es el hallazgo más reciente de que fumar en cierta medida protege contra el hipotiroidismo.⁽⁵⁾

Nuestros resultados no coinciden con lo descrito anteriormente y con los resultados del estudio HUNT de base poblacional en Noruega, donde los fumadores actuales tuvieron una menor prevalencia de hipotiroidismo subclínico y de hipotiroidismo manifiesto que los que nunca fumaron.⁽¹⁹⁾ En la cohorte de Ámsterdam AITD, como en la tercera Encuesta Nacional

de Examen de Salud y Nutrición, los fumadores actuales tuvieron una prevalencia más baja de Ab TPO en comparación con los no fumadores.^(5,6) En nuestro estudio no existieron diferencias en la prevalencia de anticuerpos entre los fumadores y los no fumadores, pero si la media de los niveles de Ab TPO fue mayor en los no fumadores. Los anticuerpos Ab Tg estuvieron presentes de forma similar tanto en los fumadores como los no fumadores. No obstante, no consideramos que esta sea una relación causa efecto. Por tanto, la discrepancia no debe estar relacionada con una base científica sólida.

Con respecto a los exfumadores un 32,5 % de nuestros sujetos de estudio tenía esta condición. En el estudio prospectivo DanThyr, 140 pacientes diagnosticados con hipotiroidismo autoinmune habían dejado de fumar con más frecuencia en el últimos 2 años antes del diagnóstico que 560 controles pareados (16,4 % vs. 3,4 %). El mayor riesgo de hipotiroidismo autoinmune al dejar de fumar fue transitorio: los OR <1 año después de dejar de fumar, 1 a 2 años después de dejar de fumar y 3 a 10 años después de dejar de fumar fueron 7,36; 6,34 y 0,75 (IC del 95 %), respectivamente.⁽⁴⁰⁾ Esto refleja que mientras más tiempo de haber dejado de fumar, el riesgo de hipotiroidismo autoinmune, aunque sea transitorio, es menor. Tenemos que tener en cuenta también que la exposición al humo del cigarro de otras personas en los pacientes no fumadores altera la función tiroidea e induce estrés inflamatorio que altera la síntesis de la hormona tiroidea y la captación de yodo,^(6,38) por lo que se deben tomar medidas también para protegerse contra el humo ajeno.

Existen controversias en cuanto al consumo de alcohol y su efecto sobre el desarrollo o no de autoinmunidad tiroidea. En nuestro estudio el 65,8 % de los sujetos no consumía bebidas alcohólicas y la media de los anticuerpos AbTPO en este grupo fue menor. Un estudio danés de casos y controles no encontró relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de novo de anticuerpos anti TPO, pero los participantes que desarrollaron un hipotiroidismo autoinmune manifiesto consumieron menos alcohol que los que permanecieron eutiroideos.^(16,17) En este estudio no se encontró tampoco relación entre el consumo de alcohol y la formación de anticuerpos de novo, pero si es de destacar que la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo manifiesto no consumían bebidas alcohólicas.

Encontramos que la mayoría de los sujetos del estudio no eran bebedores actuales y a su vez tuvieron mayor prevalencia de hipotiroidismo clínico (72,9 %), lo cual hace que nuestros resultados hablen a favor de un posible efecto protector del consumo moderado de alcohol

contra el desarrollo de la enfermedad.⁽⁶⁾ Este efecto protector contra la ETA también se ha descrito para otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la diabetes tipo 1.^(6,21) Aun el mecanismo de acción de estos efectos protectores del alcohol no se ha esclarecido totalmente.⁽²¹⁾

De mayor relevancia en la revisión actual es el uso de estrógenos en las mujeres, ya sea como anticonceptivo en su etapa reproductiva o como reemplazo hormonal en la posmenopausia. Es de destacar que la mayoría de las mujeres de nuestro estudio no usaron nunca preparados estrogénicos. La media de los anticuerpos anti TPO fue mayor en las mujeres que consumían actualmente preparados estrogénicos y más de la mitad de las que no consumían, desarrollaron un hipotiroidismo clínico.

Un estudio transversal de la cohorte AITD de Ámsterdam indicó una menor frecuencia de uso de estrógenos en mujeres eutiroideos con Ab TPO en comparación con las que tenían Ab TPO negativo. El uso constante de estrógenos también pareció proteger contra el desarrollo de hipertiroidismo subclínico o manifiesto pero no contra el hipotiroidismo autoinmune, resultados que no coinciden con los nuestros.⁽⁵⁾

En estudios prospectivos de casos y controles anidados en la cohorte de Ámsterdam AITD se observó una asociación límite ($p=0,06$) entre el uso actual de estrógenos y la aparición de novo de TPO-Ab y/o Tg-Ab, pero el efecto protector de los estrógenos en el desarrollo de hiper o hipotiroidismo no estaba presente.^(20,21,22)

En nuestra investigación la mayoría de las mujeres que no consumían estrógenos actualmente desarrollaron un hipotiroidismo clínico manifiesto pero sin diferencias significativas con respecto a las mujeres que consumían o consumieron estrógenos. Un largo estudio basado en la población danesa también, observó un efecto protector del uso de anticonceptivos orales para el desarrollo de la enfermedad de Graves, no así para la TH.⁽²¹⁾

El 71,2 % de las mujeres estudiadas habían parido y de ellas, el 70,9 % tuvieron 2 o más hijos. Se plantea que el periodo posparto conlleva un riesgo de desarrollar la enfermedad de Graves y la tiroiditis posparto es a menudo precursora del hipotiroidismo autoinmune permanente.^(41,42) La ETA tiene una prevalencia mucho mayor en las mujeres que en los hombres relacionado en parte con el embarazo.

Está descrito que después del parto los anticuerpos antitiroideos rebotan con un aumento transitorio. El microquimerismo fetal, que es la presencia de un reducido número de células

del feto en la madre, es importante para considerar la paridad como un factor de riesgo para la ETA. La respuesta de la inmunidad materna contra los antígenos fetales puede desencadenar una enfermedad autoinmune como la ETA.^(12,43) Nuestros resultados coinciden con que la paridad constituye un factor de riesgo para desarrollar la tiroiditis de Hashimoto. A pesar de la falta de estudios epidemiológicos, las infecciones virales también se han incluido entre los factores desencadenantes de enfermedades autoinmunes porque algunos virus comparten secuencias parciales con antígenos del tejido tiroideo.^(23,24) Un ejemplo de lo anterior es el virus de la hepatitis C, que se ha visto estrechamente vinculado al desarrollo de autoinmunidad tiroidea.⁽²³⁾ También se han detectado enterovirus en los sujetos con tiroiditis de Hashimoto.⁽⁴⁴⁾

Por otra parte, cabe destacar que los diferentes estudios no han proporcionado ninguna confirmación de vínculo entre la infección viral y la tiroiditis de Hashimoto. Solo se han citado pruebas circunstanciales.^(38,45) Más recientemente se ha hipotetizado que el estrés ambiental no infeccioso podría reactivar las infecciones virales latentes y desencadenar una enfermedad autoinmune en individuos genéticamente predispuestos.⁽⁴⁶⁾

En nuestro estudio la media de los anticuerpos Ab TPO fue mayor en los sujetos que refirieron el antecedente de infección viral previo al debut de la enfermedad (792,67), lo que relaciona estrechamente este factor con el desarrollo de autoinmunidad tiroidea.

En un estudio realizado en Caracas de los 32 casos de tiroiditis autoinmunes el 40,63 % presentaron antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, más comúnmente la madre o la hija. De estos, 10 tenían el diagnóstico de TH y solo dos de ellos refirieron antecedentes personales de enfermedad autoinmune sistémica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en un caso y esclerosis sistémica (esclerodermia) en el otro.⁽⁴⁷⁾

En nuestro estudio se observó una frecuencia inferior de sujetos con antecedentes familiares de ETA (20,0 %) y predominaron aquellos que no refirieron el antecedente. Varios estudios se refieren a la asociación de enfermedad tiroidea autoinmune con otras enfermedades autoinmunes endocrinas o sistémicas o con otros procesos que explican la agregación familiar de la enfermedad y la susceptibilidad genética determinada por los antígenos de histocompatibilidad (HLA).⁽⁴⁷⁾

Otro estudio realizado en nuestro país encontró la presencia de antecedentes patológicos familiares de enfermedad tiroidea en el 60,97 % de los pacientes.⁽³²⁾ Nuestros resultados no

coinciden con los descritos anteriormente, pues predominaron los sujetos sin antecedentes familiares de ETA, aunque no se encontró diferencias significativas entre las medias del anticuerpo Ab TPO. *Araujo* y otros⁽⁴⁸⁾ encontraron una alta prevalencia y similar de autoinmunidad tiroidea en pacientes con DM1 y sus familiares de primer grado. De hecho, se ha demostrado una fuerte asociación genética entre DM1 y la ETA, lo que pudiera indicar que ambas enfermedades comparten similares genes de susceptibilidad genética.^(49,50,51) En un estudio en Chile, las enfermedades autoinmunes concomitantes más frecuentes fueron el vitiligo y el síndrome de Sjögren, y sólo 2 hombres tenían otra enfermedad autoinmune (DM1).^(48,49)

Solo encontramos en el actual estudio 14 sujetos con antecedentes de otras enfermedades autoinmunes, de las cuales las que predominaron fue la DM1 en 9 sujetos y el vitiligo en 7. Esto coincide con lo reportado en la literatura sobre la frecuencia de las enfermedades autoinmunes concomitantes.^(48,49,50,51)

Se plantea que alrededor del 50 % de sujetos que presentan anticuerpos Ab TPO positivos se encuentran eutiroideos, mientras que la mayoría presentan un hipotiroidismo subclínico.^(2,52) En el estudio realizado por *Yanes* y otros⁽³²⁾ predominaron los pacientes funcionalmente eutiroideos (58,53 %). La mayoría de nuestros pacientes se encontraban hipotiroideos al momento del diagnóstico (59/120), no así los eutiroideos que fueron el menor número (11/120), lo cual no está en correspondencia con lo descrito en la literatura revisada. Esto puede explicarse porque al realizar el estudio en un instituto de investigación los pacientes que acuden a consulta habitualmente presentan disfunción tiroidea.

De manera coincidente los niveles de Ab TPO fueron más elevados en estos pacientes hipotiroideos pero sin diferencias significativas con respecto al resto de los estados de función tiroidea. Esto coincide con otros estudios que encontraron la prevalencia de anticuerpos Ab TPO positivos en la disfunción tiroidea y no en sujetos eutiroideos.^(50,51,52)

A modo de conclusión, en nuestro estudio no existió asociación entre los factores clínicos y ambientales en relación a los niveles de Ac TPO y el estado de la función tiroidea. Existió predominio del hipotiroidismo manifiesto al diagnóstico de la TH. Por esto encomendamos diseñar nuevas investigaciones que profundicen más en el estudio de los factores clínicos y ambientales que se asocian a la tiroiditis de Hashimoto en pacientes y en familiares de primer

grado. Recomendamos que estos estudios no carezcan de limitaciones en los métodos de determinación de los anticuerpos y cuyos resultados puedan ser generalizables.

Referencias bibliográficas

1. Duncan J, Topliss. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab* 2016;31:493-99. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.4.493>
2. Dong JH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev for Med Pharmacol Sci*. 2014 [acceso: 18/10/2021];18:3611-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535130/>
3. Gómez E. Endocrinología clínica. Tiroides. 5ta ed. México D.F: Editorial El Manual Moderno; 2016. pp 101-3.
4. Astarita G, Gauna A, Gurfinkiel M, Sequera A. Thyroid autoimmunity: common and distinctive pathogenic mechanisms in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2012 [acceso: 18/10/2021];49:138-44. Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2012-vol49/numero-03/vol49-03-006-eng.html>
5. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab* 2016;31:213-22. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.213>
6. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R241-52. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0047>
7. Mc Combe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19:392-402. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458512452331>
8. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after Hashimoto. *Eur Thyroid J*. 2013;1:243-50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000343834>
9. Lepez T, Vandewoestyne M, Hussain S, Van Nieuwerburgh F, Poppe K, Velkeniers B, *et al*. Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. *PLoS One*. 2011;6:e29646. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029646>

10. El Hajj G, Yahya AF, Medlej R, Sebaaly G, Souaid M, Halaby G. Autoimmune thyroid disease. Clinical and biological correlations. *J Med Liban*. 2009;57(4):218-25. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.379>
11. Zivanovic D, Sipetic S, Stamenkovic M, Milasin J. Graves basedow disease and potential risk factors. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(8):633-8. DOI: <https://doi.org/10.2298/vsp0808633z>
12. Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand OJ, Newby PR, Jackson LE, Hargreaves CE, *et al*. Skewed x chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: an association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E127-31. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2667>
13. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol*. 2017;8:50. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00050>
14. Lee HJ, Li Ch, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases. Review *J Autoimmun*. 2015;64:82-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009>
15. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A, Vejbjerg P, Jorgensen T, Perrild H, *et al*. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:120-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04008.x>
16. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, *et al*. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population based case-control study. *Eur J Endocrinol* 2012;167:483-90. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0356>
17. Carle A, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, *et al*. Graves' hyperthyroidism and moderate alcohol consumption: evidence for disease prevention. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:111-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12106>
18. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:145-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12222>
19. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1428-32. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1428>

20. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:396-401. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01862.x>
21. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab* 2016; 31:213-22. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.213>
22. Frank P, Kay CR. Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *Br Med J*. 1978 [acceso: 06/01/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1608759>
23. Fallahi P, Ferrari SM, Politti U, Giuggioli D, Ferri C, Antonelli A. Autoimmune and neoplastic thyroid diseases associated with hepatitis C chronic infection. *Int J Endocrinol* 2014 [acceso: 09/12/2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211174>
24. Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL, Shin SJ, Dai CY, Chen SC, *et al*. Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol*. 2000; 142:431-437. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1420431>
25. Tran HA, Jones TL, Ianna EA, Foy A, Reeves GE. Thyroid disease in chronic hepatitis C infection treated with combination interferon- α and ribavirin: management strategies and future perspective. *Endocr Pract* 2013;19(2):292-300. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP12195.RA>
26. Rapoport B, McLachlan SM. Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a th1-type cytokine disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4060-1. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3011>
27. Cogni G, Chiovato L. An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones*. 2013,12(1):19-29. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03401283>
28. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:396-401. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01862.x>

29. Strieder TG, Tijssen JG, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga W. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) Score. *Arch Intern Med.* 2008;168:1657-63. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1657>
30. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab.* 2016;31:213-22. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.213>
31. Navarro Despaigne D. Epidemiología de las enfermedades del tiroides en Cuba. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2004 [acceso: 24/09/2018];15(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000100004&lng=es
32. Yanes M, Turcios S, Alavés E, Cruz J, Rodríguez L, Yanes MA, *et al.* Caracterización clínica y funcional en pacientes con diagnóstico inicial de tiroiditis de Hashimoto en el año 2007. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2008 [acceso: 24/09/2018];9(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532008000200002&lng=es
33. Melo Cala P, Rodríguez González JC, Pizarro Lou L, Hernández Garcés A, Marrero Rodríguez MT. RIA marcado con I125 producido y comercializado por el Centro de Isótopos (CENTIS). 2018 [acceso: 20/09/2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532003000100002
34. McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA* 2014;311:1563-5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285606>
35. Topliss DJ. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31:493-9. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.4.493>
36. Lontiris MI, Mazokopakis EE. 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 need more investigation. *Hell J Nucl Med* 2017;20(1):51-6. DOI: <https://doi.org/10.1967/s002449910507>
37. Montoya Morales DS, Tapia González MA, Alamilla Lugo L, Sosa Caballero A, Muñoz Solís A, Jiménez Sánchez M. Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015 [acceso: 20/09/2019];53(Supl 1):S18-22. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457744941003.pdf>

38. Duntas LH. Environmental factors and thyroid autoimmunity. *Annales d'Endocrinologie*.2011;72:108-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2011.03.019>
39. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5:40-4. DOI: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.856>
40. Carle A, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Banke Rasmussen L, *et al*. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism: a population-based, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:764-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04455.x>
41. Rotondi M, Pirali B, Lodigiani S, Bray S, Leporati P, Chytiris S, *et al*. The post-partum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor. *Eur J Endocrinol* 2008 [acceso: 20/09/2019];159:161-5. Disponible en: <https://ej.ebioscientifica.com/downloadpdf/journals/eje/159/2/161.pdf>
42. Stagnaro Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:652-7. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1980>
43. Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, Kyvik KO, Orstavik KH, Hegedus L. High frequency of skewed x-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: A possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5949-53. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1366>
44. Hammerstad SS, Jahnsen FL, Tauriainen S, Hyöty H, Paulsen T, Norheim I, *et al*. Inflammation and increased myxovirus resistance protein an expression in thyroid tissue in the early stages of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2013;23:334-41. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0264>
45. Mori K, Yoshida K. Viral induction in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:418-24. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32833cf518>
46. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev*. 2014;35:59-105. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1055>

47. Marsiglia G. Enfermedad tiroidea autoinmune: Estudio clínicoepidemiológico. Gac Med Caracas. 2008 [acceso: 20/11/2020];116(1):23-36. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036747622008000100005&lng=es
48. Araujo DB, Barone B, Melletti NFT, Oliveira MMS, Zadjenverg L, Tortora RP, *et al.* Thyroid disorders are common in first-degree relatives of individuals with type 1 diabetes mellitus. Arch Endocrinol Metab. 2015;59(2):112-5. DOI: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000022>
49. Hansen MP, Matheis N, Kahaly HJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. World J Diabetes. 2015;6:67-79. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.67>
50. Piraino N, Sepúlveda N, Cavada CH. Tiroiditis crónica de Hashimoto: Serie clínica. Rev. Med. Chile. 2010 [acceso: 20/11/2020];138(7):827-31. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000700006&lng=es
51. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. Annu Rev Pathol. 2014;9:147-56. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104713>
52. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, *et al.* Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Judith Parlá Sardiñas.

Curación de datos: Judith Parlá Sardiñas, Obdulio González Hernández.

Análisis formal: Obdulio González Hernández.

Investigación: Judith Parlá Sardiñas, Julio Jassiel de La Rosa, Ileana Cubas Dueñas.

Metodología: Obdulio González Hernández, María Teresa Marrero.

Redacción del borrador original: Judith Parlá Sardiñas.

Redacción, revisión y edición: Judith Parlá Sardiñas, Marelys Yanes Quesada, Cecilia Pérez Gesen.