

Factores clínicos y ambientales asociados a la enfermedad de Graves-Basedow

Clinical and Environmental Factors Associated with Graves-Basedow Disease

Judith Parlá Sardiñas¹ <https://orcid.org/0000-0002-1289-9848>

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

Carla Pamela Salazar Saavedra¹ <https://orcid.org/0009-0001-8019-4444>

Ileana Cubas Dueñas¹ <https://orcid.org/0000-0001-7051-7011>

Silvia Elena Turcios Tristán¹ <https://orcid.org/0000-0002-4900-4542>

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

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

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

RESUMEN

La *enfermedad de Graves Basedow* se considera una enfermedad poligénica y multifactorial, resultante de una interacción compleja de factores genéticos y ambientales.

Objetivo: Determinar la posible asociación de algunos factores clínicos y ambientales con los niveles de anticuerpos antitiroideos en pacientes con enfermedad de Graves Basedow.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal con 60 personas con diagnóstico de la enfermedad de Graves Basedow. Se estudiaron las variables edad, sexo, color de la piel, estado nutricional, índice de tirotoxicosis, presencia de orbitopatía tiroidea, paridad, tabaquismo, consumo de alcohol y de preparados estrogénicos, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes. Se determinaron antireceptor de TSH, T3 y T4.

Resultados: Predominó el sexo femenino, la edad entre 50-59 años (40 %) y el color de piel blanca (51,7 %). El 35 % eran fumadores y el 33,3 % exfumadores. El 71,7 % no consumía bebidas alcohólicas. La mayoría de las mujeres no consumían estrógenos y tenían un hijo o más. Solo el 46,7 % de los pacientes tenía antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y uno tenía antecedentes personales de diabetes *mellitus* tipo 1. No se demostró asociación significativa de los valores del anticuerpo antireceptor de TSH con ninguna de las variables estudiadas.

Conclusiones: Los niveles de anticuerpos antitiroideos no se relacionaron con los factores clínicos y ambientales estudiados.

Palabras clave: enfermedad de Graves Basedow; anticuerpos antitiroideos; factores ambientales.

ABSTRACT

Graves Basedow disease is considered a polygenic and multifactorial disease, resulting from a complex interaction of genetic and environmental factors.

Objective: To determine the possible association of some clinical and environmental factors with the levels of antithyroid antibodies in patients with Graves Basedow disease.

Methods: An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out with 60 individuals diagnosed with Graves Basedow disease. The variables of age, sex, skin color, nutritional status, thyrotoxicosis index, presence of thyroid orbitopathy, parity, smoking, consumption of alcohol and estrogen preparations, family history of thyroid disease and personal history of other autoimmune diseases were studied. Anti-TSH receptor, T3 and T4 were determined.

Results: Female sex predominated, age 50-59 years (40%) and white skin color (51.7%). 35% were smokers and 33.3% were former smokers. 71.7% did not consume alcoholic beverages. Most women were not taking estrogen and had one or more children. Only 46.7% of the patients had a family history of thyroid disease and one had personal history of type 1 diabetes mellitus. No significant association of anti-TSH receptor antibody values with any of the variables studied was demonstrated.

Conclusions: Antithyroid antibody levels were not related to the clinical and environmental factors studied.

Keywords: Graves Basedow disease; antithyroid antibodies; environmental factors.

Recibido: 17/09/2023

Aceptado: 13/02/2024

Introducción

En las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETA) la autoinmunidad contra antígenos tiroideos, es inducida por la interacción entre la susceptibilidad genética y los factores ambientales.^(1,2,3) Esto lleva a la pérdida de la tolerancia inmunitaria para los antígenos de la tiroides y, en particular, para el receptor de la TSH (hormona estimulante de la tiroides).^(4,5)

Existen factores clínicos relacionados con el desarrollo de la autoinmunidad tiroidea. Entre ellos se citan el sexo, la edad, la paridad y etapa posparto, así como también, los antecedentes familiares de ETA u otra enfermedad autoinmune. Por su parte, entre los factores ambientales que pudieran desencadenarla, se mencionan el consumo de yodo, de alcohol, el hábito de fumar, las concentraciones de selenio (Se) y vitamina D, el estrés, algunos medicamentos (preparados estrogénicos, antivirales y el interferón alfa, entre otros), infecciones virales (virus de la hepatitis C) y la exposición a radiaciones.⁽⁶⁾

Epidemiológicamente las enfermedades autoinmunes de tiroides afectan del 2 al 4 % de las mujeres y el 1 % de los hombres.⁽³⁾ Algunos investigadores plantean que las mujeres muestran un sistema inmune más reactivo y, por ende, más susceptible a la aparición de enfermedades autoinmunes.^(7,8,9) La inactivación del cromosoma X que se produce en las mujeres durante la primera semana del desarrollo embrionario, también puede contribuir significativamente a la alta incidencia de esta enfermedad en el sexo femenino. En cuanto al uso de estrógenos, algunos plantean que su empleo actúa como protector para el desarrollo de esta enfermedad.^(10,11,12)

La principal causa de hipertiroidismo en el mundo es la enfermedad de Graves.⁽¹³⁾ La prevalencia del hipertiroidismo se ha estimado entre el 0,8 % y el 1,3 %.^(2,3) La incidencia viene en aumento y actualmente se encuentra entre 24 y 93 casos por cada 100.000 habitantes/año, aproximadamente, en áreas yodo suficientes.⁽³⁾ En Cuba no tenemos datos de prevalencia o incidencia del hipertiroidismo por enfermedad de

Graves, pero se asume que puede ser similar a la de otras regiones con suficiencia de yodo.

La presencia de anticuerpos antitiroideos tiene un pico alrededor de los 45-50 años.⁽¹⁴⁾ En su reactividad, los factores genéticos contribuyen entre el 70 % y el 80 %, mientras que los ambientales lo hacen entre el 20 y el 30 %.⁽⁶⁾

El origen de las ETA es multifactorial. En este sentido, en un estudio europeo publicado, sus autores tuvieron como propósito, crear un puntaje sencillo para calcular el riesgo de desarrollar hipotiroidismo o hipertiroidismo clínicos (*Thyroid Events Amsterdam, THEA*).⁽¹⁵⁾ En él, se incluyeron mujeres sanas y familiares de primer y segundo grado, y de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow diagnosticada. Los criterios de selección se basaron en la mayor prevalencia de estas enfermedades en pacientes del sexo femenino, con historia familiar de ETA y con exposición a determinados factores ambientales (hábito de fumar, uso de medicación con estrógenos y alta exposición al yodo).^(15,16) Este estudio demostró la relación entre el puntaje bajo y la incidencia menor de disfunción tiroidea autoinmune, para los siguientes 5 años.⁽¹⁶⁾

En Cuba, existen pocos estudios de prevalencia de EGB. *Navarro* y otros,⁽¹⁷⁾ en una publicación del año 2004 plantearon una prevalencia de autoinmunidad tiroidea del 35 % en mujeres jóvenes con bocio. En el 2020 se realizó una investigación en el Instituto de Endocrinología (INEN), donde *Parlá* y otros⁽¹⁸⁾ encontraron que no existió asociación entre los factores clínicos y ambientales estudiados en relación con los niveles de Ac TPO y el estado de la función tiroidea, con predominio del hipotiroidismo manifiesto al diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto (TH).

Sobre el tema de investigación no encontramos referencias ni publicaciones en Cuba. La identificación de factores asociados al desarrollo de una EGB puede contribuir a un mejor conocimiento de esta enfermedad en nuestro medio, al reconocimiento de factores que pudieran ser modificables, para los cuales se pueden sugerir estrategias de prevención. Además, puede ayudar a identificar los individuos con mayor susceptibilidad para el desarrollo de una EGB, y así mejorar el diagnóstico y tratamiento temprano.

Este estudio fue realizado con el objetivo de determinar la posible asociación de algunos factores clínicos y ambientales con los niveles de anticuerpos antitiroideos en pacientes con enfermedad de Graves Basedow.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. El grupo de estudio se conformó con 60 pacientes entre 19 y 75 años de edad que acudieron a las consultas de tiroides del (INEN) con diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow en el período comprendido entre septiembre 2019 y mayo 2020. Se excluyeron del estudio los pacientes con tratamiento inmunosupresor, antecedentes de trasplante, hemodiálisis, quimioterapia o plasmaféresis en los últimos meses y los pacientes con enfermedad infecciosa aguda.

Las variables estudiadas incluyeron edad, sexo, color de la piel, estado nutricional, índice de tirotoxicosis, presencia de orbitopatía tiroidea, paridad, tabaquismo, consumo de alcohol, de preparados estrogénicos, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y personales de otras enfermedades autoinmunes. Se realizó determinación cuantitativa *in vitro* de las pruebas de función tiroidea TSH, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) por radioinmunoanálisis.^(3,16,18) Se empleó también dicho método para la determinación cuantitativa de los anticuerpos anti receptores de TSH (Ab TSH-R) en suero humano Anti TSH-R RIA KIT.

Después de la selección se solicitó la aceptación de los pacientes para participar en la investigación con la firma del consentimiento informado. Se revisó la historia clínica para extraer los datos necesarios para realizar el estudio y se les hizo una entrevista para completar los datos que no estuvieran disponibles en la historia clínica.

Criterios para la definición teórica de EGB

Criterio clínico

Índice de tirotoxicosis⁽³⁾

Síntomas	Sí	No	Signos	Sí	No
Astenia	+2	-	Bocio	+3	-3
Disnea al esfuerzo	+1	-	Soplo tiroideo	+3	-2
Palpitaciones	+2	-	Hiperquinesia	+4	-2
Intolerancia al calor	+5	-5	Tremor	+1	
Sudoraciones	+3	-	Manos calientes	+2	-2
Aumento del apetito	+3	-	Manos húmedas	+1	-1
Disminución del apetito	-3	-	Pulso >90/min	+3	-
Nerviosismo	+2	-	Pulso <80/min	-3	-
Pérdida de peso	+3	-	Fibrilación auricular	+4	-
Aumento de peso	-3	-	Signo de Von Graefe	+1	-
-	-	-	Retracción palpebral	+2	-
-	-	-	Exoftalmos	+2	-

Evaluación del índice: ≤10 puntos; normal/ entre 11 y 19 puntos; dudoso ≥20 puntos, hipertiroidismo.

Criterio bioquímico^(3,16,18)

Valores bajos o suprimidos de TSH con aumento de los valores de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4).

Estudios inmunológicos. Elevación de los anticuerpos Ab TSH-R y elevación de otros anticuerpos tiroideos antiperoxidasa tiroidea (Ab TPO) y antitiroglobulina (Ab Tg), menos específicos.^(17,18)

Criterios imagenológicos⁽³⁾

Ecografía tiroidea. Tiroides de crecimiento difuso con marcado incremento de la vascularización.

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 porcentajes para las cualitativas. Se empleó la prueba de la ji al 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 TSH-R en diferentes categorías de variables cualitativas se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney y Kruskal Wallis 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 $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Endocrinología. Los participantes del estudio dieron previamente su consentimiento informado por escrito y no implicó riesgos para su salud pues se trabajó con la historia clínica y la entrevista médica. La información recogida se utilizó con fines netamente científicos y se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos.

Resultados

Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico de BTB, en edades entre 19 y 75 años. Existió un predominio del sexo femenino (80 %) y del grupo de edad de 50 a 59 años (35 %). En hombres solo se encontraron 12 casos, las frecuencias entre los grupos de edades fueron similares y no hubo diferencias entre los grupos analizados (tabla 1).

Tabla 1 - Pacientes estudiados según edad y sexo

Grupos de edades (años)	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
19 – 29	6	10	2	3,33	8	13,33
30 – 39	3	5	3	5,00	6	10,00
40 – 49	9	15	2	3,33	11	18,33
50 – 59	21	35	3	5,00	24	40,00
60 y más	9	15	2	3,33	11	18,33
Total	48	80	12	20,00	60	100,00

$$X^2 = 4,358; p = 0,22.$$

Al analizar otras características se encontró que más de la mitad de los casos, tenían color de piel blanca (51,7 %) y valoración nutricional de normopeso (56,7 %). La mayor parte de los casos no refirieron el antecedente previo de infección viral (73,3 %) y se recogió una frecuencia de fumadores del 35 % y de exfumadores del 33,3 %. En cuanto al consumo de alcohol, solo el 28,3 % consumían alcohol de forma esporádica, sin cumplir los criterios de alcoholismo establecidos por la III Encuesta nacional de factores de riesgo.⁽¹⁹⁾ El dato de tratamiento de preparados estrogénicos en la mujer en el momento del diagnóstico se recogió solo en el 12,5 %, pero en el 37,5 % hubo referencias de tratamiento previo. Por otra parte, la mayoría de las mujeres del estudio (88,3 %) tuvo antecedentes de paridad (tabla 2).

Tabla 2 - Factores clínicos y ambientales estudiados

Factores clínicos y ambientales		n	%
Color de la piel	Blanca	31	51,7
	Negra	20	33,3
	Mestiza	9	15,0
Estado nutricional	Bajo peso	4	6,6
	Normopeso	34	56,7
	Sobrepeso	13	21,7
	Obesidad grado 1	9	15,0
Antecedentes de infecciones virales		16	26,7
Hábito de fumar	No fuma	19	31,7
	Fumador	21	35,0
	Ex fumador	20	33,3
Consumo de alcohol		17	28,3
Preparados con estrógenos	Consumo	6	12,5
	No consumo	24	50,0
	Consumo anterior	18	37,5
Antecedentes de paridad (n = 48)		40	83,3

Las características de los factores clínicos y humorales relacionados con la enfermedad de Graves Basedow se describieron en la tabla 3. Los antecedentes familiares de primer grado con enfermedad tiroidea fueron referidos en el 21,7 % y de segundo grado en el 25 % de los casos. Solo un paciente presentó antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 1. La totalidad de los casos tuvo positivo el anticuerpo antirreceptor de TSH. La frecuencia de positividad del anticuerpo

antitiroglobulina y del antitiroperoxidasa fue del 70 % y del 6,6 %, respectivamente.

Tabla 3 - Factores clínicos y humorales relacionados con la enfermedad de Graves Basedow

Factores clínicos y humorales	n	%
Antecedente de FPG de enfermedad tiroidea	13	21,7
Antecedentes de FSG de enfermedad tiroidea	15	25,0
Antecedentes personales de diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	1	1,7
Presencia de orbitopatía	25	41,6
Anticuerpo antirreceptor TSH ≥ 14 UI/L	60	100
Anticuerpo antiperoxidasa ≥ 25 UI/L	4	6,6
Anticuerpo antitiroglobulina ≥ 100 UI/L	42	70,0

FPG: familiares de primer grado; FSG: familiares de segundo grado.

En la tabla 4 se observó la relación entre los factores clínicos de la enfermedad de Graves-Basedow con los niveles de AbTSH-R. Las medias más elevadas se encontraron en el grupo etario de 19 - 29 años ($35,35 \pm 23,2$) en el sexo masculino ($27,83 \pm 23,4$), en los casos con color de piel negra ($25,57 \pm 12,7$), en los que se refirieron antecedentes familiares de enfermedad tiroidea ($23,04 \pm 15,3$), en los que tuvieron una evaluación nutricional de normopeso ($41,75 \pm 14,1$), con diagnóstico de orbitopatía tiroidea al inicio de la enfermedad ($23,14 \pm 16,9$) y con un valor mayor del índice de tirotoxicosis ($23,70 \pm 14,9$), pero las diferencias no fueron significativas.

En relación con los valores hormonales los valores calculados de las medianas del AbTSH-R fueron mayores en pacientes con valores de TSH menores de 0,05 ($43,19 \pm 22,2$), T4 mayor que 238 ($34,71 \pm 20,5$) y T3 mayor que 6,75 nmol/L ($46,05 \pm 12,7$), sin diferencias significativas entre las categorías de análisis (tabla 4).

Tabla 4 - Relación de los factores clínicos para la enfermedad de Graves Basedow y niveles de anticuerpo antireceptor TSH (Ab TSH-R)

Características (n = 60)		AbTSH-R		p*
		Media	DE	
Grupos de edad	19 – 29	35,35	23,2	0,3270
	30 – 39	21,36	20,5	
	40 – 49	17,69	13,5	
	50 – 59	18,79	15,2	
	60 y más	23,70	14,4	
Sexo	Femenino	20,48	14,9	0,2309
	Masculino	27,83	20,2	
Color de la piel	Blanca	22,69	18,2	0,3549
	Negra	25,57	12,7	
	Mestiza	22,48	22,2	
Antecedente familiar de enfermedad tiroidea	Sí	23,04	15,3	0,865
	No	18,68	17,5	-
Estado nutricional	Bajo peso	23,72	19,0	0,667
	Normopeso	41,75	14,1	
	Sobrepeso	23,92	13,8	
	Obesidad grado I	13,55	11,7	
Presencia de orbitopatía tiroidea	Sí	23,14	16,9	0,5878
	No	20,29	17,1	-
Índice de tirotoxicosis	≤ 23,5	20,48	18,4	0,7283
	> 23,5	23,70	14,9	
TSH (mUI/L)	≤ 0,05	43,19	22,2	0,4933
	> 0,05	20,83	15,3	
T4 (nmol/L)	≤ 238	30,06	17,5	0,2559
	> 238	34,71	20,5	
T3 (nmol/L)	≤ 6,75	18,72	13,5	0,1551
	> 6,75	46,05	12,7	

Leyenda: Ab TSH-R: anticuerpo anti receptor de TSH; TSH: hormona estimulante de la tiroides; T4: tiroxina; T3: triyodotironina; Diferencia estadística ($p < 0,05$)*; Prueba de Kruskal Wallis.

En la tabla 5 se observa que los ex fumadores tuvieron medias superiores del Ab TSH-R ($45,78 \pm 32,56$), también los no consumidores de alcohol ($39,28 \pm 27,71$), las mujeres que tuvieron tratamiento estrogénico ($79,60 \pm 39,58$) y los que refirieron el antecedente de infecciones virales previo al diagnóstico de la EGB ($61,46 \pm 26,36$). Las diferencias entre las medias del anticuerpo y las diferentes categorías estudiadas no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 5 - Relación de factores de riesgo ambientales con los niveles de anticuerpo antireceptor de TSH en los pacientes estudiados

Características ambientales		AbTSH-R		p
		Media	DE	
Hábito de fumar	No fuma	32,26	26,87	0,192
	Fumador	19,94	16,19	
	Ex fumador	45,78	32,56	
Consumo de alcohol	No consume	39,28	27,71	0,628
	Consume	29,76	20,96	
Preparados estrogénicos (n = 48)	Consume	79,60	39,58	0,970
	No consume	21,24	15,34	
	Consumió con anterioridad	19,89	15,09	
Antecedentes de infecciones virales		61,46	26,36	0,598

RTSH: anticuerpo anti receptor de TSH; Diferencia estadística ($p < 0,05$); Prueba de Kruskal Wallis.

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) La EGB constituye una de las formas de presentación de autoinmunidad tiroidea, que 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. Las mujeres muestran un sistema inmune más reactivo y, por ende, más propenso a este tipo de enfermedad.^(7,8) En esta investigación también fue más frecuente el sexo femenino, lo que coincide con lo descrito en la literatura.^(3,7,8,19)

La edad de mayor afectación se cita entre los 30 y los 50 años de edad.⁽¹⁹⁾ Predominó el grupo de mujeres entre 50 y 59 años de edad, pero en general se observó que entre 30 y 59 años de edad, estaban incluidas más de la mitad de ellas, lo que coincide con las investigaciones revisadas.^(20,21,22,23)

La enfermedad predomina en personas con color de piel blanca, lo que coincide con los resultados encontrados.^(21,22,23) En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III de los EE. UU. (NHANES III por sus siglas en inglés) y en el estudio de *Rochester*⁽²⁴⁾ se encontró una mayor prevalencia para personas de color de piel blanca (1,4 %).

No encontramos datos en la revisión realizada acerca del efecto de los estados de malnutrición (por exceso o por defecto) en cuanto a la predisposición para la aparición de la EGB. Existen evidencias sobre la pérdida importante de peso poco tiempo después del debut, y esto se relaciona fisiopatológicamente con un aumento del metabolismo basal.^(22,23)

En un estudio realizado por *Palma-Mera* y otros⁽²⁵⁾ se encontró que, en pacientes con hiperfunción tiroidea subclínica, el 45 % eran sobrepeso, el 36 % normopeso y el 18 % bajo peso. Los resultados encontrados en este estudio son similares. En cuanto a las medias de los anticuerpos AbTSH-R los mayores valores se encontraron en el grupo de pacientes normopeso.

Diferentes metaanálisis muestran una estrecha relación entre la obesidad y la aparición de tiroiditis de Hashimoto como muestra de autoinmunidad tiroidea, no así con la aparición de la EGB.⁽²⁶⁾

Las infecciones virales están descritas como factores desencadenantes de autoinmunidad tiroidea.⁽²⁷⁾ Algunos autores como *Antonelli* y otros,⁽²⁷⁾ establecen una relación directa entre la presencia del antecedente de una infección viral, relacionada con el virus de la hepatitis C y más recientemente con el coronavirus causante de la COVID-19 y el debut de la EGB.^(27,28,29) En esta investigación, la mayoría de los pacientes no presentaban el antecedente de infección viral previa, resultado que no coincide con lo descrito en la literatura.^(27,28,29) Sin embargo, las medias de todos los anticuerpos antitiroideos fueron mayores en los pacientes que tenían el antecedente, lo que sugiere que es probable que el título de anticuerpos sea mayor después de la exposición a una infección viral.^(27,29)

Wiersinga y otros⁽³⁰⁾ señalan la influencia del hábito de fumar en el desarrollo de la EGB y sobre todo su relación con el empeoramiento de la orbitopatía tiroidea, en individuos genéticamente predispuestos.^(30,31,32) Del total de pacientes estudiados en nuestra investigación, la mayor parte estuvo relacionada de alguna manera con el tabaquismo, ya sea porque fumaban o porque eran exfumadores. Las medias del anticuerpo AbTSH-R fueron mayor en los pacientes exfumadores, por lo que coincidiendo con lo reportado en los diferentes estudios,^(33,34) el hábito de fumar estuvo relacionado de alguna forma con la presencia de la EGB en estos pacientes.

Existen controversias en cuanto al consumo de alcohol y su efecto sobre el desarrollo o no de autoinmunidad tiroidea.^(35,36) Se conoce que el alcohol, en exceso, provoca múltiples daños a los órganos de la economía. Sin embargo, en dosis moderada la

evidencia actual apunta sobre un efecto protector en varias enfermedades autoinmunes, entre las que se encuentra la ETA.^(35,36,37) *Carle* y otros^(38,39) también encontraron que el consumo moderado del alcohol se asoció con una menor probabilidad de ETA, con efecto protector, tanto para el hipotiroidismo como para el hipertiroidismo de causa autoinmune. En este estudio, la mayoría de los pacientes no consumían ningún tipo de bebida alcohólica, ni de forma ocasional. Las medias de los anticuerpos AbTSH-R fueron también mayores en este grupo de pacientes. Con estos resultados se puede decir que el posible efecto protector del consumo moderado de alcohol para el desarrollo de la EGB, como se describe en la literatura,^(36,37) no se comprobó en la presente investigación.

Las mujeres que consumían preparados estrogénicos en el momento de la investigación, mostraron los valores mayores de media del anticuerpo AbTSH-R, comparado con aquellas que los habían consumido anteriormente y con las que no lo habían consumido nunca.

En cuanto al uso de estrógenos y su relación con el desarrollo de ETA, existen controversias en la literatura revisada. *Wiersinga* y otros⁽⁶⁾ 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). Por otro lado, 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 anticuerpos antiperoxidasa o anti tiroglobulina y no se evidenció el efecto protector de los estrógenos contra el desarrollo de ETA.⁽⁶⁾ Los autores de otro estudio realizado en Dinamarca, observaron un efecto protector del uso de contraceptivos orales para el desarrollo de la EGB (OR, 0,68; 95 % IC, 0,49 a 0,93) pero no para la TH.⁽⁴⁰⁾

La mayoría de los estudios revisados coinciden en que los estrógenos establecen cierta protección contra el desarrollo de la EGB.^(6,40) En esta investigación no se demostró el efecto protector de los estrógenos para la EGB, pues las mujeres que consumían preparados estrogénicos tuvieron los mayores valores de media del anticuerpo Ab TSH-R, aunque sin diferencias significativas.

Se plantea que el período posparto conlleva un riesgo de desarrollar la enfermedad de Graves y la tiroiditis posparto es a menudo precursora del hipotiroidismo autoinmune permanente.⁽⁴¹⁾ 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.^(14,42)

Las personas con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, tienen un mayor riesgo de desarrollar una ETA.⁽⁶⁾ Se ha descrito que la autoinmunidad tiroidea con frecuencia se presenta en familias, por lo que, tener un miembro de la familia con una ETA, aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. Se ha cuantificado también el riesgo entre hermanos, que se estima en aproximadamente un 11,6 %.⁽⁶⁾

Los resultados de un estudio realizado en el distrito de Pomerania, Belgrado, mostraron que las personas con EGB tenían significativamente más a menudo uno o más familiares de primer o segundo grado con la misma enfermedad, en comparación con aquellos que no tenían el antecedente. Además, se observó mayor frecuencia en aquellos que tenían la madre enferma.^(6,43)

Cabe señalar que, aunque los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes familiares de enfermedades tiroideas -resultado no esperado- las medias de todos los anticuerpos antitiroideos fueron mayores en aquellos que tenían el antecedente, aunque sin diferencias significativas. Esto nos habla a favor de que pudiera existir una relación directa entre los antecedentes de enfermedades tiroideas y la presencia de mayores niveles de anticuerpos antitiroideos.

Se ha descrito la asociación entre ETA y otras enfermedades autoinmunes, ya sean sistémicas o endocrinas, formando parte de los llamados síndromes pluriglandulares autoinmunes, y entre estas últimas se destaca la DM tipo 1. La estrecha relación entre estas dos enfermedades está dada en gran medida por compartir un trasfondo genético común.⁽⁴⁴⁾ Araujo y otros⁽⁴⁵⁾ encontraron una alta prevalencia de autoinmunidad tiroidea en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) y sus familiares de primer grado. Se describe una mayor asociación entre hipotiroidismo autoinmune y DM tipo 1 (15-30 %), mientras que el hipertiroidismo solo se asocia en el 0,5-0,7 %.⁽⁴⁶⁾ En edades pediátricas se ha encontrado asociación entre la EGB y DM tipo 1. En 30 pacientes estudiados el 60 % desarrolló EGB antes del inicio de la DM1 y el 10 % presentó EGB y DM1 de forma concurrente.^(46,47)

La orbitopatía tiroidea es la manifestación extra tiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves, predomina en el sexo femenino. En los hombres cuando está presente, tiende a ser más severa. Se asocia al hipertiroidismo, al hipotiroidismo e, incluso puede presentarse en pacientes eutiroideos.^(48,49) Puede ser clínicamente evidente entre el 30-

50 % pero puede verse hasta en el 80 % de los pacientes cuando se realizan estudios de imágenes de la órbita.^(50,51)

En otro sentido, el hábito de fumar es probablemente el factor de riesgo modificable más importante para la orbitopatía tiroidea. El mecanismo por el cual el tabaquismo se relaciona con la enfermedad ocular tiroidea aún no está bien definido. Pudiera deberse a un aumento del estrés oxidativo, pero también a que los extractos del humo del cigarro estimulan la producción de ácido hialurónico, la adipogénesis y aumentan la expresión de los anticuerpos AbTSH-R. El tabaquismo, además, se asocia con formas más graves de la enfermedad, mala respuesta al tratamiento y peor pronóstico. La mayoría de los pacientes con orbitopatía en esta investigación eran fumadores actuales (40 %), por lo siempre fue recomendable el cese del hábito de fumar para mejorar el pronóstico.^(50,51)

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 YH; Fu DG. Autoimmune Thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev for Med and Pharmacol Sci.* 2014 [acceso 24/09/2018];18:3611-8. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25535130>
3. Gómez E. Sección III Tiroides. En *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez.* 5 ed. México D.F.: Editorial El Manual Moderno; 2016. p. 101-3.
4. Ryzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, Stozek K, Bossowski A. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune Thyroid diseases. *Thyroid Research.* 2018;11:2-11. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9>
5. Leporati P, Gropelli G, Zerbini F, Rotondi M, Chiovato L. Etiopathogenesis of Basedow's disease. Trends and current aspects. *Nuklearmedizin.* 2015;54(5):204-10. DOI: <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0739-15-04>
6. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab.* 2016;31:213-222. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.213>

7. 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 24/09/2018];49:138-44. Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2012-vol49/numero-03/vol49-03-006-eng.html>
8. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:41-252. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0047>
9. 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>
10. 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;6:29646.
11. 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. PMID: 20027797
12. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552-65. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
13. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, *et al.* Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):52-3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y>
14. 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 [acceso 24/09/2018];99:127-31. Disponible en: <https://scholar.google.com.cu>
15. Strieder TGA, Tijssen JGP, 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>

16. 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>
17. Navarro Despaigne D. Epidemiología de las enfermedades del tiroides en Cuba. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2004 [acceso 24/09/2018];15(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532004000100004&lng=es
18. Parlá Sardiñas J, González Hernández O, De la Rosa Sánchez JJ, Yanes Quesada M, Cubas Dueñas I, Pérez Gesen C, *et al.* Factores clínicos y ambientales asociados a la tiroiditis de Hashimoto. *Rev. Cub. Endocrinol.* 2022 [acceso 24/09/2018];33(1):326. Disponible en: <https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/326>
19. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011 [acceso 24/09/2018]. Disponible en: <http://ecimed.sld.cu/2014/08/07/1897>
20. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Frontiers in Bioscience, Landmark.* 2019;24(1):35-47.
21. Topliss DJ. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31(4):493-9. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.4.493>
22. Vargas- Uricoechea H, Sierra Torres CH, Meza Cabrera IA. Enfermedad de Graves Basedow. Fisiopatología y diagnóstico. *Medicina Bogotá.* 2013;35(1):41-66.
23. Hussaim YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine.* 2017;56:568-78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1306-5>
24. Vargas-Uricoechea H, Sierra Torres CH, Meza Cabrera IA. Enfermedad de Graves Basedow. Fisiopatología y diagnóstico. *Medicina Bogotá.* 2013 [acceso 24/09/2018];35(1):41-66. Disponible en: <https://revistamediv\cina.net/index.php/Medicina/article/view/52>
25. Palma Mera GC, Vélez Carrillo KF, Castro Jalca JE. Disfunción tiroidea subclínica y variación del peso corporal en pacientes de 25-40 años atendidos en el

- centro médico “Buen Vivir” Cantón Montecristi 2019. Pol. Con. 50 ed. 2020;5(9):1288-307. DOI: <https://doi.org/10.23857/pc.v5i9.1848>
26. Song R, Wang B, Yao Q, Li Q, Jia X, Zhang J. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2019;10:2349. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02349>
27. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, *et al.* Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>
28. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves´disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;9(6):599-607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
29. Ghareebian H, Mariash C. COVID-19 induced Graves´ disease. *Cureus.* 2022;14(2):22260. DOI: <https://doi.org/107759/cureus.22260>
30. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:145-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12222>
31. Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risks of Graves´disease. *JAMA.* 1993;269:479-82. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-4697-3_14
32. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1428-32.
33. Gruppen EG, Kootstra-Ros J, Kobold AM, *et al.* Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the prevent study. *Endocrine.* 2020;67:613-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02125-2>
34. Kim SJ, Kim MJ, Yoon SG, Myong JP, Yu HW, Chai YJ, *et al.* Impact of smoking on thyroid gland: dose related effect on urinary cotinine levels on thyroid autoimmunity. *Sci Rep.* 2019;9:4213. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40708-1>
35. Mohler K, Thiagarajan Sh, Melamed E. El alcohol como amigo o enemigo de las enfermedades autoinmunes: ¿un papel para el microbioma intestinal? *Intestinales.* 2021;13(1):1916278. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1916278>

36. Effraimides G, Tijssen JG, Wiersinga WM. El consumo de alcohol como factor de riesgo para la enfermedad tiroidea autoinmune: un estudio prospectivo. *Eur Thyroid J*. 2012;1:99-104. DOI: <https://doi.org/10.1159/000338920>
37. Rodríguez Ramos JF, Boffill Corrales AM, Rodríguez Soria A. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. *Rev Ciencias Médicas*. 2016 [acceso 21/03/2019];20(5):113-28. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942016000500014&lng=es
38. 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/10.1136/mdopen-2020-001379>
39. Carle A, Pedersen IB, 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>
40. 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>
41. Rotondi M, Pirali B, Lodigiani S, Bray S, Leporati P, Chytiris S, *et al*. The postpartum period and the onset of Graves' disease: an overestimated risk factor. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:161-5. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0236>
42. 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/10.3389/fendo.2017.00169>
43. Zivanoić D, Sipetić S, Stamenkoić Radak M, Milasin J. Graves Basedow disease and potential risk factors. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(8):633-8. Serbian DOI: <https://doi.org/10.2298/vsp0808633z>. PMID:18751345
44. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease- The genetic link. *Front. Endocrinol*. 2021;12:618213. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.618213>

45. 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>
46. Zivanoic´ D, Sipetic´ S, Stamenkoic´ Radak M, Milasin J. Graves Basedow disease and potential risk factors. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(8):633-8. Serbian. DOI: <https://doi.org/10.2298/vsp0808633z>
47. Horie I, Kawasaki E, Ando T, Kuwahara H, Abiru N, Usa T, *et al.* Clinical and genetic characteristics of autoimmunepolyglandularsíndrome type 3 variant in the japanese population. *J Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1043-50. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3109>
48. Maciques Rodríguez JE, Cáceres Toledo M. Orbitopatía tiroidea. *Rev Cub Endocrinol.* 2012 [acceso 06/01/2019];23(3):225-33. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v23n3/end07312.pdf>
49. Yanes Quesada M, Leal Curí L, Iglesias Marichal I, Rodríguez Fernández L, Maciques Rodríguez JE. Frecuencia y características clínicas de la orbitopatía asociada al tiroides en pacientes hipertiroideos de reciente diagnóstico. *Rev. Cub. Endocrinol.* 2013 [acceso 06/01/2019];24(2):258-69. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
50. Covelli D, Ludgate M. The Thyroid, the eyes and the gut: a possible connection. *J Endocrinol. Invest.* 2017;40: 567-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0594-6>
51. Ariasgago V, Aguilar M, Weil D. Enfermedad ocular tiroidea. *Oftalmol Clin Exp.* 2021 [acceso 06/01/2022];14(3):120-36. Disponible en: <file:///C:/Users/Editorial2/Downloads/70-Textodelartículo-362-2-10-20211006.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Judith Parlá Sardiñas.

Curación de datos: Judith Parlá Sardiñas.

Análisis formal: Obdulio González Hernández.

Investigación: Judith Parlá Sardiñas, Carla Pamela Salazar Saavedra, Ileana Cubas Dueñas.

Metodología: Obdulio González Hernández, María Teresa Marrero.

Redacción, revisión y edición: Judith Parlá Sardiñas, Silvia Elena Turcios Tristá.