

**DISFUNCIÓN TIROIDEA Y VIH: PREVALENCIA, CORRELACIÓN CLÍNICA E
INMUNOLÓGICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES SEROPOSITIVOS**

ELIANA MALDONADO LARA

Trabajo de grado para optar por el título de:
Especialista en Infectología

TUTORA

AURORA XIMENA CASTAÑEDA LUQUERNA

Universidad del Rosario

Mayo de 2018

Identificación del proyecto

Título: Disfunción tiroidea y VIH: Prevalencia, correlación clínica e inmunológica en una cohorte de pacientes seropositivos.

Asesor temático: Aurora Ximena Castañeda

Asesor metodológico: Aurora Ximena Castañeda

Asesor estadístico: Juan Pablo Alzate

Tipo de investigación Postgrado

Instituciones participantes: Universidad del Rosario

Hospital Universitario Méderi – Barrios Unidos

Línea de investigación: Infectología

Facultad de Medicina

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Edad relacionada con el resultado de la TSH	45
Figura 2. Conteo de CD4 al momento del diagnóstico de VIH relacionado con el resultado de la TSH	46
Figura 3. Conteo de CD4 en el último control relacionado con el resultado de la TSH.....	47

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Clasificación del estadio clínico según el CDC de Atlanta 1998.....	28
Tabla 2. Definición de variables.....	39
Tabla 3. Sexo relacionado con el resultado de la TSH.....	46
Tabla 4. Regresión logística.....	48
Tabla 5. Estadio clínico en relación con el resultado de la TSH.....	48
Tabla 6. Discriminación de la disfunción tiroidea.....	49

Lista de Abreviaturas

BUN: Nitrógeno ureico.

B24X: Código CIE 10 asignado para la infección por VIH.

CDC: Centers for diseases control and prevention.

CD4: Linfocitos CD4 ayudadores (T helper).

LGP: Linfadenopatía generalizada persistente.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

TAR: Terapia antirretroviral.

TSH: Hormona estimulante del tiroides, tirotropina.

T3: Triyodotironina.

T4: Tiroxina.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

Contenido

1. Introducción.....	12
2. Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	14
3. Justificación.....	15
4. Marco teórico	16
4.1 Epidemiología.....	16
4.2 Fisiopatología	22
4.3 Definiciones	26
4.3.1 Hipotiroidismo clínico	26
4.3.2 Hipotiroidismo subclínico	27
4.3.3 Hipertiroidismo clínico.....	27
4.3.4 Síndrome del eutiroides enfermo en el VIH	27
4.3.5 Niveles séricos bajos de T4 libre (hipotiroxinemia aislada).....	27
4.4 Hormonas y anticuerpos del perfil tiroideo	29
4.4.1 Tirotropina (TSH).....	29
4.4.2 Tiroxina (T4)	29
4.4.3 Triyodotironina (T3).....	30
4.4.4 Autoanticuerpos tiroideos.....	31
4.4.5 Tioglobulina.	31
4.5 Cuadro Clínico.....	32
4.5.1 Hipotiroidismo subclínico	32
4.5.2 Signos y síntomas de hipotiroidismo manifiesto.....	32
4.5.3 Hipertiroidismo subclínico y manifiesto.	33
4.6 Diagnóstico	33
4.7 Tratamiento.....	34
4.7.1 Manejo del hipotiroidismo subclínico	34
4.7.2 Manejo del hipotiroidismo franco	34
4.7.3 Manejo del hipertiroidismo	35
5. Objetivos.....	37
5.1 Objetivo general.....	37
5.2 Objetivos específicos.....	37
6. Metodología.....	38
6.1 Tipo y diseño de estudio	38
6.2 Población	38
6.3 Tamaño de muestra	38
6.4 Criterios de selección.....	38
6.4.1 Criterios de inclusión.....	38
6.4.2 Criterios de exclusión	38
6.5 Variables.....	39

6.6 Hipótesis	40
6.6.1 Hipótesis nula	40
6.6.2 Hipótesis alterna	40
6.7 Control de sesgos	40
6.8 Proceso de recolección de la información.....	41
6.9 Plan de análisis.....	41
7. Aspectos éticos	43
8. Administración del proyecto	44
8.1 Cronograma	44
8.2 Presupuesto	44
9. Resultados	45
10. Discusión.....	50
11. Conclusiones y recomendaciones	53
Bibliografía.....	54

Agradecimientos

A todo el equipo interdisciplinario del Programa Especial B24 que permitieron fuera posible realizarse este trabajo.

Introducción: Datos publicados sobre prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes VIH muestran información heterogénea. El objetivo del presente estudio es describir la prevalencia de la disfunción tiroidea en pacientes VIH seropositivos.

Metodología: Estudio analítico de una cohorte retrospectiva de individuos VIH seropositivos del programa de un hospital de tercer nivel, donde se evaluó el resultado de TSH tomado desde enero de 2011 a diciembre de 2015.

Resultados: Se incluyeron 1027 pacientes seropositivos, la edad media fue de $48,2 \pm 12,6$ años, la mayoría del sexo masculino (84.5%). La media del conteo de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico fue de $298 \pm 293,1$ cel./mm³ y en el último control del año 2015 de $430 \pm 218,4$ cel./mm³, según la clasificación del estadio clínico (CDC Atlanta) 35.7% eran C3. La prevalencia de la disfunción tiroidea fue de 24.5%, con la siguiente distribución: hipotiroidismo clínico 16.2%, hipotiroidismo subclínico 7.9% e hipertiroidismo 0.2%. En la distribución por sexos el hipotiroidismo se presentó en 30.1% del total de las mujeres y 23.2% del total de los hombres. En el análisis multivariado a mayor edad de los pacientes y el estadio clínico C3 se asoció de manera positiva con la presencia de hipotiroidismo.

Conclusión: Se documentó asociación de hipotiroidismo con edad y estadio clínico C3. No hubo relación de disfunción tiroidea con el estado inmunológico. Se encontró mayor prevalencia de hipotiroidismo en pacientes VIH versus la población general, con predominio de hipotiroidismo clínico

Palabras claves: Infección por VIH, disfunción tiroidea, hipotiroidismo.

Introduction: Published data on the prevalence of thyroid dysfunction in HIV patients show heterogeneous information. The aim of the present study is to describe the prevalence of thyroid dysfunction in seropositive HIV patients.

Methodology: Analytical study of a retrospective cohort of HIV seropositive individuals from the program of a tertiary hospital, where the TSH result taken from January 2011 to December 2015 was evaluated.

Results: 1027 seropositive patients were included, the mean age was 48.2 ± 12.6 years, most males (84.5%). The mean of the CD4 lymphocyte count at the time of diagnosis was 298 ± 293.1 cell / mm³ and in the last control of 2015 of 430 ± 218.4 cell / mm³, according to the classification of the clinical stage (CDC Atlanta) 35.7% were C3. The prevalence of thyroid dysfunction was 24.5%, with the following distribution: clinical hypothyroidism 16.2%, subclinical hypothyroidism 7.9% and hyperthyroidism 0.2%. In the distribution by sex, hypothyroidism occurred in 30.1% of the total of women and 23.2% of the total of men. In multivariate analysis at higher age of patients and clinical stage C3 was positively associated with the presence of hypothyroidism.

Conclusion: The association of hypothyroidism with age and clinical stage C3 was documented. There was no relationship of thyroid dysfunction with immune status. A higher prevalence of hypothyroidism was found in HIV patients versus the general population, with a predominance of clinical hypothyroidism.

Key words: HIV infection, thyroid dysfunction, hypothyroidism.

1. Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una enfermedad crónica sistémica, que compromete múltiples órganos y puede afectar la función endocrina (1). Dada la conexión entre el sistema inmune y hormonal, el impacto del virus sobre el sistema inmune puede asociarse a manifestaciones endocrinas, así como también puede haber compromiso glandular secundario a condiciones oportunistas, reconstitución inmunológica y la terapia antirretroviral (TAR) (2–4).

En el estudio de Colorado realizado en población general se encontró que la prevalencia de hormona estimulante del tiroides (TSH) elevada es del 9.5% (5), hallazgo consistente con lo publicado en la literatura general en el contexto de individuos con adecuada suplencia de Yodo, de predominio en el sexo femenino y edad avanzada (6,7). En este mismo estudio se documenta el impacto del hipotiroidismo en el aumento de los lípidos así como también se encuentra esta relación de hipotiroidismo y dislipidemia en referencias locales (8).

Numerosos estudios han reportado datos heterogéneos sobre la prevalencia de la disfunción tiroidea en los pacientes con infección por VIH, por lo tanto, se necesitan más investigaciones al respecto, aún más, siendo escasos los datos a nivel local en miras de proveer un mejor enfoque en el seguimiento de estas comorbilidades. Por ejemplo, a nivel internacional las guías de manejo de la infección por VIH en Estados Unidos y Europa no plantean una recomendación formal sobre el cribado inicial y de seguimiento de la TSH (9,10). En contraparte la guía colombiana si recomienda dicho examen en la valoración inicial y en el seguimiento anual (11).

2. Planteamiento del problema

La prevalencia de la disfunción tiroidea en general puede variar de una población a otra, la patología con mayor presentación es el hipotiroidismo y con mayor predominio el hipotiroidismo subclínico, el cual aumenta con la edad y se observa principalmente en el sexo femenino (7).

La prevalencia de alteraciones en la función tiroidea sigue siendo debatida en individuos seropositivos, la disfunción tiroidea reduce la calidad de vida de los pacientes con VIH, ya que dicha comorbilidad se asocia con otras complicaciones, siendo importante determinar su correlación con el estadio clínico e inmunológico.

El hipotiroidismo en general lleva al inicio insidioso de fatiga, debilidad, piel seca, intolerancia al frío, bradipsiquia, estreñimiento, voz ronca, parestesias, bradicardia, dislipidemia y alteraciones del metabolismo óseo. El hipertiroidismo en general está caracterizado por irritabilidad, intolerancia al calor, sudoración, piel caliente, temblor, diarrea, incremento en el apetito, debilidad muscular, pérdida de peso y fibrilación auricular (4).

Aproximadamente un tercio de los pacientes con VIH pueden tener alteraciones bioquímicas de la función tiroidea, pero solo 1% a 3% pueden desarrollar un hipotiroidismo franco y menos del 1% hipertiroidismo manifiesto (1,12). Dentro de las repercusiones clínicas se puede observar variaciones en el peso; tanto obesidad como pérdida de peso (13), alteraciones metabólicas que muchas veces se superponen con los efectos adversos del tratamiento antirretroviral como la hiperlipidemia, alteraciones cardiovasculares en personas que ya tienen factores de riesgo para enfermedad coronaria por presentar concomitantemente diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica y tabaquismo. También se han descrito alteraciones en el estado de ánimo como la depresión que puede asociarse a deterioro cognitivo (14).

Pregunta de investigación

¿Es mayor la prevalencia de alteraciones en los niveles de TSH (hormona estimulante de la tiroides) en la población VIH seropositiva del programa que reciben tratamiento y atención integral de Barrios Unidos según el estadio clínico e inmunológico?

3. Justificación

Se ha observado en los pacientes con infección por VIH importante disfunción glandular (tiroides, adrenales, gónadas) y metabólica (lípidos, carbohidratos, sistema óseo). A nivel de la glándula tiroides las manifestaciones más frecuentemente observadas son el síndrome del eutiroidismo enfermo, la enfermedad de Graves y el hipotiroidismo subclínico. La relación entre el uso de la terapia antirretroviral altamente eficaz y el aumento de la prevalencia de la disfunción de la tiroides se ha demostrado en varias series de pacientes (15). Los datos en la literatura para disfunción tiroidea en el contexto de personas con infección crónica por VIH son amplios en cuanto a prevalencia, factores de riesgo y asociación a la terapia antirretroviral.

Teniendo en cuenta que las alteraciones tiroideas aumentan la morbi-mortalidad en este grupo de pacientes, sería útil realizar una estrategia de detección precoz de dichas alteraciones, para el posterior inicio de su adecuado tratamiento y prevención de complicaciones tempranas, con la consecuente disminución del impacto en costos de los servicios de salud y así llenar un vacío de conocimiento acerca de las alteraciones tiroideas en esta población. Las guías de manejo internacionales de pacientes con infección por VIH no incluyen dentro de su cribado rutinario la medición del nivel de TSH (9,10).

4. Marco teórico

4.1 Epidemiología

La prevalencia de las anormalidades de la función tiroidea continúa siendo debatida, diferentes estudios de varios países difieren en la estimación de la prevalencia tanto del hipotiroidismo como del hipertiroidismo en la población general. La dificultad de estos estudios recae en las variaciones de las definiciones de los estados de la enfermedad, de la población estudiada y de los exámenes utilizados en la evaluación. Muchos factores pueden afectar la prevalencia, por ejemplo, en términos generales los estudios reportan altas tasas de prevalencia para hipotiroidismo en mujeres de edad avanzada, con valores tan altos como del 24% y en mayores de 60 años, cabe aclarar que dicha población generalmente es incluida desde centros para personas mayores y clínicas ambulatorias. El yodo en la dieta es otro factor importante ya que se encuentran niveles más elevados de la TSH en poblaciones donde el yodo dietario es bajo (5).

En las guías clínicas de la sociedad americana de endocrinología se presenta la evidencia de 4 estudios sobre la prevalencia de hipotiroidismo (4).

The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), estudio prospectivo, cuyo seguimiento fue de 12 años la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 4.3% y de hipotiroidismo manifiesto del 0.3% (7). En el estudio de Colorado de corte transversal, se reportó una prevalencia de 8.5% para hipotiroidismo subclínico y 0.4% para el hipotiroidismo franco (5).

En la cohorte de Framingham, 5.9% de las mujeres y 2.3% de los hombres mayores de 60 años tenían TSH mayores a 10 mIU/L y de estos 39% tenían una disminución de la T4 libre (4).

En la cohorte prospectiva inglesa de Whickham cuyo seguimiento se llevó a cabo por 20 años, la incidencia anual estimada de hipotiroidismo fue de 3,5 por cada 1000 mujeres/ año

y 0.6 por 1000 hombres / año, la prevalencia encontrada fue de 9.3% para mujeres y 1.2% para hombres, además, la presencia de anticuerpos antitiroideos y una TSH sérica en aumento configuró un riesgo anual en las mujeres de hipotiroidismo manifiesto de 5%. De hecho, la elevación aislada de la TSH genera un riesgo anual de 2,6% para hipotiroidismo, incluso desde valores de 2 mIU/L. A diferencia del hipotiroidismo la edad parece no influir en el desarrollo de hipertiroidismo (6).

Datos de un estudio multicéntrico francés de corte transversal, con una población de 350 pacientes, demostró que las personas infectadas por VIH con hipotiroidismo son de edades mayores, presentan una duración más prolongada de la infección por este retrovirus, tienen recuentos de células CD4 más bajos, están coinfectados con el virus de la hepatitis C y han sido tratados con antirretrovirales con mayor frecuencia que aquellos con función tiroidea normal. La distribución de la prevalencia arrojada fue de 2.6% para hipotiroidismo franco, 6.6% para hipotiroidismo subclínico y 6.8% para niveles disminuidos y aislados de T4 libre (16).

Por el contrario en un estudio retrospectivo de un hospital británico con una población incluida de 1565 pacientes, con una edad media de 37 años, la prevalencia correspondió a 2.5% de hipotiroidismo franco, menos del 1% con hipertiroidismo y 4% con hipotiroidismo subclínico, concluyendo que en esta cohorte no había una prevalencia incrementada de hipotiroidismo ni relación con los medicamentos antirretrovirales, como la estavudina previamente relacionada, aunque cabe mencionar que posiblemente para aclarar estos aspectos se requiere una mayor duración del seguimiento (17).

Beltrán y colaboradores quienes llevaron a cabo un estudio de casos y controles en Francia (n= 350) encontraron una prevalencia de hipotiroidismo del 16%, adicionalmente ampliando sobre la causa de este, se detecta aparentemente en relación con el tratamiento antirretroviral de medicamentos análogos de nucleósidos como estavudina y didanosina, más que asociado a autoinmunidad (18).

En Italia, Bongiovanni y cols, para evaluar los factores predictivos de hipotiroidismo subclínico en una población infectada por VIH, de forma prospectiva distribuyeron su población en tres grupos de sujetos: G1, sujetos con terapia antirretroviral altamente activa estable (durante al menos 1 año) al inicio y al mes 24 ($n = 97$); G2, sujetos no experimentados a la terapia ($n = 47$); G3, sujetos que comienzan tratamiento al inicio del estudio ($n = 46$), encontrando que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en individuos VIH positivos fue similar en sujetos no tratados previamente y tratados con antirretrovirales. La correlación estadísticamente significativa entre el aumento del colesterol total y los niveles de TSH puede sugerir que los pacientes que desarrollan hipercolesterolemia después del inicio de TAR son los que tienen un mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico, por lo que esta población debe controlarse para detectar la función tiroidea. Como consecuencia, los sujetos que desarrollan un aumento en el colesterol después de la introducción de la terapia antirretroviral también deben ser monitoreados específicamente para detectar disfunciones tiroideas (19).

En una cohorte retrospectiva de un centro alemán ($n=178$), el 33.1% de los pacientes infectados con VIH fueron diagnosticados con disfunción tiroidea, que es significativamente más alta que la tasa reportada por Beltrán y colaboradores. Esta diferencia puede atribuirse a la mayor duración de la infección por VIH en el estudio alemán, teniendo en cuenta que los niveles de T3 y T4 libres se correlacionaron inversamente proporcional a la duración de la infección por VIH, el hipotiroidismo manifiesto fue la alteración más común y especialmente en el grupo de pacientes con terapia antirretroviral. A su vez, el recuento de células CD4 fue menor en pacientes con hipotiroidismo manifiesto que en aquellos sin hipotiroidismo manifiesto, lo que indica que los niveles de T3 y T4 libres se relacionaron con la progresión de la infección por VIH hasta cierto punto. Sin embargo, los modelos de regresión logística tanto univariados como multivariados indicaron que, aunque la duración de la infección por VIH y el nadir del recuento de células CD4 estaban relacionados con la disfunción tiroidea, no eran factores de riesgo para esta. Las mujeres tenían un mayor riesgo de sufrir una disfunción tiroidea (20).

En un estudio sobre prevalencia y predictores de disfunción tiroidea en pacientes con VIH llevado a cabo en la India, donde se cumplieron los criterios de inclusión en 375 pacientes, el hipotiroidismo subclínico fue el tipo más común de disfunción tiroidea observado en esta cohorte en el 14,76%. La prevalencia es comparable a los informes anteriores de otros países. Es importante resaltar que los pacientes evaluados en ese estudio fueron diagnosticados recientemente con infección por VIH, tenían inmunodeficiencia avanzada (recuento promedio de CD4: 147.1 ± 84 células / mm³, 70.1% tenían recuento de CD4 <200 células / mm³), y no habían recibido tratamiento previamente, por tanto estos datos son consistentes con los informados en la era previa al tratamiento antirretroviral altamente eficaz y de los pacientes recién diagnosticados con infección por VIH que no lo reciben, donde se ha informado que la incidencia de la disfunción tiroidea es mayor, entre el 10% al 40%. El estudio mencionado concluyó, que la carga de la disfunción tiroidea en pacientes bajo terapia antirretroviral quienes logran una función inmune estable es menor en comparación con la era previa al tratamiento antirretroviral, de la misma manera quienes se encuentra con la infección recientemente diagnosticada. El hipotiroidismo subclínico es el tipo más común de disfunción tiroidea seguida por el síndrome eutiroides enfermo. Los pacientes con inmunodeficiencia más severa (recuento de CD4 más bajo) al inicio de la enfermedad y antecedentes de tuberculosis tenían más probabilidades de tener hipotiroidismo subclínico más adelante en la vida. Se reiteró que la disfunción tiroidea en el VIH es principalmente de origen no autoinmune. Sin embargo, la presencia de títulos elevados de anticuerpos antitiroideos en el VIH también se asoció de forma independiente con hipotiroidismo subclínico similar a la población normal (21).

Datos de una publicación más reciente en Nepal, de corte transversal (n=120), la prevalencia del hipotiroidismo fue del 10.8%, se observó una tasa más alta de hipotiroidismo en personas con VIH / SIDA bajo terapia antirretroviral. Entre las categorías de hipotiroidismo, el subclínico fue el trastorno tiroideo más común. A su vez, se describió que las mujeres eran más vulnerables a los trastornos de la tiroides, lo que sugiere la necesidad de un control regular de las personas con VIH / SIDA bajo tratamiento antirretroviral para los trastornos de la tiroides (22). Dentro de los medicamentos

relacionados con hipotiroidismo se encuentra la estavudina lo cual se confirma en otra publicación de corte transversal analizada en Brasil (2).

En un estudio de casos y controles con individuos recientemente diagnosticados con infección por VIH (n=100), la anormalidad tiroidea se manifestó en el 30% de los pacientes, que van desde hipotiroidismo (subclínico y manifiesto) a hipertiroidismo (manifiesto) y enfermedad no tiroidea. La prevalencia más alta correspondió a la enfermedad no tiroidea, mientras que la prevalencia más baja se estimó en el hipotiroidismo manifiesto. Los autoanticuerpos tiroideos anormalmente elevados están casi ausentes de los sujetos VIH, lo que indica nuevamente que la anormalidad tiroidea no se debe a la presencia de autoinmunidad. Por último, este estudio recomienda controlar las pruebas de la función tiroidea en todos los pacientes infectados por el VIH antes de comenzar el tratamiento, ya que estas son de gran importancia y debido a la alta prevalencia de disfunción tiroidea entre los sujetos seropositivos (23).

En una cohorte retrospectiva de Austria (n=417), se documentó en el grupo de pacientes examinados, la prevalencia de parámetros tiroideos anormales en un 23%. La disminución de T4 libre, que no requiere terapia, se observó con mayor frecuencia (12%) y se correlacionó con el uso de inhibidor proteasa. Por otro lado, la TSH elevada (6%) se correlacionó con la duración del tratamiento antirretroviral y el uso de medicamentos análogos de nucleósidos. En el hipotiroidismo subclínico leve como se observa en esta población de pacientes, la medicación con tiroxina no está indicada en principio. Se propone que el cribado anual de TSH es probablemente suficiente en pacientes infectados por VIH sin síntomas clínicos sugestivos de enfermedad tiroidea (24).

Un estudio chileno de corte trasversal (n=127) encontró prevalencias de las alteraciones tiroideas en los pacientes con infección por VIH de 17, 32% siendo levemente mayor a la ya descrita por otros autores, pero similar a lo documentado en la población general de dicha región. De ese total de pacientes con disfunción tiroidea, 45.4% correspondía a hipotiroidismo subclínico, 36,3% hipotiroxinemia aislada, 13,6% hipotiroidismo franco y

4% hipertiroidismo. Nuevamente aquí se descartó la autoinmunidad como causa de disfunción tiroidea (1).

En una cohorte prospectiva de pacientes femeninas (n=153) de un hospital universitario de Brasil, se documentó una baja frecuencia de hipotiroidismo o enfermedad tiroidea autoinmune en mujeres seropositivas, dicho estudio comparó los niveles de células T CD4 y las cargas virales en mujeres con o sin trastornos tiroideos y demostró que los niveles de CD4 tendían a ser más altos y las cargas virales más bajas en pacientes con hipertiroidismo y enfermedad tiroidea autoinmune, lo que sugiere que estos pacientes tenían respuestas inmunes efectivas en el momento del diagnóstico de la enfermedad tiroidea (25).

En cuanto a la población general en nuestro país, los datos que arrojan los estudios son los siguientes; en Manizales, la prevalencia de hipotiroidismo en mayores de 35 años fue de 0.97% y el hipotiroidismo subclínico del 3.9%, (n= 206) cabe aclarar que fue un número pequeño de personas incluidas (26). En Armenia donde se estudió con un número mayor de pacientes (n= 437), con más de 35 años, la prevalencia arrojada de hipotiroidismo fue de 18.5% con presencia de anticuerpos antitiroideos en un 28.9% y con una mayor relación en pacientes con TSH mayor a 10 mIU/L(26). En Bogotá (n= 807), Builes y colaboradores en su estudio prospectivo realizado en centro ambulatorio, encontraron hipotiroidismo subclínico en 24%, hipotiroidismo franco en 7.4% e hipertiroidismo en 4.95%, aunque cabe aclarar que la población vinculada tenía un predominio de edad mayor a 60 años (27).

En Colombia en personas seropositivas se encuentran escasos datos hasta la fecha, solo un estudio prospectivo realizado en un hospital universitario de Bogotá (n= 636) en donde se encontró una prevalencia del 15,5% para hipotiroidismo subclínico y 2,3% para hipotiroidismo franco y a su vez en relación con el uso de nevirapina (3).

Se observan entonces amplias diferencias entre los países de los diferentes continentes, secundario a las variaciones sobre los estudios reportados, lo cual hace importante conocer

la epidemiología local sobre la disfunción tiroidea de nuestros pacientes con infección crónica por VIH.

4.2 Fisiopatología

Cambios endocrinos presentándose como disfunción tiroidea, adrenal, gonadal, ósea y metabólica han sido reportados en etapas iniciales y tardías de la infección por VIH. Se puede observar la alteración como resultado de un efecto directo del VIH, así como por efectos indirectos de las citoquinas, infecciones oportunistas y menos frecuentemente por infiltración neoplásica en relación con las alteraciones inmunológicas (28).

La mayor distribución y cobertura de la terapia antirretroviral altamente eficaz desde 1996 ha aumentado la expectativa de vida y a su vez la incidencia de las endocrinopatías en pacientes con VIH ha cambiado en las últimas dos décadas (29). La escasez de datos dificulta hacer una recomendación formal en las guías de manejo locales e internacionales (9–11), sobre la adecuada oportunidad de cribado y terapia de reemplazo hormonal en la población con VIH que presenta alteraciones en los niveles circulantes de una hormona particular para así disminuir la morbilidad asociada (29).

Sin embargo, una minoría puede sufrir un deterioro clínico paradójico debido a la restauración de la capacidad de respuesta inflamatoria frente a antígenos, tanto infecciosos como no infecciosos, conocido como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Esta alteración está asociada al desarrollo de enfermedades autoinmunes que son precipitadas o exacerbadas por los cambios inmunológicos que ocurren luego de la supresión de la replicación del VIH.

En el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, se piensa que la reversión de la depleción de células T CD4 + y la disfunción de células dendríticas después de comenzar la terapia antirretroviral da como resultado una respuesta predominantemente de células Th1 y de células Th17, a medida que se restablece la respuesta inmune, se genera inflamación tisular con presentaciones atípicas de cualquier infección subyacente. Un desequilibrio en

las respuestas de células T CD8 + también puede contribuir. Estos pacientes tendrían una mayor prevalencia de trastornos tiroideos, cuando se los compara con la población general. Entre ellos se describen: síndrome de eutiroideo enfermo, hipotiroidismo subclínico, hipotiroxinemia libre aislada y enfermedad de Graves (15).

En conclusión, durante la restauración inmunológica, se puede observar aumento de las células T CD4 de memoria liberadas del secuestro en el tejido linfoide inflamado, incremento posterior en células T CD4 naïve recién producidas en el timo, un entorno alterado de citoquinas con un sesgo hacia un perfil Th1 y Th17, que conduce a una respuesta inmune proinflamatoria; el aumento posterior de la respuesta Th2 puede permitir la formación de autoanticuerpos. Por otra parte, alteración de las células reguladoras T CD4, CD25 y FoxP3. La variabilidad en el aclaramiento de antígenos patogénicos abundantes a partir de infecciones oportunistas persistentes también puede ser un factor determinante de la respuesta inmune.

Todavía no se sabe si existe la misma función para predisponer a los factores genéticos y ambientales que precipitan la enfermedad de Graves convencional (12). El hipertiroidismo evidente se debe a una síntesis y secreción inapropiadamente alta de hormona tiroidea (T4 libre y T3) por la tiroides con una TSH suprimida (<0.01 mIU / L). Los síntomas y signos clínicos no siempre tienen una fuerte correlación con los niveles séricos de hormonas tiroideas.

La prevalencia de hipertiroidismo manifiesto en los Estados Unidos es de aproximadamente 0.5%. La enfermedad de Graves es una respuesta autoinmune que produce anticuerpos que activan el receptor de TSH y conducen a la estimulación de la glándula tiroides para producir y secretar hormonas T4 y T3. La enfermedad de Graves en pacientes infectados por el VIH se considera una complicación tardía después del inicio de la terapia antirretroviral y se cree que se produce como parte del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

La infectividad del VIH causa una disminución en la memoria CD4 + y células vírgenes, un aumento en las células T activadas y la disfunción tímica. El inicio del tratamiento antirretroviral estimula la recuperación de células CD4 + y se produce de forma bifásica. La fase inicial de recuperación de células CD4 + durante los primeros 6 meses de terapia está dominada por un aumento en las células de memoria CD4 +. La segunda fase, que dura más de 6 meses, está dominada por un aumento en las células naïve CD4 + y cambios acompañados en la producción de citoquinas.

El SIRI ocurre con mayor frecuencia como resultado de la reactivación de infecciones tales como herpes, tuberculosis, criptococosis, complejo *Mycobacterium avium* o citomegalovirus y ocurre dentro de los primeros 3 meses después del inicio de la terapia antirretroviral. Esto es diferente a la enfermedad de Graves, que comúnmente se diagnostica 12-36 meses después del inicio del tratamiento. Es posible que la autoinmunidad relacionada con la enfermedad de Graves pueda ser específica de un órgano durante el último período de repoblación de células T, específicamente en las células CD4 + no infectadas (30).

En la mayoría de los pacientes con infección reciente por VIH los exámenes de la función tiroidea son normales, sin embargo, como parte de la progresión de la enfermedad y complicaciones tales como infecciones oportunistas, una amplia variedad de alteraciones puede ocurrir, dentro de las cuales hacen parte el espectro de alteraciones llamado síndrome del eutiroides enfermo o enfermedad no tiroidea. Cualquier enfermedad aguda y severa puede causar el síndrome eutiroides enfermo, incluyendo la anorexia y otras enfermedades psiquiátricas (12).

Las alteraciones vistas en las hormonas tiroideas son debidas a efectos de citoquinas a nivel de la desyodación de la hormona tiroidea en la glándula pituitaria y aparentemente esto surge como un resultado de un mecanismo adaptativo para conservar la energía y limitar el catabolismo. Cada vez es más claro que esta visión es demasiado simplista, con variaciones significativas en la presentación y el resultado del síndrome eutiroides enfermo que dependen de la etiología, las respuestas de los órganos terminales y la cronicidad (12).

Antes del uso de la terapia antirretroviral, la enfermedad no tiroidea era una característica común de los pacientes con SIDA terminal. Sigue habiendo una alta prevalencia de enfermedad no tiroidea con hasta un 16% de afectados. Se sabe que los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor gasto de energía en reposo, una ingesta oral deficiente y una mayor prevalencia de pérdida de peso y emaciación. Los pacientes diagnosticados con enfermedad no tiroidea no necesitan terapia, ya que es un mecanismo adaptativo normal, pero se debe tener cuidado para asegurar que el paciente no tenga una afección subyacente que complique la función de la hormona tiroidea (30).

Los pacientes con VIH estables en peso tienen niveles normales de triyodotironina sérica libre (T3L), en contraste con aquellos que pierden peso, en los que la concentración sérica de T3 puede disminuir rápidamente, en estrecha relación con el estado nutricional. La disminución de la T3 es inusual, porque la desyodación alterada de tiroxina (T4) en el síndrome eutiroideo enfermo suele ir acompañada de un aumento en la producción de T3, que funciona junto con un aclaramiento reducido para elevar los niveles séricos de T3. Esta producción incrementada resulta de una disminución en la desyodación de T4, lo que conduce a una disminución en la producción de T3 y al metabolismo inverso de T3 y un aumento en la desyodación de T4, lo que lleva a un aumento en la T3 inversa (12).

El patrón de niveles reducidos de T3 observado en la infección por VIH se ha replicado en otros estudios, pero se desconocen sus motivos. Cualquier disminución en los niveles de T3 en individuos infectados con VIH probablemente ocurra más tarde de lo que se esperaría en el síndrome eutiroideo enfermo típico, y se asocia con un aumento de la mortalidad. Es concebible que la falla de T3 en el síndrome eutiroideo enfermo asociado con la infección por VIH contribuye a la pérdida de peso (12).

Otra característica distintiva de la infección por VIH es que los niveles séricos de globulina fijadora de tiroxina progresivamente incrementan, mientras la globulina unida a cortisol y hormonas sexuales permanecen inalteradas. Se desconoce la razón del incremento de la tiroglobulina, pero al parecer no está relacionada con niveles de estrógenos o aclaramiento

de estas proteínas. La única relevancia en el cambio de la globulina fijadora de tiroxina es que alteraciones en el nivel de esta proteína tienen un efecto significativo en los análisis bioquímicos que cuantifican el total de las hormonas tiroideas más que sus formas libres, sin embargo, son cada vez menos solicitados (12).

A medida que avanza el VIH y el sistema inmune deja de funcionar de manera efectiva, hay una serie de infecciones oportunistas que no solo pueden afectar al paciente sistémicamente sino también específicamente a la glándula tiroides. Las infecciones en la bibliografía que se ha demostrado que están asociadas con la disfunción tiroidea incluyen: pneumocistosis, coccidioidomicosis, tuberculosis y criptococosis. Estas condiciones infiltrantes pueden conducir a anormalidades tiroideas aisladas y presentarse con agrandamiento de la tiroides, dolor local y niveles elevados de T4. Estas condiciones se han vuelto extremadamente raras desde el advenimiento de la terapia antirretroviral en países desarrollados (30).

El sarcoma de Kaposi y el linfoma también pueden infiltrarse en la glándula tiroides y causar disfunción, por lo que, si un paciente presenta SIDA y una tiroides aumentada de tamaño, sería razonable realizar una biopsia por aspiración con aguja fina para descartar definitivamente la infección o los trastornos infiltrativos (30).

4.3 Definiciones

4.3.1 Hipotiroidismo clínico

Definido como la presencia de síntomas clínicos en relación con un aumento en los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH), mayor a 4.5 mIU/L y una disminución de la tiroxina (T4 libre) (30).

En individuos no tratados con VIH, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico y clínico es aproximadamente el doble que la de la población sana. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico (nivel sérico de TSH elevado con niveles séricos normales de T3 y T4 libres) es del 4,3% entre los adultos que viven en los Estados Unidos; 0,3% tiene hipotiroidismo manifiesto (nivel de TSH sérico elevado con un nivel bajo de T4 libre en suero). Se han

informado cifras similares en otros países, las mujeres son más comúnmente afectadas que los hombres (12).

4.3.2 Hipotiroidismo subclínico

Definido como la ausencia de síntomas clínicos en relación con un aumento en los niveles de hormona estimulante del tiroides, mayor a 4.5 mIU/L y un valor normal de la tiroxina (T4 libre) (30).

Al parecer, los datos de los estudios indican que el hipotiroidismo subclínico y manifiesto son más comunes en individuos infectados por VIH y esto no parece ser el resultado de la autoinmunidad tiroidea típica, aunque esto no se ha evaluado rigurosamente. Además, los estudios hasta el momento no han utilizado controles locales contemporáneos para fines de comparación. Por otra parte, el hipotiroidismo aumenta como resultado de la terapia antirretroviral. Esto puede ser un efecto combinado de los medicamentos utilizados, como con la anormalidad baja observada del nivel de T4 libre y la reconstitución inmune (12).

4.3.3 Hipertiroidismo clínico

Definido como la presencia de síntomas clínicos en relación con un descenso en los niveles de hormona estimulante del tiroides menor a 0.2 mIU/L y un aumento de T3 y/o T4 libre. La prevalencia de hipertiroidismo manifiesto en los Estados Unidos es de aproximadamente 0.5% que se correlaciona con lo publicado para pacientes seropositivos (30).

4.3.4 Síndrome del eutiroides enfermo en el VIH

El eutiroides enfermo se caracteriza por niveles bajos / normales de tiroxina (T4), niveles bajos de triyodotironina (T3), niveles elevados de T3 inversa y niveles bajos / normales de TSH. Este es un mecanismo de adaptación normal del cuerpo para conservar energía durante momentos de estrés extremo, como enfermedades o infecciones (12).

4.3.5 Niveles séricos bajos de T4 libre (hipotiroxinemia aislada)

Una de las anomalías tiroideas más distintivas que se encuentran en las personas con infección por VIH es un nivel bajo aislado de T4 libre en suero, sin ningún aumento del nivel de TSH. La frecuencia informada de este hallazgo es entre 1.8% y 6.8% en adultos, la anormalidad es más alta en los niños, con cifras de frecuencia tan altas como 31% reportadas. Todos estos niños estaban recibiendo antirretrovirales, lo que aumenta la posibilidad de que el tratamiento en sí sea de alguna manera responsable. Aunque sigue habiendo incertidumbre sobre la causa y el efecto de esta anomalía, no hay ninguna razón en este momento para tratamiento de reemplazo hormonal (12).

Tabla 1. *Clasificación del estadio clínico según CDC ATLANTA 1998 (31)*

Nivel de CD4	Categoría clínica		
	Infección aguda, asintomática o linfadenopatía generalizada	Infección sintomática, no A no C	Patologías marcadoras de SIDA
Mayor a 500 cels/mm ³	A1	B1	C1
Entre 200 y 499 cels/mm ³	A2	B2	C2
Menor a 200 cels/mm ³	A3	B3	C3
Categorías clínicas que indican SIDA: A3, B3, C1, C2 y C3			

Categoría A. Infección aguda asintomática o linfadenopatía persistente generalizada (LPG): Se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP).

Categoría B. Infección sintomática no A no C: Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado síntomas o enfermedades relacionadas con la infección por el VIH (no pertenecientes a la categoría C) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH.

Categoría C. Procesos incluidos en la definición de caso de SIDA de los CDC: Se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA cuando el paciente tiene una infección por el VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas. Son procesos oportunistas, infecciosos o neoplásicos, cuya presencia define SIDA en el paciente VIH positivo (31).

4.4 Hormonas y anticuerpos del perfil tiroideo

4.4.1 Tirotropina (TSH).

La TSH se libera desde la hipófisis anterior bajo regulación positiva de la hormona liberadora de TSH (TRH), que se libera del hipotálamo y la retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). La mayoría de los laboratorios clínicos utilizan ensayos de TSH que tienen un límite de detección de 0,02 mIU / L y que, por lo tanto, son adecuados para identificar la mayoría de los casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Sin embargo, existen circunstancias excepcionales en las que la información sobre el nivel de TSH sola puede ser engañosa; estos incluyen el hipotiroidismo central, que puede ocurrir con un nivel de TSH dentro del rango de referencia; el hipotiroidismo que ocurre después del tratamiento de tirotoxicosis en el cual la supresión de TSH puede persistir; resistencia genética a la hormona tiroidea (es decir, niveles de TSH inapropiadamente normales o elevados con niveles elevados de tiroxina); y el síndrome eutiroides enfermo. Las pautas actuales recomiendan medir el nivel de T4 solo después de que se encuentre que el nivel de TSH es anormal o si se sospecha hipotiroidismo central o resistencia a la hormona tiroidea (14).

4.4.2 Tiroxina (T4)

La T4 se secreta a partir de células foliculares tiroideas durante la hidrólisis de la glucoproteína de almacenamiento de la hormona tiroidea, tiroglobulina. En el suero, el 99,9% de T4 se une a la globulina fijadora de tiroxina y a otras proteínas, aunque solo la

hormona libre está disponible para la captación celular y, por lo tanto, es biológicamente activa (14).

Debido a la extensa unión a proteínas, los niveles totales de T4 pueden correlacionarse pobremente con estados de enfermedad; por ejemplo, el uso de estrógenos, el embarazo, la hepatitis aguda y ciertas anormalidades genéticas se asocian con un aumento de las concentraciones de globulina fijadora de tiroxina y pueden dar como resultado un nivel de T4 que es engañosamente elevado (14).

Por el contrario, en situaciones clínicas que se asocian con concentraciones bajas de globulina fijadora de tiroxina, por ejemplo; síndrome nefrótico, insuficiencia hepática, deficiencia hereditaria de globulina fijadora de tiroxina, uso de andrógenos en dosis altas y uso de glucocorticoides, la medición del nivel T4 puede subestimar la concentración de la hormona tiroidea activa. Por estas razones, es necesaria una estimación del nivel libre de T4 (T4L). En el pasado, esto se hacía usando la absorción de resina T3, que es inversamente proporcional al número de sitios de unión a la hormona tiroidea disponibles. El producto de la absorción de resina T3 y la T4 total se ha denominado "índice de tiroxina libre". Esto se ha sustituido en gran medida por la medición más directa de T4L (también conocida como "T4 no unida") (14).

4.4.3 Triyodotironina (T3).

La mayoría de T3 se produce por 5'-desyodación sistémica de T4; solo el 20% de T3 se libera de la tiroides. Una segunda vía de desyodación de T4 conduce a la producción de una hormona inactiva, 3,3', 5'-triyodotironina o T3 inversa. Aunque T3 es la forma más activa de hormona tiroidea, la utilidad clínica de medir T3 se limita a algunas situaciones. En pacientes con un nivel bajo de TSH, se debe medir T3 (A) Para evaluar la elevación aislada del nivel T3, es decir, toxicosis T3, (B) Para determinar la gravedad de la enfermedad tiroidea o (C) Para monitorear respuesta a la terapia antitiroidea. Sin embargo, en pacientes con un nivel elevado de TSH, las concentraciones de T3 se mantienen inicialmente en el rango normal mediante el aumento de la conversión periférica de T4 a T3; por lo tanto, esta medición ha reducido la sensibilidad para el diagnóstico de hipotiroidismo (14).

Aunque la afinidad de unión por las proteínas séricas es menor para T3 que para T4, la mayoría de T3 también está unida a proteínas. Los ensayos más nuevos permiten una medición más directa del nivel de fracción libre, pero el uso está limitado por el costo y la falta de precisión y estandarización entre varios ensayos (14).

4.4.4 Autoanticuerpos tiroideos

Múltiples antígenos tiroideos pueden ser atacados por autoanticuerpos. Algunos, pero no todos los pacientes con anticuerpos positivos desarrollan enfermedad tiroidea autoinmune. Aunque la presencia de estos anticuerpos se puede medir fácilmente en las muestras de suero, solo hay un pequeño número de situaciones clínicas en las que la medición es útil. Hasta el 90% de los pacientes con tiroiditis autoinmune tendrán anticuerpos antitiroideos o antitiroglobulina presentes; sin embargo, la mayoría de los casos de hipotiroidismo son mediados autoinmunes (es decir, tiroiditis de Hashimoto), incluso en ausencia de autoanticuerpos detectables (14).

De manera similar, aunque está presente en 80% -100% de los pacientes con enfermedad de Graves, la presencia de inmunoglobulinas estimuladoras de la tiroides no es necesaria para el diagnóstico de la enfermedad de Graves, pero la presencia a veces es útil (A) para ayudar a establecer la causa del hipertiroidismo cuando no se puede realizar una toma de yodo radioactivo, (B) predecir el curso de la enfermedad de Graves, (C) evaluar la oftalmopatía eutiroidea y (D) predecir la probabilidad de la enfermedad de Graves neonatal en un madre afectada (14).

4.4.5 Tiroglobulina.

La tiroglobulina es una glicoproteína producida por los tirocitos. La principal situación clínica en la que la medición de la tiroglobulina es útil es para controlar la recurrencia del cáncer de tiroides después de la tiroidectomía o la ablación con yodo radiactivo. Además, la determinación del nivel de tiroglobulina es a veces útil en el diagnóstico diferencial de hipertiroidismo, es decir, un bajo nivel de tiroglobulina en el contexto de hipertiroidismo con baja captación de yodo radiactivo puede significar una fuente exógena de hormona

tiroidea. No se recomienda la medición de rutina en el contexto de otras afecciones de la tiroides (14).

4.5 Cuadro Clínico

4.5.1 Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por una concentración levemente elevada de TSH con una concentración normal de T4 libre y síntomas nulos o inespecíficos. En la población general, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico es del 4,3%; 50% a 80% de estos individuos tienen anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea presentes. El hipotiroidismo subclínico también es común entre las personas infectadas por el VIH, especialmente entre aquellos que están recibiendo terapia antirretroviral con una prevalencia entre el 3.5% - 12.2%. Entre los pacientes con infección por VIH e hipotiroidismo subclínico, rara vez se identifican anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, lo que sugiere que la etiología puede no ser autoinmune (14).

4.5.2 Signos y síntomas de hipotiroidismo manifiesto.

Los signos y síntomas bien conocidos del hipotiroidismo tienden a ser más sutiles que los del hipertiroidismo. La piel seca, la sensibilidad al frío, la fatiga, los calambres musculares, los cambios en la voz y el estreñimiento se encuentran entre los más comunes. Menos comúnmente apreciados y típicamente asociados con el hipotiroidismo severo son el síndrome del túnel carpiano, la apnea del sueño, la hiperplasia pituitaria que puede ocurrir con o sin hiperprolactinemia y galactorrea, y la hiponatremia que puede ocurrir dentro de varias semanas del inicio del hipotiroidismo profundo. Aunque, por ejemplo, en el caso de algunos síntomas, como los cambios en la voz, las medidas subjetivas y objetivas difieren. Varias escalas de calificación se han utilizado para evaluar la presencia y, en algunos casos, la gravedad del hipotiroidismo, pero tienen baja sensibilidad y especificidad (4).

Si bien el ejercicio del cálculo de los puntajes clínicos ha sido reemplazado en gran medida por pruebas sensibles de la función tiroidea, es útil tener medidas clínicas objetivas para medir la gravedad del hipotiroidismo. La normalización de una variedad de puntos finales clínicos y metabólicos que incluyen la frecuencia cardíaca en reposo, el colesterol sérico, el

nivel de ansiedad, el patrón de sueño y las anomalías del ciclo menstrual, incluida la menometrorragia, son otros hallazgos que confirman que los pacientes han recuperado su estado eutiroideo. La normalización de la creatina quinasa sérica elevada u otras enzimas musculares o hepáticas después del tratamiento del hipotiroidismo son puntos finales terapéuticos adicionales, menos apreciados y también no terapéuticos (4).

4.5.3 Hipertiroidismo subclínico y manifiesto.

El hipertiroidismo franco se caracteriza por irritabilidad, intolerancia al calor, sudoración, piel húmeda y caliente, palpitaciones, taquicardia, fatiga, pérdida de peso con aumento del apetito, diarrea, temblor, debilidad muscular, hiperreflexia y retracción del párpado, así como un nivel bajo de TSH (a menudo <0.02 mIU / L) y niveles elevados de T4 libre y T3, el hipertiroidismo subclínico tiene en efecto unos niveles disminuidos de TSH, con niveles altos de hormonas tiroideas, en el contexto de un paciente asintomático (14).

4.6 Diagnóstico

La prueba de función tiroidea es apropiada para el diagnóstico de trastornos tiroideos en pacientes con síntomas relacionados con la tiroides o con síntomas sistémicos inespecíficos. Sin embargo, el cribado de función tiroidea de individuos asintomáticos es un área de controversia, tanto para pacientes infectados por VIH como para la población en general (14).

Independientemente del estado del VIH, el cribado de pacientes mayores puede estar justificado por la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico y por el beneficio potencial del tratamiento con levotiroxina en esta población. Aunque los estudios transversales han informado una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico que la observada normalmente en la población general, la fisiopatología del hipotiroidismo subclínico puede diferir en los pacientes infectados por el VIH; en este punto, no hay pruebas suficientes para respaldar el cribado de rutina de todas las personas infectadas por el VIH. De manera similar, aunque es común, el hallazgo de un nivel bajo de T4 libre aislado tiene consecuencias poco claras y no debe ser el objetivo de la detección de rutina (14).

La medición del nivel de TSH es apropiada para pacientes con síntomas sugestivos de disfunción tiroidea, densidad mineral ósea reducida, dislipidemia, depresión o fibrilación auricular, todas estas situaciones muy frecuentes en el seguimiento de los pacientes con VIH. El hallazgo de un nivel elevado de TSH debe inducir al médico a medir el nivel de T4 libre, mientras que tanto el nivel de T4 libre como el de T3 deben medirse en pacientes con un nivel bajo de TSH (para descartar la tirotoxicosis por T3). Cuando se realiza la prueba, se debe considerar la enfermedad no tiroidea en el diagnóstico diferencial de los resultados anormales de la prueba de función tiroidea, particularmente en pacientes con SIDA avanzado o infección por VIH no controlada (14).

La indicación de exámenes de cribado en sujetos asintomáticos es controvertida, pero ha sido recomendada por algunos autores, debido al beneficio clínico potencial del tratamiento en pacientes con disminución de la función tiroidea y también, debido a que podría servir como marcador indirecto de la progresión de la infección por VIH (1).

4.7 Tratamiento

4.7.1 Manejo del hipotiroidismo subclínico.

Si las pruebas de laboratorio revelan hipotiroidismo subclínico, el nivel de TSH debe determinarse de nuevo en 1-3 meses, porque los niveles en pacientes no infectados con VIH se normalizan dentro de 1 año hasta 30% de las personas; sin embargo, la proporción de pacientes infectados con VIH cuyos niveles se normalizan puede ser menor. Si la elevación del nivel de TSH persiste, se puede considerar la terapia con levotiroxina; sin embargo, existen pruebas limitadas que apoyan los beneficios para el paciente general no infectado por el VIH con un nivel de TSH sérico <10 mIU / L, y no hay datos disponibles para las poblaciones infectadas por el VIH (14).

4.7.2 Manejo del hipotiroidismo franco

El tratamiento para el hipotiroidismo en personas infectadas por el VIH debe seguir las pautas para quienes no tienen infección (12).

Las pautas actuales para la población general recomiendan el tratamiento si el nivel de TSH es > 10 mIU / L y el tratamiento individualizado de pacientes con niveles de TSH de 4.5-10 mIU / L. Los pacientes que tienen síntomas inespecíficos que pueden ser atribuibles a la disfunción tiroidea o que dan positivo para anticuerpos antiperoxidasa antitiroideos pueden considerarse para el tratamiento. Si el paciente no recibe tratamiento, la determinación del nivel de TSH debe repetirse cada 6-12 meses para controlar la progresión (14).

4.7.3 Manejo del hipertiroidismo

Para la enfermedad de Graves, hay 3 opciones disponibles; medicación antitiroidea (metimazol o propiltiouracilo) que inhibe la producción de hormonas tiroideas; un tratamiento definitivo con yodo radioactivo para la ablación de la glándula tiroides que típicamente conducirá a hipotiroidismo postablación y posterior necesidad de terapia de reemplazo de levotiroxina de por vida; o resección quirúrgica que se puede realizar como una resección parcial o completa en la cual los pacientes típicamente necesitarán una terapia de reemplazo de por vida. Los betabloqueantes se pueden usar para controlar los síntomas hiperadrenérgicos asociados con el hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia, ansiedad, temblores) a medida que se normalizan los niveles de hormona tiroidea. Los bloqueadores beta se pueden detener una vez que los síntomas del paciente hayan disminuido y la función tiroidea se haya normalizado a menos que se indique lo contrario (30).

Actualmente en las guías de manejo de la infección por VIH del país, en su última versión para el año 2014, dentro de las recomendaciones sobre la valoración inicial de los pacientes seropositivos, se deben solicitar por una parte los exámenes de laboratorio específicos como el conteo de los linfocitos CD4 y la carga viral para determinar el estado viral e inmunológico y los exámenes generales donde se tamizan otras enfermedades de transmisión sexual y demás comorbilidades, por ejemplo se solicitan dentro del perfil de bioquímica sanguínea: hemograma, transaminasas, creatinina, BUN, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. Adicionalmente el perfil lipídico, glicemia basal, postprandial y la TSH para

valorar el componente de alteraciones metabólicas que con frecuencia importante se puede ver alterado por algunos medicamentos antirretrovirales (11).

En las guías de Estados Unidos y las correspondientes de la sociedad europea de SIDA ambas actualizadas para Octubre de 2017, no se plantea ninguna recomendación sobre la pesquisa inicial o de seguimiento de las pruebas de función tiroidea (9,10). Esta situación posiblemente en razón, de que hay diferencias geográficas sobre la prevalencia de la disfunción tiroidea en los pacientes seropositivos.

El manejo como tal de la disfunción tiroidea para esta población específica de pacientes no tiene hasta la fecha alguna medida especial desde el punto de vista de ajustes en el tratamiento antirretroviral ni de la suplencia hormonal, es decir, el tratamiento se realiza según las mismas indicaciones y pautas de la población general (9–11).

Cabe mencionar que la asociación de los trastornos tiroideos con obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico son comorbilidades que ameritan especial atención en este grupo de pacientes que hoy por hoy se conocen con mayor riesgo de complicaciones como lo son el riesgo cardiovascular, la esteatosis hepática no alcohólica y la resistencia periférica a la insulina que a su vez pueden estar en relación con el tratamiento antirretroviral (9–11).

La TSH en la valoración inicial y su seguimiento anual fueron recomendados en la última actualización de la guía de manejo de la infección por VIH del Ministerio de protección social correspondiente al año 2014, gracias a la evidencia aportada de los estudios de Beltrán (16) y la cohorte prospectiva de Gómez (3), siendo importante aclarar, que solo el estudio de Gómez aportaba evidencia a nivel local. Es de especial consideración poder determinar qué grupos de pacientes con infección por VIH pueden presentar mayor relación con los trastornos tiroideos, ya que como se mencionó anteriormente esta población presenta mayor comorbilidad desde el punto de vista endocrinológico (30).

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Describir la prevalencia de alteración de los niveles de función tiroidea (TSH) de un grupo de pacientes con infección por VIH de un programa de atención integral de Bogotá – Colombia a Diciembre de 2015 y su correlación con el estadio clínico e inmunológico (31).

5.2 Objetivos específicos

- Identificar las características demográficas de la población del programa de atención integral de pacientes VIH del Hospital Barrios Unidos.
- Documentar la distribución de los pacientes seropositivos del programa según la categoría de estadificación de la enfermedad por el CDC de Atlanta.
- Reconocer el Estado inmunológico al momento del diagnóstico y su correlación con los niveles de TSH.
- Determinar la correspondencia del estado inmunológico actual en los pacientes con infección por VIH y la función tiroidea.
- Especificar patologías tiroideas más frecuentes en la población con VIH.
- Describir la relación de la edad y sexo con la presentación de alteraciones tiroideas
- Comparar la prevalencia de la disfunción tiroidea en esta población versus la población general
- Precisar la relación entre estadios clínicos del CDC y disfunción tiroidea

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

El proyecto de investigación se basó en un estudio analítico basado en una cohorte retrospectiva.

6.2 Población

La población objeto de este estudio corresponde a los individuos con infección crónica por VIH, dentro de la cual la población elegible corresponde a los pacientes VIH seropositivos pertenecientes al programa de atención B24 del Hospital Universitario Barrios Unidos Méderi, de la ciudad de Bogotá. La población accesible corresponde a los individuos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión mencionados posteriormente. Se evaluaron los datos del nivel de TSH del laboratorio institucional desde enero de 2011 a diciembre de 2015.

6.3 Tamaño de muestra

El marco muestral correspondió a 1027 individuos con diagnóstico de infección por VIH. Se calculó un tamaño de muestra de 280 personas con un margen de error del 5% y un poder del 80%, teniendo en cuenta que se utilizaran 7 variables en el modelo de regresión logística, se incluyeron 10 personas con alteraciones en la función tiroidea por cada una de estas variables (70 personas en total) y una frecuencia de alteraciones tiroideas del 25%. Finalmente, ajustando a un porcentaje de datos perdidos del 20% se tiene un tamaño de muestra total de 336 personas. A pesar de esto se utilizó el total de la población del programa ambulatorio B24 del hospital universitario Méderi en la ciudad de Bogotá, Colombia.

6.4 Criterios de selección

6.4.1 Criterios de inclusión

- Individuos VIH positivos confirmados con la prueba Western Blot
- Inscritos en el programa ambulatorio B24 del hospital universitario Méderi en la ciudad de Bogotá, Colombia.
- Con pruebas de laboratorios de ingreso registradas en historia clínica.

6.4.2 Criterios de exclusión

- Hijo(a) de madre seropositiva en proceso de descartar infección por transmisión vertical

- Traslados desde la IPS a otros Programas.

6.5 Variables

Tabla 2. Definición de variables

Variable	Definición operacional	Naturaleza	Nivel de medición	Categorización
Edad	Edad en el momento de la recolección de la información	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Género	Cualitativa	Nominal	Mujer Hombre
Linfocitos CD4	Conteo de linfocitos CD4 por citometría de flujo en el momento del diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	Células / mm ³
Estadio clínico según CDC	Clasificación del estado del VIH según síntomas clínicos y conteo de linfocitos CD4	Cualitativo	Ordinal	A1 A2 A3 B1 B2 B3 C1 C2 C3
TSH	TSH ultrasensible sérica documentada en aplicación de laboratorio (Enterprise de Compensar)	Cualitativa	Ordinal	Normal Elevada Disminuida
Clasificación función tiroidea	Definición de la alteración tiroidea según diagnóstico por historia clínica	Cualitativa	Nominal	Hipertiroidismo Hipotiroidismo franco Hipotiroidismo subclínico Eutiroideo Bocio eutiroideo Tiroiditis subaguda

6.6 Hipótesis

6.6.1 Hipótesis nula

Ho: La prevalencia en las alteraciones de la función tiroidea de pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral es igual independientemente del estadio clínico e inmunológico.

6.6.2 Hipótesis alterna

Ha: Existe diferencia en la prevalencia de alteraciones de los niveles de función tiroidea en pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral según el estadio clínico e inmunológico.

6.7 Control de sesgos

Sesgo de selección: No hay porque es un programa de atención únicamente para personas con el diagnóstico de infección por VIH, muy poca duda que no cumplan los criterios de selección. El sesgo de selección hace referencia a la escogencia de pacientes cuando presenta el evento de atención, no a los criterios de elegibilidad.

Sesgos de medición: se minimizaron correlacionando los datos de laboratorio con la historia clínica.

Sesgo de seguimiento: es posible que un grupo limitado de pacientes no se hayan tomado las pruebas de laboratorio solicitadas durante el período evaluado para la recolección de datos.

Otros sesgos:

Al recolectar la información de la TSH en la base de datos del laboratorio los individuos que presentaban disfunción tiroidea y se encontraban en tratamiento, mostraban la TSH normal, por tanto, se pudieron filtrar erróneamente en el grupo de eutiroideos. Para minimizar dicho sesgo se hizo una búsqueda directa en las historias clínicas con el diagnóstico CIE 10 de hipotiroidismo.

6.8 Proceso de recolección de la información

Por medio de una base de datos en Excel se inició la recolección de datos de cada uno de los pacientes que ingresaron al programa.

Con el fin de llevar a cabo el desarrollo de este trabajo, sólo se analizaron los casos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos que ingresaron al programa B24 del hospital universitario Méderi en la ciudad de Bogotá desde el enero de 2011 a diciembre de 2015.

Los valores de TSH fueron tomados del registro de resultados de laboratorio clínico institucional y correlacionados con la historia clínica del paciente.

6.9 Plan de análisis

Después de evaluar la base de datos en Excel se procedió a la exploración de esta, se analizaron las variables cualitativas en búsqueda de datos faltantes y las variables cuantitativas para la determinación de variables faltantes y en la determinación de variables outliers o datos incorrectos para evaluar que no haya error en la digitación.

Los datos cualitativos tanto nominales como ordinales se reportaron en frecuencias absolutas y relativas en proporciones o porcentajes según el caso. Así como se graficaron en diagramas de barras o en tortas (sectoriales). Por otro lado, las variables cuantitativas se presentaron en forma de medidas de resumen (promedios o medianas) y dispersión (desviación estándar y rangos intercuartílicos), según corresponda.

Para evaluar la relación entre las variables cuantitativas por alteraciones o no de la función tiroidea se utilizó una prueba t-student, y para evaluar la asociación de las variables cualitativas con dichas alteraciones se calculó un OR con IC de 95%.

Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística múltiple, forward con selección de variables por utilidad, donde se midió la asociación de las diferentes variables con la alteración de la función tiroidea. Se evaluó la bondad de ajuste del modelo con una prueba de Hosmer –Lemeshow.

Se tuvo en cuenta un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

7. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (32).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (33).

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría: sin riesgos.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud (33).

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse

8. Administración del proyecto

8.1 Cronograma

Actividad	Fecha
Revisión de la bibliografía	01/07/2016 - 30/07/2016
Presentación ante asesores	15/07/16
Presentación ante el comité	26/07/16
Recolección de datos	01/08/2016 - 30/11/2016
Análisis de datos y redacción de documento	01/08/2017 - 31/10/2017
Presentación final en Méderi	02/11/2017

8.2 Presupuesto

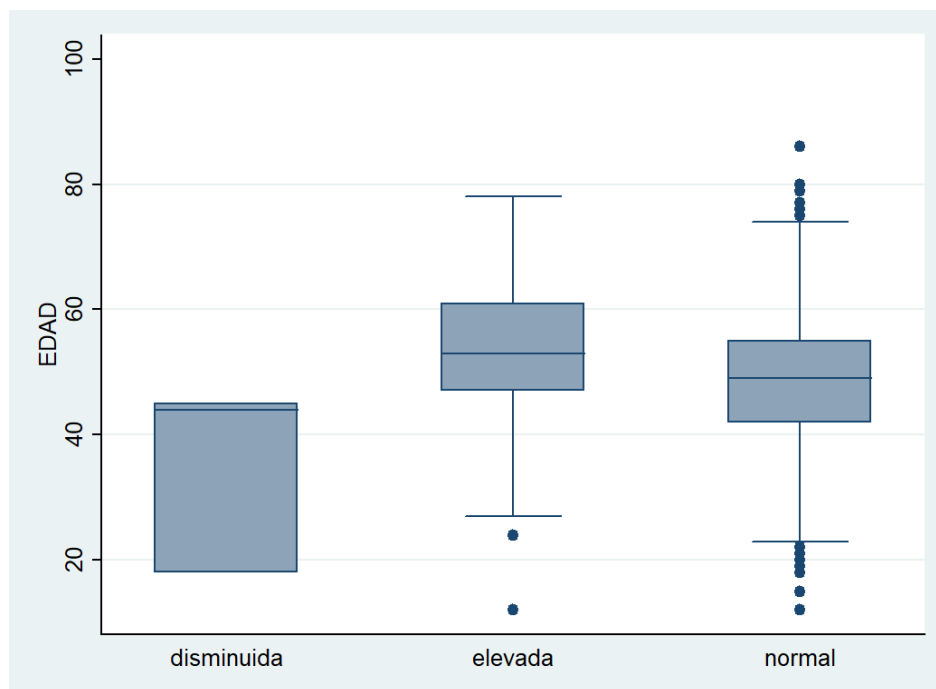
RUBROS	VALOR
Personal	\$0
Equipos Nuevos	\$0
Equipos Existentes	\$0
Software	\$0
Viajes y viáticos	\$80.000
Materiales y Suministros	\$80.000
Salidas de Campo	\$0
Material Bibliográfico	\$0
Publicaciones y Patentes	\$0
Servicios Técnicos	\$350.000
Construcciones	\$0
Mantenimiento	\$0
Administración	\$0
Otros	\$60.000
TOTAL	\$570.000

9. Resultados

Se revisaron un total de 1044 pacientes de los cuales 1027 individuos cumplieron los criterios de inclusión. La prevalencia de la disfunción tiroidea fue de 24.5%.

La edad promedio de los pacientes fue de $48,2 \pm 12,6$ años, según los resultados por valores de TSH se distribuyeron de la siguiente manera: TSH disminuida está en $35,7 \pm 15,3$ años, TSH normal es de $47,2 \pm 11,7$ años y para TSH elevada es de $53,6 \pm 10,1$ años la cual fue estadísticamente significativa (ver figura 1).

Figura 1. Edad relacionada con el resultado de la TSH



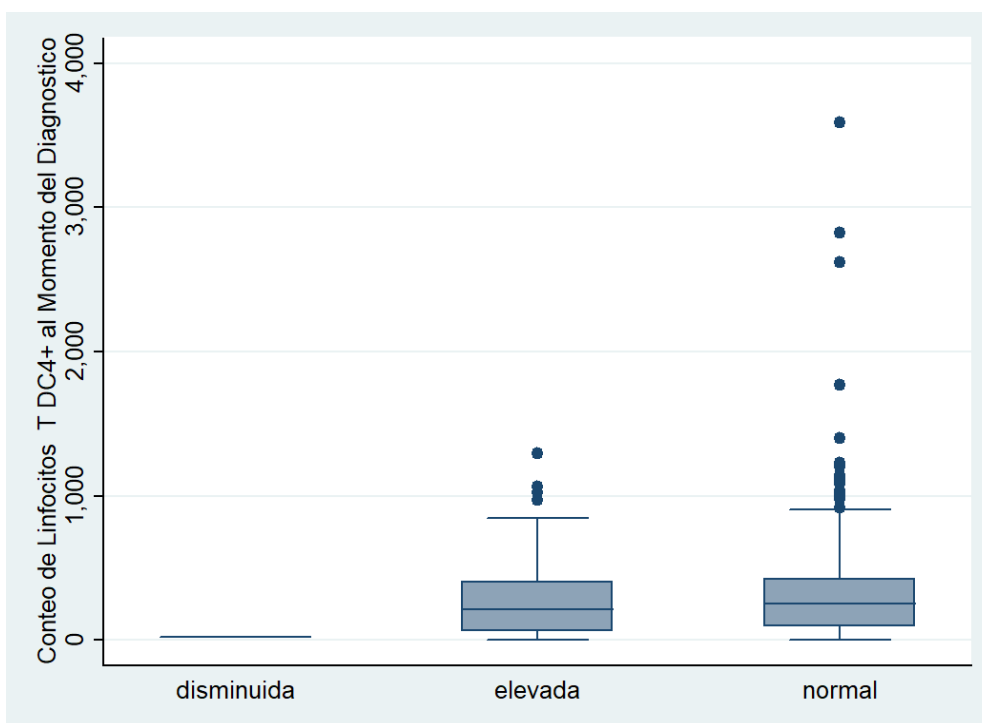
Del total de los 1027 individuos 15.5% correspondían al sexo femenino y 84.5% al sexo masculino. Discriminando los resultados de la TSH según el sexo se encontró; TSH disminuida en 0%, elevada 30.1% y normal 69.8% del sexo femenino, TSH disminuida 0.3%, elevada 23.2% y normal 76.4% de los pacientes masculinos. Dentro de los datos mencionados no hay diferencias estadísticamente significativas (ver Tabla 3).

Tabla 3. Sexo relacionado con el resultado de la TSH

Sexo	TSH disminuida (n = 2)	TSH elevada (n = 250)	TSH normal (n = 775)	Total (n=1027)
Femenino (%)	0	30.1	69.8	15.5
Masculino (%)	0.3	23.2	76.4	84.5

En cuanto a los niveles de CD4 al momento del diagnóstico de la infección por VIH, el total de los pacientes presenta un promedio de 298 ± 293.1 células / mm^3 . Discriminando según resultados de la TSH; 25 (células / mm^3) para TSH disminuida, 262.3 ± 231.6 (células / mm^3) para TSH elevada y 309.1 ± 310.4 (células / mm^3) para TSH normal (ver figura 2).

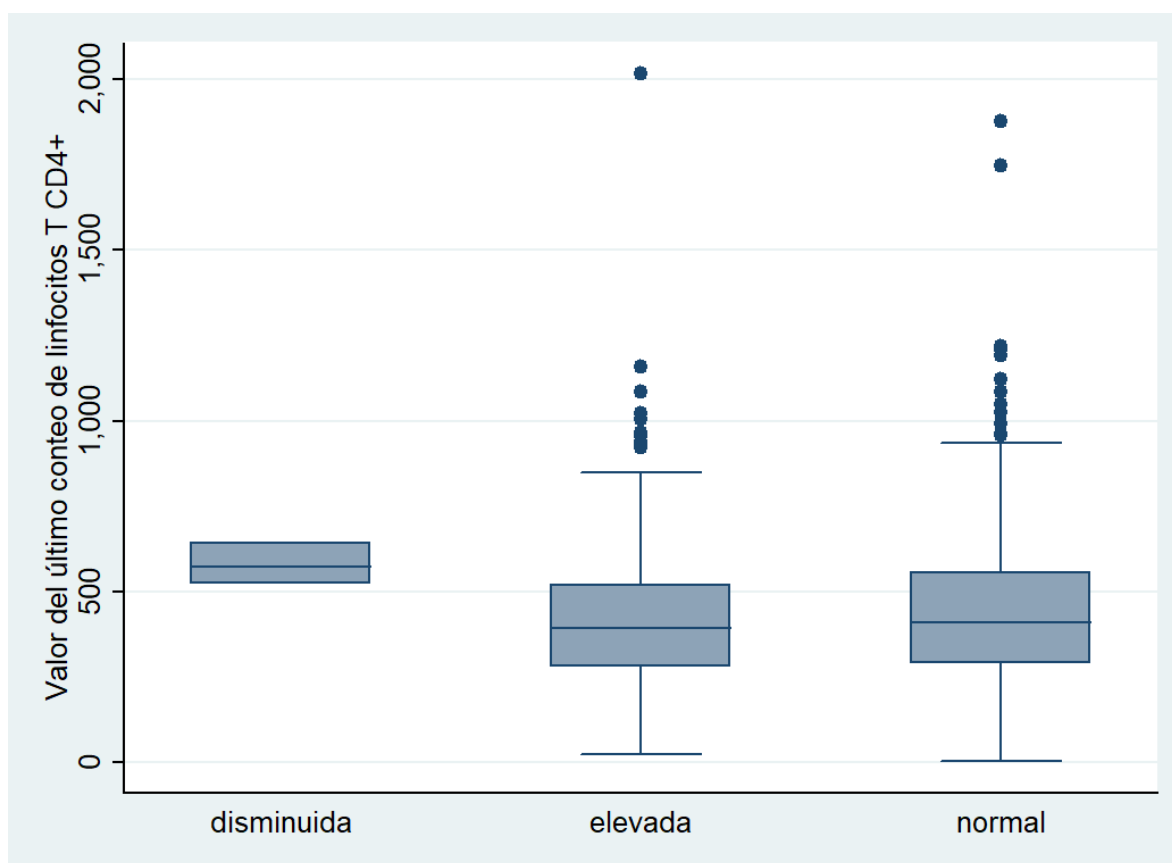
Figura 2. *Conteo de CD4 al momento del diagnóstico de VIH relacionado con el resultado de la TSH*



En los niveles de CD4 en el último control del año 2015, el total de los pacientes presenta un promedio de 430 ± 218.4 células / mm^3 . Discriminando los resultados según los valores de la TSH; 580.3 ± 60.7 (células / mm^3) para TSH disminuida, 417 ± 227.7 (células / mm^3) para TSH elevada y 433.1 ± 215.3 (células / mm^3) para TSH normal (ver Figura 3).

La correlación entre CD4 al momento del diagnóstico y en el último control de 2015 no mostraron relación estadísticamente significativa con los resultados de la TSH.

Figura 3. *Conteo de CD4 en el último control relacionado con el resultado de la TSH*



En el análisis sobre la influencia de las variables en la disfunción tiroidea se encontró que la edad y el estadio clínico según CDC se asocian de manera positiva con las alteraciones de la TSH (ver tabla 4)

Tabla 4. Regresión logística

Clasificación	Odds Ratio	P>z	Intervalo de confianza 95%	
(n=1027)				
Edad	1,05217	0	1,034939	1,069688
Estadío CDC	1,49531	0,023	1,057997	2,113381
Cons	0,0131857	0	0,0054004	0,0321943
BONDAD DE AJUSTE DE HOSMER-LEMESHOW p = 0.2747				

La distribución de la población por estadio clínico de la infección VIH según el CDC (1993) de Atlanta, fue la siguiente: A1: 7%, A2: 17.2%, A3: 5.7%, B1: 2.3%, B2: 13.1%, B3: 6.7%, C1: 0.9%, C2: 6.6%, C3: 35.7% y no aplica (transmisión vertical) 4.8%. Siendo mayor el porcentaje en las categorías C3, A2 y B2.

Al referirse el estadio clínico con el resultado de la TSH, se encontraron los siguientes datos presentados en la siguiente tabla (ver tabla 5):

Tabla 5. Estadío clínico en relación con el resultado de la TSH

Estadío clínico	TSH disminuida (%)	TSH normal (%)	TSH elevada (%)
A1	0	18.9	81
A2	0	22.3	77.6
A3	0	23.3	76.6
B1	0	16.6	83.3
B2	0	26.2	73.7
B3	0	21.7	78.2
C1	10	10	80
C2	0	28.9	71
C3	0.2	28.3	71.4

Se consideró estadísticamente significativo la elevación de la TSH en relación con los estadios clínicos C2 y C3.

Al discriminar la disfunción tiroidea dentro de las diferentes entidades diagnósticas se encontró mayor prevalencia de manera significativa para el hipotiroidismo franco con 16.2% y seguido por el hipotiroidismo subclínico con 7.9% (ver tabla 6)

Tabla 6. Discriminación de la disfunción tiroidea

Clasificación	Porcentaje %	N=
		1027
Eutiroideo	75.5	776
Hipotiroidismo franco	16.2	166
Hipotiroidismo subclínico	7.9	82
Hipertiroidismo	0.2	2
Tiroiditis subaguda	0.1	1

10. Discusión

En la distribución demográfica por sexo se encontró predominio del sexo masculino con 84,4% de los individuos, con un promedio general de edad de 48.2 ± 12.6 años. En Colombia la concentración de casos aún se mantiene entre los hombres y predominantemente en edades comprendidas entre 25 a 49 años, según la cuenta de alto costo (CAC) de VIH en Colombia, observando que la población de este estudio tiende a ser de edades mayores (34).

La TSH elevada en relación con hipotiroidismo se presentó en una edad promedio de 53.6 ± 10.1 años, encontrándose una asociación entre edad e hipotiroidismo con un OR de 1,05 por cada año más de edad. No hubo diferencias significativas entre los sexos sobre la disfunción tiroidea, al contrastarlo con la población general en donde se encuentra mayor alteración en las mujeres (6,7).

En el análisis del estadio clínico según el CDC (31), el mayor porcentaje de los pacientes se clasificó en C3, con 35.7% de los individuos, seguido del A2 con 17.2% y posteriormente el B2 con 13,1% a diferencia de los reportado en la CAC (34) donde el orden de presentación es A2, A1 y C3 respectivamente, lo cual sugiere que esta cohorte de pacientes presentó un diagnóstico más tardío con componente de inmunocompromiso.

En relación con el conteo de linfocitos CD4 al momento del diagnóstico de VIH se encontró un valor promedio de 298 células / mm³, es decir con valores de CD4 por debajo del rango de la normalidad al igual que en la CAC (34). Se halló una asociación entre el estadio clínico C3 con un OR de 1.49 e hipotiroidismo.

Los resultados de TSH tomados en esta población, muestran que 75,5% (n=776) de los individuos presentan niveles normales, es decir eutiroideos. Con resultados anormales, es decir en disfunción tiroidea; 24.1% (n=248) pacientes tenían una TSH elevada, de donde 16.2% (n=166) correspondían a hipotiroidismo franco y 7.9% (n=82) con hipotiroidismo subclínico. Al comparar estas cifras con datos de estudios previos en población general en

los estudios de Colorado, la cohorte de Whickhan y el NHANES III (4,5,7) y a su vez en datos locales de los estudios de Osorio en Manizales (8), Londoño en Armenia (35) y Builes en Bogotá (27); se encontró un aumento en la prevalencia para el hipotiroidismo en los pacientes seropositivos, además con un predominio del hipotiroidismo clínico sobre el subclínico.

En el presente estudio se encontró mayor prevalencia de hipotiroidismo al compararse con los datos de población seropositiva de estudios prospectivos realizados tanto en un hospital francés (n=350) donde no se encontró relación con autoinmunidad (18), como en un centro israelí (n=121) donde incluso se recomendó no realizar cribado en estos pacientes de las pruebas de función tiroidea (36).

De igual manera, en los estudios de corte transversal realizados en un centro de atención de Chile (n=127) en donde la disfunción tiroidea adicionalmente no se relacionó con el conteo de linfocitos T CD4 ni con la coinfección con hepatitis B (1) y en Nepal (n=120) en donde el trastorno tiroideo más prevalente correspondió al hipotiroidismo subclínico y con mayor presentación en el sexo femenino (22). Incluso al compararlo con la cohorte prospectiva de Gómez y colaboradores (n=636) realizada también en Bogotá (3), a pesar de reportar una alta prevalencia de hipotiroidismo, hubo mayor disfunción tiroidea en nuestro estudio.

Con datos de prevalencia de disfunción tiroidea similares a este estudio se encuentra la cohorte retrospectiva (n=410) de Austria, en donde además se encontró relación entre niveles de T4 libres disminuidos con el uso de medicamentos de la familia de los inhibidores de proteasa y mayor prevalencia del hipotiroidismo subclínico que no requirió tratamiento sobre el hipotiroidismo manifiesto (24).

Un estudio de corte transversal de un hospital alemán (n=178) de pacientes seropositivos superó la prevalencia de hipotiroidismo, cabe aclarar que 104 pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral y 74 pacientes no. Aquí la prevalencia del hipotiroidismo fue de 33.1% y hubo relación de este hallazgo con los pacientes que presentaron mayor duración de la infección y conteos de linfocitos T CD4 bajos, aunque los autores de este estudio

comentan que presentan limitaciones para el análisis por una muestra poblacional insuficiente (20).

Como hallazgo relevante y diferente de los datos previamente mencionados en esta cohorte hubo un predominio del hipotiroidismo clínico comparado con la población general (5–7,26,27) y con otros estudios de población con VIH donde mayoritariamente se documentó hipotiroidismo subclínico (1,3,16,17,20–22,24,25,36). Posiblemente este hallazgo puede estar en relación con comorbilidades como dislipidemia, arritmias cardíacas y trastornos del ánimo que requieren el tratamiento del hipotiroidismo.

Solo 0,2% (n=2) de los pacientes presentaban una TSH disminuida, en relación con hipertiroidismo, que se correlaciona con los datos de la población general y seropositiva (12).

A pesar de la asociación entre hipotiroidismo y estadio clínico C3, no se encontró relación entre disfunción tiroidea y conteo de CD4 al momento del diagnóstico o en el seguimiento posterior a diferencia de otros estudios (16,21).

Dentro de las fortalezas del presente estudio está el número de participantes siendo este el más grande realizado hasta el momento y por la prevalencia arrojada de disfunción tiroidea puede ser tomado en cuenta como respaldo para continuar realizando el cribado inicial y seguimiento anual al menos en el contexto de pacientes seropositivos de edad avanzada y estadio clínico C3. Dentro de las debilidades del estudio esta su diseño retrospectivo y faltó correlacionar los trastornos tiroideos con los tratamientos antirretrovirales, lo cual no fue posible por la dispersión de los datos a este nivel.

11. Conclusiones y recomendaciones

La prevalencia de la disfunción tiroidea en este estudio fue del 24.5% siendo mayor a la población general y otros estudios de población seropositiva. Se documentó asociación de hipotiroidismo a mayor edad y con el estadio clínico C3, no se observó relación de disfunción tiroidea con estado inmunológico.

De la disfunción tiroidea el hipotiroidismo clínico fue el más frecuente, contrario a lo observado en estudio de población general y VIH.

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio se puede respaldar como evidencia dentro de las guías de manejo el cribado y seguimiento al menos anual de la función tiroidea en miras de brindar un manejo integral al paciente con infección por VIH, haciendo énfasis en pacientes de edad mayor y con estadio clínico avanzado. Es importante la pesquisa de los trastornos tiroideos en pacientes con condiciones afines como síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia, esteatosis hepática no alcohólica y riesgo cardiovascular alto.

Deben ampliarse estos resultados con otros estudios que evalúen la relación entre disfunción tiroidea y los esquemas diferentes esquemas antirretrovirales.

Bibliografía

1. Soledad Báez M, zapata Silva andrea, iSaBel lópez BenavideS M, WilSon G. Alteraciones tiroideas en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana. Artículos Investig rev Med chile. 2016;144:333–40.
2. Silva GAR da, Andrade MCT, Sugui D de AS, Nunes RF, Pinto JF da C, Silva W de AE, et al. Association between antiretrovirals and thyroid diseases: a cross-sectional study. Arch Endocrinol Metab. 2015;
3. Gómez Q CH, Vesga G JF, Llowenstein De M E, Suarez R JO, Gil L FA, Valderrama B SL, et al. Deteccion de hipotiroidismo en un programa de atencion en VIH/SIDA en un hospital de Bogotá, Colombia. Rev Chil Infect. 2011;28(1):59–63.
4. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V, Klein I, Mechanick JI, et al. ATA/AACE Guidelines CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED. Endocr Pract. 2012;18(6).
5. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Intern Med. 2000;160:526–34.
6. Vanderpump MPJ, Tunbridge ' WMG, French JM, Appietont D, Bates\$ D, Clark5 F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty - year follow - up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43:55–68.
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA B LE. Serum TSH, T 4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Vol. 87, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002. p. 489–99.
8. Osorio JH, Aguirre CA. Prevalencia de hipotiroidismo en una población dislipídica mayor de 35 años de Manizales, Colombia. Rev la Fac Med. 2016;64(4):637.
9. European AIDS Clinical Society. Guía Clínica EACS 2017. 2017;
10. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and

Adolescents Living with HIV. 2017; Available from:

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

11. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH:Sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos. 2014.
12. Weetman AP. Thyroid Abnormalities. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2014.
13. Mangili A, Murman DH, Zampini a M, Wanke C a. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. Clin Infect Dis. 2006;42(6):836–42.
14. Mayer KH, Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients. Clin Infect Dis. 2007;
15. Abelleira Erika, De Cross G, Pitoia F. DISFUNCIÓN TIROIDEA EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA. Med (Buenos Aires). 2014;74:315–20.
16. Beltran S, Lescure FO-X, Desaillood R, Douadi Y, Smail A, Esper I El, et al. Increased Prevalence of Hypothyroidism among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: A Need for Screening. Clin Infect Dis. 2003;37:579–83.
17. Madge S, Smith C, Lampe F, Thomas M, Johnson M, Youle M, et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function. HIV Med. 2007;
18. Beltran S, Lescure F-X, El Esper I, Schmit J-L, Desaillood R. Subclinical Hypothyroidism in HIV-Infected Patients Is Not an Autoimmune Disease. Vol. 66, Hormone Research in Paediatrics. 2006. p. 21–6.
19. Bongiovanni M, Adorni F, Casana M, Tordato F, Tincati C, Cicconi P, et al. Subclinical hypothyroidism in HIV-infected subjects. J Antimicrob Chemother. 2006;58(5):1086–9.
20. Ji S, Jin C, Höxtermann S, Fuchs W, Xie T, Lu X, et al. Prevalence and Influencing Factors of Thyroid Dysfunction in HIV-Infected Patients. Biomed Res Int. 2016;
21. Sharma N, Sharma LK, Dutta D, Gadpayle AK, Anand A, Gaurav K, et al. Prevalence and predictors of thyroid dysfunction in patients with HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome: An Indian perspective. J Thyroid Res. 2015;

22. Joshi B, Acharya D, Shrestha U, Adhikari N, Bhandari R, Sha, et al. Thyroid Function Disorders in HIV/AIDS Patients in Nepal. *Ann Thyroid Res Ann Thyroid Res*. 2016;2(2):58–62.
23. Noureldeen AF, Qusti SY, Khoja GM. Thyroid function in newly diagnosed HIV-infected patients. *Toxicol Ind Health*. 2014;
24. Hatzl M, Öllinger A, Geit M, Wiesinger K, Angerbauer K, Auböck J, et al. Thyroid screening in HIV-infected patients with antiretroviral therapy. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;
25. Carvalho LG, Teixeira Pde F, Panico AL, Cohen M V, Pinheiro MF, Barroso PF, et al. Evaluation of thyroid function and autoimmunity in HIV-infected women. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(1):86.
26. Londoño ÁL, Gallego ML, Bayona A, Landázuri P. Prevalencia de hipotiroidismo y relación con niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa y yoduria en población de 35 y más años en Armenia. 2009-2010. Vol. 13, *Revista de Salud Pública*. 2011. p. 998–1009.
27. Builes CA, Rosero Ó, García J. Evaluación de disfunción tiroidea según TSH en una población de Bogotá. *Acta Médica Colomb*. 2006;31:66–70.
28. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology Journal*. 2009.
29. Agrawala R, Baliarsingha A, Tripathy S. Endocrine alterations in HIV-infected patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;
30. Parsa AA, Bhangoo A. HIV and thyroid dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;
31. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Vol. 41, *MWR: Morb Mortal Wkly Re*. 1993. p. 1–20.
32. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (59 Asamblea general, Seúl, Corea, octubre 2008). 2008.
33. Ministerio de Salud y Protección Social. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. RESOLUCION-8430-DE-1993. 1993.
34. Ministerio de Salud y Protección Social Coordinación-Ministerio de Hacienda y

Credito Publico. Situación del VIH en Colombia 2016. 2016; Available from:
https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/CAC.Co_2017_06_13_Libro_Sit_VIH_2016_V_0.1.pdf.pdf

35. Londoño ÁL, Gallego ML, Bayona A, Landázuri P. Prevalencia de hipotiroidismo y relación con niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa y yoduria en población de 35 y más años en Armenia 2009 - 2010. Rev salud pública. 2011;13(6):998–1009.
36. Cahn A, Chairsky-Segal I, Olshtain-Pops K, Maayan S, Wolf D, Dresner-Pollak R. Changes in Thyroid Function in Ethiopian and Non-Ethiopian Israeli Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection or Acquired Immunodeficiency Syndrome. Endocr Pract. 2012;