



Especialización en Bioquímica Clínica Área Endocrinología

“Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones”



Autor: Bqca. OLGA GABRIELA NECHESNY KISZKO

Director: Dra. GRACIELA BONNEAU

Co-director: Bqca. ADRIANA FRIDRICH

Unidad académica: Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales.

Universidad Nacional de Misiones

Lugar de Ejecución: Laboratorio de Alta Complejidad Misiones (LACMI)

Año: 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a Dios por guiar mis pasos.

A mis padres Catalina y Pedro por su infinito amor, por los valores y principios que me han inculcado y me han hecho crecer como persona. Por creer siempre en mí.

A mi Directora, Dra. Graciela Bonneau, quien con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias por su paciencia, dedicación y apoyo incondicional.

A mi Co-Directora, Bqca. Adriana Fridrich, por transmitirme todas sus experiencias y enseñanzas en la patología abordada, por todos los consejos, y por la confianza depositada en mi persona.

Al Mgter Williams Pedrozo, por la buena predisposición y los valiosos aportes realizados.

A los bioquímicos y técnicos de los sectores de hematología, hemostasia y endocrinología del Laboratorio de Alta complejidad de Misiones.

A aquellos que hicieron posible la realización de la presente tesis.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Anatomía Fisiológica de la Glándula Tiroides.....	7
1.2. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides.....	8
1.3. Tirotropina.....	10
1.4. Hormonas metabólicas tiroideas.....	10
1.5. Síntesis de las Hormonas Tiroideas.....	11
1.6. Hipotiroidismo.....	12
1.6.1. Epidemiología.....	12
1.6.2. Etiología.....	12
1.6.3. Aspectos clínicos.....	13
1.6.4. Tiroides y alteraciones hematológicas.....	13
1.6.5. Tiroides y alteraciones hemostáticas.....	14
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1.1. Metodología.....	17
3.1.2. Operacionalización de variables o definición de categorías...	19
3.1.3. Descripción de técnicas analíticas.....	22
3.1.4. Definición operacional de las variables y categorías.....	23
4. RESULTADOS	25
5. DISCUSIÓN	34
6. CONCLUSIÓN	38
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
8. ANEXO	43

RESUMEN

El hipotiroidismo es una de las patologías crónicas más frecuentes de la población adulta. Donde estos pacientes presentan alteraciones del sistema de la coagulación y alteraciones hematológicas. El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de los trastornos del sistema de coagulación y alteraciones hematológicas en pacientes al momento del diagnóstico del hipotiroidismo, que concurrieron al Laboratorio de Alta Complejidad de la Provincia de Misiones, durante Marzo 2020 a Diciembre del 2021.

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, donde se incluyeron 96 pacientes, 80 mujeres (83%) y 16 hombres (17%). Con mediana y percentiles 25/75 de edad 45 (27-54) años, que concurrieron al Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones, con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo sin tratamiento previo. Fueron excluidos los individuos con enfermedad tiroidea y/o tratamiento con levotiroxina; personas bajo tratamiento con medicamentos que afectan la función tiroidea como glucocorticoides y antiepilépticos, pacientes internados, embarazadas, con enfermedades infecciosas o renales, diabéticos u oncológicos. Se cuantificó en suero, las hormonas tiroideas, por método de quimioluminiscencia para el diagnóstico de hipotiroidismo. En sangre entera con EDTA, se evaluó el perfil hematológico. Las determinaciones del coagulograma y el dosaje de factores FVII, FVIII:C, FIX, FX se realizaron por el método coagulométrico y FVW por método inmunoturbidimétrico con plasma citratado pobre en plaquetas. Todas las muestras fueron procesadas con controles de calidad interno y externo.

Se encontró que el rango etario con mayor frecuencia de hipotiroidismo fue entre los 50 a 60 años de edad. El 25% de estos individuos presentaron anemia. Los niveles de Tiroxina presentaron correlación significativa con el Factor X y el VWF:Rco. Los niveles de Triyodotironina presentaron correlación significativa con recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina. En los factores de la

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

coagulación se evidenció disminución de un 15,63 % del VWF:Rco, seguido por 9,38% de FVIII:C, 6,25% de FIX, 5,21% de VWF:Ag, 2,08% de FX y FVII.

Conocer la frecuencia de hipocoagulabilidad en pacientes con hipotiroidismo no tratado, tiene relevancia clínica en procedimientos quirúrgicos, cuyo fin es lograr una intervención efectiva temprana que evite riesgos al paciente

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
FVII	Factor VII
FVIII:C	Factor VIII
FIX	Factor IX
FX	Factor X
LACMI	Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones
RIN	International normalized ratio
T3	Triyodotironina
T4T	Tiroxina o tetrayodotironina
T4L	Tiroxina libre
TRH	Hormona liberadora de tirotropina
TSH	Hormona estimulante de la tiroides o tirotropina
TP	Tiempo de protrombina
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
VCM	Volumen Corpuscular Medio
vWF	Factor de Von Willebrand
VWF:Ag	Factor von WillebrandAntígeno
VWF:Rco	Cofactor de Ristocetina

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Anatomía y fisiología de la Glándula Tiroides

La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello. Es una glándula con una morfología característica y recordada por tener similitud a la silueta de una mariposa, consta de dos lóbulos simétricos adosados a los lados de la tráquea y la laringe, que están unidos entre sí por el istmo.

Esta glándula está cubierta por una capa muy delgada de tejido fibroconectivo, penetrada en su parénquima por vasos sanguíneos, nervios, tejido linfático y pequeños tabiques. Su vascularización está dada por medio de las venas superiores, media e inferior tiroideas y las arterias, superior e inferior. Su inervación es particular, por medio del sistema simpático se encuentra inervada por los ganglios cervicales y en cuanto al sistema parasimpático está inervada por el nervio laríngeo recurrente.

En el adulto sano, la tiroides pesa aproximadamente 20 gramos. Embriológicamente, se origina en la tercera semana de gestación, con la proliferación del suelo de la faringe. Esta formación desciende hasta alcanzar su sitio definitivo en el cuello, permaneciendo unida por el conducto tirogloso. Si la parte distal de este conducto persiste como lóbulo piramidal, se constituye en una malformación congénita presente en más de la mitad de los individuos^{1,2}.

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

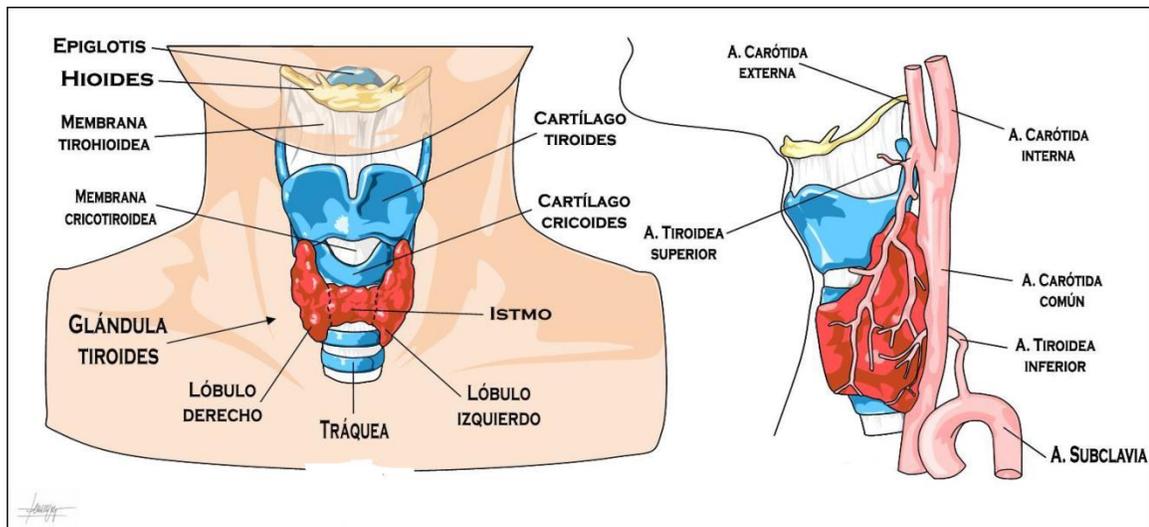


Figura 1: ANATOMÍA y FISIOLÓGÍA TIROIDEAS. De la Vega Jiménez F. Rey-García J.(2016)

1.2. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides

Las hormonas tiroideas son fundamentales para diferentes procesos metabólicos en el organismo y es por ello la importancia de su correcta liberación en el torrente sanguíneo. El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es una retroalimentación en la cual la hormona liberadora de tirotrópica hipotalámica (TRH) es secretada por el hipotálamo y esta actúa en la hipófisis anterior y estimula la liberación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La TSH es la que interviene en la glándula tiroides para la producción de las hormonas Triyodotironina (T3) y Tiroxina (T4T) y de esa manera actúan sobre la hipófisis y el hipotálamo. Esta retroalimentación inhibitoria ejerce su acción sobre la secreción de TSH y TRH por lo tanto cuando existen bajas concentraciones de T3 y T4T se produce la elevación de TSH³.

La homeostasis de los distintos ejes hipotálamo-hipofisarios se mantiene gracias a la interacción de los circuitos de retroalimentación positiva y negativa en los que participan las hormonas hipofisarias, señales distales, incluidas las hormonas esteroideas, y aferencias nerviosas de otras regiones cerebrales sobre las neuronas hipofisotróficas⁴.

Los componentes esenciales del sistema regulador de la función tiroidea lo constituyen la hormona hipotalámica liberadora de tirotrópica, la tirotrópica u hormona hipofisaria estimulante del tiroides y la triyodotironina. La TRH y la TSH ejercen un efecto estimulador, mientras que la T3 ejerce un efecto inhibitorio. La T4T procedente de la glándula tiroides pasa al plasma y debe desyodarse a T3, la que interactúa con el receptor nuclear de la célula tirotrópica hipofisaria. Otras hormonas, algunos neurotransmisores y distintas situaciones fisiológicas pueden afectar al funcionamiento del sistema o alterar su punto de ajuste. La autorregulación de la propia glándula tiroidea en función de los niveles circulantes del yodo, también contribuye al control de la función tiroidea⁵. (Figura 2)

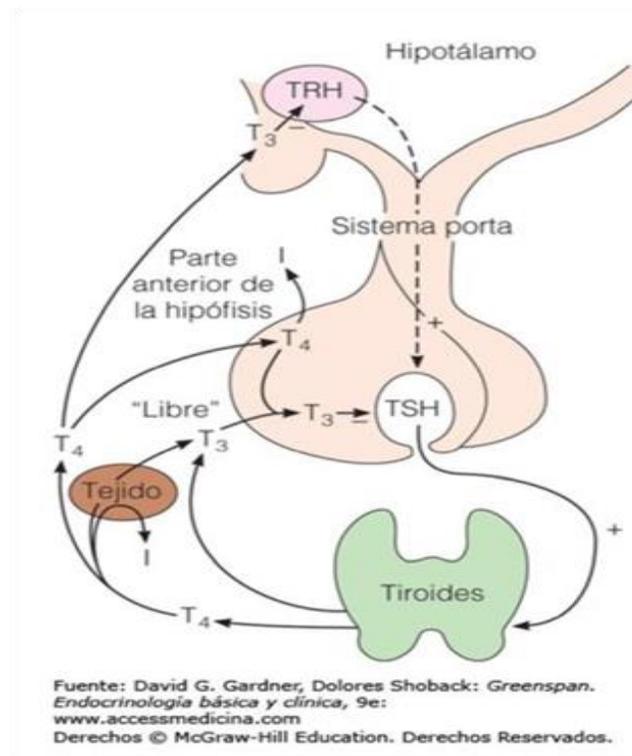


Figura 2: Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. La TRH producida en el hipotálamo llega a las células tirotrópicas en la parte anterior de la hipófisis mediante el sistema porta hipotálamo-hipofisario, y estimula la síntesis y liberación de TSH. Tanto en el hipotálamo como en la hipófisis, es principalmente T3 la que inhibe la secreción de TRH y TSH, respectivamente. La T4 pasa por monodesyodación hacia T3 en tejidos neurales e hipofisarios, así como periféricos. (Adaptado de Greenspan *Endocrinología básica y clínica*, 9e. 2015)

1.3. Tirotropina

Conocida también como hormona estimulante tiroidea (TSH) es una glicoproteína, compuesta por dos subunidades, α y β ⁶.

Es el principal regulador de los estados morfológicos y funcionales de la tiroides. Las hormonas tiroideas median la regulación por retroalimentación de la secreción de TSH y TRH secretada⁷.

En cuanto a los niveles circulantes de TSH, estos presentan variaciones pulsátiles y circadianas. La magnitud de los pulsos de TSH disminuye durante el ayuno, la enfermedad o post cirugía. La variación circadiana se caracteriza por su incremento nocturno que precede al inicio del sueño y que parece ser independiente del ritmo de cortisol y de las fluctuaciones de T3 y T4T⁶.

1.4. Hormonas metabólicas tiroideas

Las hormonas tiroideas son fundamentales para el desarrollo mental y somático del niño, también en el adulto para diferentes procesos metabólicos. En condiciones de normalidad, alrededor del 93% de las hormonas tiroideas liberada por la glándula corresponde a la T4T y sólo el 7% es T3. La T4T solo tiene un efecto ligero en la aceleración del índice metabólico del organismo pero se convierte en T3 más activa, esto se produce en el hígado y en otros tejidos. Son muchos los factores que controlan esta conversión, como las necesidades del organismo y la presencia o ausencia de enfermedades. Ambas hormonas poseen dos anillos bencénicos unidos por un puente de oxígeno, uno con una cadena de alanina y otro con un grupo fenilo. La diferencia que existe entre ambas hormonas es que T4T tiene 2 átomos de yodo en el anillo del grupo fenilo y la T3 tiene sólo uno¹.

1.5. Síntesis de las Hormonas Tiroideas

La síntesis de hormonas tiroideas, se produce en la célula folicular tiroidea, esta requiere de un aporte de yodo y la síntesis de una proteína, que tiene en su estructura primaria, aminoácidos Tirosina, la tiroglobulina (Tg). Las hormonas tiroideas son sintetizadas siguiendo las siguientes etapas:

1. Transporte de yoduro (I⁻): La célula folicular tiroidea capta yoduro sódico a través del cotransportador de yodo sodio (NIS) situado en la membrana basolateral. Este yoduro difunde por la célula hasta la membrana apical, donde es transportado, por la pendrina (transportador yodo-cloro), a las vesículas que se fusionan con la membrana apical.

2. En estas vesículas, el yoduro es oxidado a yodo por acción de la enzima peroxidasa tiroidea (TPO) para su posterior unión a los residuos de tirosina (aproximadamente 10 % de los residuos de tirosina de la cadena de tiroglobulina, dando lugar a monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT) (organificación)

3. Acoplamiento de residuos yodados: La unión de dos residuos de DIT da lugar a T4T y de un residuo de MIT con otro de DIT a T3. Este acoplamiento es catalizado por la TPO.

4. Síntesis de Tiroglobulina: Se produce en el retículo endoplásmico rugoso de la célula folicular tiroidea y es incorporada a las vesículas en el polo apical de la célula para la posterior yodación de algunos residuos de tirosina. En el interior de la Tg hay T4T, T3 MIT, DIT y residuos de tirosina sin yodar.

5. Liberación de hormonas tiroideas: Las vesículas con Tg se fusionan a la membrana apical y se internalizan por micropinocitosis. Estas vesículas se unen a los lisosomas, formando fagolisosomas, donde, por acción de enzimas líticas, se liberan T4T, T3, MIT, DIT. Las hormonas T4T y T3 son liberadas al torrente sanguíneo. MIT y DIT son degradadas en el interior de la célula

folicular y reutilizado su yodo. Estas cinco etapas son estimuladas por la TSH segregada en las células tirotropas de la hipófisis. En el tiroides se produce el 100 % de la T4T circulante y el 20 % de la T3 circulante⁷.

1.6. Hipotiroidismo

1.6.1. Epidemiología

El hipotiroidismo es una de las patologías crónicas más frecuentes de la población adulta⁸⁻¹⁰. Afectando más frecuentemente a mujeres mayores de 65 años, incluso al 2% de las mujeres adultas y con menor frecuencia a los hombres, de 0,1 al 0,2%. En nuestro país existen pocos estudios sobre la prevalencia del hipotiroidismo. Sin embargo, trabajos realizados en otros países muestran una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 0,3 %, y en cuanto al hipotiroidismo subclínico este oscila entre el 4,3 %^{9,10}.

1.6.2. Etiología

El hipotiroidismo es un síndrome clínico que se produce por una deficiencia de hormonas tiroideas, que a su vez da lugar a una lentificación generalizada de los procesos metabólicos. Este puede clasificarse como: 1) primario (insuficiencia tiroidea) (con mucho el más frecuente); 2) secundario (debido a deficiencia de TSH hipofisaria), o 3) terciario (debido a deficiencia hipotalámica de TRH), o puede deberse a 4) resistencia periférica a la acción de hormonas tiroideas⁵.

Otro criterio de clasificación es según se acompañe de bocio o no. Con bocio: tiroiditis de Hashimoto, bociógenos, exceso o déficit de yodo, dishormonogénesis. Sin bocio: agenesia o atrofia tiroidea, post cirugía o radioyodo, déficit de TRH y/o TSH, alteraciones genéticas de la TSH, resistencia periférica completa a las hormonas tiroideas¹¹.

1.6.3. Aspectos clínicos

El cuadro clínico del hipotiroidismo es bastante amplio y engloba diferentes órganos y sistemas. Los signos y síntomas del hipotiroidismo son muchos y poco específicos, además que su presentación interindividual puede ser tan variable e ir de un espectro asintomático, síntomas leves, moderados o en algunos casos de mayor gravedad, pero por lo general tienden a ser más sutiles que los del hipertiroidismo. Pelo seco, intolerancia al frío, fatiga, calambres musculares y estreñimiento se encuentran entre los más comunes. Además consultan por cambios en el estado de humor, alteraciones del sueño, baja energía, cambios en la memoria y ganancia de peso, la cual no debe ser mayor del 5% del peso normal¹².

En cuanto las manifestaciones inhabituales que podríamos observar son los musculares (miopatías), cardiovasculares (derrame pericárdico, cardiomegalia, isquemia miocárdica silente), reumatológicas (hiperuricemia), psiquiátricas (depresión) y hematológicas. Entre las manifestaciones hematológicas, destacan la anemia (normocítica hipocrómica por disminución del consumo de oxígeno y macrocítica por déficit de vitamina B12) y una mayor tendencia a los sangrados con traumatismos menores. Se han comunicado casos de hemorragias graves en pacientes con mixedema hipotiroideo, en los cuales los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand (FvW) son menos de la mitad en los pacientes hipotiroideos que en las personas normales, y los niveles plasmáticos del FvW se normalizan con la sustitución con levotiroxina revirtiendo completamente el cuadro clínico⁸.

1.6.4. Tiroides y alteraciones hematológicas

Las hormonas tiroideas tienen una influencia directa sobre la hematopoyesis. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual las hormonas tiroideas actúan sobre la hematopoyesis humana aún no está completamente aclarado. Las hormonas tiroideas, a través de la unión de la T3 a sus receptores

(TR α -1 y TR β -1 y 2), ejerce su acción sobre la hematopoyesis. El déficit de hormonas tiroideas produce una disminución de las células formadoras de colonias eritroides grandes (BFU-E), que son células progenitoras. En respuesta al descenso del metabolismo basal, secundario al hipotiroidismo, existe una disminución de las necesidades de oxígeno. Se constata déficit de la producción de eritropoyetina, con la consiguiente disminución de la masa eritrocitaria. Dentro del contexto clínico del hipotiroidismo, se describe con frecuencia la presencia de anemia normocítica y normocrómica, en el 30-40% de los casos, con mayor frecuencia en hombres. La morfología varía según esté asociada a otros déficits de nutrientes.^{5,8}

1.6.5. Tiroides y alteraciones hemostáticas

El equilibrio hemostático es un sistema complejo, el cual está regulado por varios factores, incluidas las hormonas¹³. Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo clínicamente evidentes modifican el equilibrio hemostático en direcciones opuestas. Esto apoya la suposición de que el exceso y el déficit de la hormona tiroidea son los mecanismos principales de un estado hipercoagulable e hipocoagulable, respectivamente¹⁴.

La literatura al respecto evidencia que el perfil hemostático en el hipotiroidismo depende del grado de severidad de la enfermedad, pues en el hipotiroidismo subclínico el balance coagulación-fibrinólisis es controvertido, mientras que el hipotiroidismo clínico tiende hacia la hemorragia¹⁴.

Entre tanto, es muy importante conocer esta posibilidad de cara al estudio preoperatorio de pacientes con enfermedades tiroideas que van a ser intervenidos en cirugías de riesgo hemorrágico y/o técnicas locorreregionales, y especialmente cuando van a ser sometidos a tiroidectomías, ya que la glándula tiroidea es un órgano muy vascularizado donde la hemorragia precoz o tardía puede ser letal por compromiso de la vía aérea superior.

En estos pacientes las pruebas preoperatorias de hemostasia deben incluir las estándar (recuento de plaquetas, TP y APTT), y en presencia de alteración de estas y/o estigmas de diátesis hemorrágica/trombótica personal o familiar, realizar un estudio avanzado de la hemostasia primaria, la coagulación y la fibrinólisis adecuados a cada caso¹⁵.

Se han relacionado diferentes enfermedades endocrinológicas con diversas alteraciones de la hemostasia que varían desde leves modificaciones en el laboratorio hasta hemorragias o trombosis clínicamente relevantes¹⁵. Los pacientes hipotiroideos pueden tener alteraciones hemostáticas como modificaciones de las proteínas de la cascada de coagulación y tendencia a sangrado¹⁶.

Conocer esta posibilidad de cara al estudio prequirúrgico de los pacientes con enfermedades tiroideas que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente es de especial relevancia¹⁷.

Elbers, y otros (2016)¹⁸, en un estudio de casos y controles, determinaron la asociación entre los niveles plasmáticos de T4L antes de la cirugía bariátrica y el mayor riesgo de hemorragia, posterior a 1 mes de la cirugía; llegando a la conclusión que los niveles bajos de T4L no parecen ser un factor de riesgo para desarrollar hemorragias. En cambio Debeij y otros (2014)¹⁹, en un estudio de casos y controles en sujetos que utilizaron un tratamiento con antagonista de la vitamina K, encontraron que los pacientes con un nivel de T4L dentro de la parte inferior del rango de referencia tuvieron un mayor riesgo de sangrado en comparación con aquellos con niveles más altos de T4L, lo que sugiere que los niveles de T4L desempeñan un papel en la etiología del mayor sangrado en usuarios de antagonista de la vitamina k.

Sevim, y otros (2005)¹⁶, en un estudio realizado en Ankara, Turquía determinaron, si hay efectos del tratamiento con levotiroxina en los parámetros bioquímicos en pacientes con hipotiroidismo, como conclusión obtuvieron que el hipotiroidismo

clínico se asocia con anomalías significativas en los parámetros de coagulación que se invierten con levotiroxina. En contraste, el hipotiroidismo subclínico se asocia con cambios menores en la actividad del factor VIII y vWF que son reversibles por levotiroxina.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar alteraciones en los parámetros del sistema de coagulación y alteraciones hematológicas en pacientes al momento del diagnóstico del hipotiroidismo, que concurren al Laboratorio de Alta Complejidad de la Provincia de Misiones, de Marzo 2020 a Diciembre del 2021.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir la distribución etaria, las características más prevalentes del eritrograma y de las alteraciones de la coagulación, al momento del diagnóstico del hipotiroidismo en la población de estudio.
2. Establecer la relación que existe entre los parámetros del eritrograma y parámetros del perfil tiroideo en pacientes al momento del diagnóstico de hipotiroidismo.
3. Determinar la relación que existe entre el coagulograma, dosaje de factores de coagulación y FvW con los parámetros del perfil tiroideo en pacientes al momento del diagnóstico de hipotiroidismo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 METODOLOGÍA

Se evaluaron los pacientes que acudieron al Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones (LACMI) de Marzo 2020 a Diciembre del 2021, desde el consultorio externo con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo, sin tratamiento y sin antecedentes. A través del Sistema Informatizado de Laboratorio (LIS) NextLAB® se solicitó hablar con los mismos cuando venían a retirar sus resultados. El sector de admisión de pacientes nos comunicaba cuando concurrían dichos pacientes y se los invitaba a participar del estudio. Los pacientes que participaron del estudio firmaron de forma voluntaria un consentimiento para la realización de este estudio. (Anexo A)

Las muestras analizadas fueron suero, sangre entera con EDTA y plasma citratado pobre en plaquetas. En el sector de Endocrinología se utilizó suero para las determinaciones de TSH, T4T, T4L, y T3 y se clasificó al paciente de acuerdo a su función tiroidea. En el área de hematología, con sangre entera con EDTA, se determinó el perfil hematológico; con el análisis del hemograma; donde se analizó el recuento de glóbulos rojos, hematocrito, dosaje de hemoglobina y recuento de plaquetas. En el sector de hemostasia, se determinó el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), con plasma citratado pobre en plaquetas.

Se efectuó una segunda extracción sanguínea, las muestras obtenidas fueron suero y plasma citratado pobre en plaquetas; estas fueron centrifugadas y distribuidas a los sectores de hemostasia y endocrinología, para su procesamiento. En el caso del plasma citratado pobre en plaquetas, fueron separados 1 ml de plasma del paquete celular y guardadas en eppendorff, a -20°C. Cuando se disponía del reactivo se procedía a realizar el dosaje de factores de la coagulación, como FVII, FVIII:C, FIX, FX, VWF:Ag y VWF:Rco.

A todos los pacientes se les entregó sus resultados a las 48 hs y los resultados de todos los factores de la coagulación estudiados, a los 30 días

posteriores a la extracción. Cada paciente tenía su fecha establecida para retirar sus resultados, que se le indicó el día de la extracción sanguínea. Aclarando que cuando un paciente tenía algún resultado alterado fue guiado a una interconsulta medica al sector de endocrinología del Hospital Escuela de Agudos Doctor Ramón Madariaga (HEADRM).

- **Tipo de estudio y diseño:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal.
- **Población:** pacientes de ambos sexos, mayores a 15 años, que concurrieron al Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones (LACMI), con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo, sin tratamiento previo.
- **Muestra:** Se constituyó una muestra no probabilística por conveniencia de 96 individuos adultos compuesta por 80 mujeres y 16 varones. Las mujeres representaron el 83% (IC95%: 77-92) y los hombres el 17% (IC 95%: 11-27). La mediana y percentiles 25 y 75 de edad fue 45 (27-54) años, siendo para las mujeres 43 (37-45) años y en los hombres 47 (42-56) años. Que concurrieron al LACMI entre Marzo 2020 a Diciembre del 2021.

Criterios de inclusión:

Hombres y mujeres, mayores de 15 años, que concurrieron al LACMI, hayan tenido dos valores consecutivos de TSH > 4 μ UI/ml, donde la segunda medición se realizó tres semanas posteriores a la primera. Diagnosticados por primera vez con hipotiroidismo y que hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Diagnóstico previo de enfermedad tiroidea y/o tratado con levotiroxina. Personas bajo tratamiento con medicamentos que afectan la función tiroidea (glucocorticoides, antiepilépticos). Pacientes internados, embarazadas, con enfermedades infecciosas o renales, diabéticas u oncológicas.

Reparos éticos: todos los participantes del estudio fueron debidamente instruidos acerca de sus derechos como pacientes, así como acerca de la confidencialidad de los datos y firmaron su consentimiento (Anexo A) antes de iniciar el estudio, basándonos en la declaración de Helsinki y en la Guía para Investigaciones en Salud Humana (MSN Res 1480/11).

Esta tesis cuenta con el aval de las instituciones involucradas (Anexo B) y con la aprobación del Comité Central Provincial Ética en Investigación en Salud (Anexo C).

3.1.2. Operacionalización de variables o definición de categorías

Perfil tiroideo

Se tomaron en cuenta las siguientes determinaciones del perfil tiroideo:

Tirotrofina (TSH): Concentración sérica de hormona TSH. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa continua. Concentración hormonal en $\mu\text{UI/ml}$.

Tiroxina Total (T4T): Concentración sérica total de hormona T4. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa continua. Concentración hormonal en $\mu\text{g/dl}$.

Tiroxina libre (T4L): Concentración sérica de fracción libre de hormona T4. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa continua. Concentración hormonal en ng/dl .

Triyodotironina (T3): Concentración sérica de hormona T3. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa continua. Concentración hormonal en ng/ml .

Perfil hematológico:

Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros del eritrograma:

Recuento de glóbulos rojos: Número de eritrocitos por mm^3 de sangre total o bien por litro de sangre total. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue número de eritrocitos en mm^3

Hematocrito: Porcentaje ocupado por los eritrocitos del volumen total de sangre. Esta variable se registró como variable cuantitativa discreta y luego se la utilizó como cualitativa ordinal: Bajo - Normal – Aumentado. Según los siguientes valores de referencia de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH): Mujeres: 42 (37) %. Hombres: 47 (40) %. Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media - 2 DS)

Hemoglobina: Cantidad de hemoglobina (peso) presente en un litro de sangre total. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue gramos de hemoglobina/dl

Volumen corpuscular medio: Tamaño promedio de los glóbulos rojos o hematíes de la sangre. Esta variable se registró como cuantitativa continua y luego se la utilizó como cualitativa ordinal para clasificar la población de eritrocitos: Bajo (Microcitosis) - Normal (Normocitosis)- Aumentado (Macrocitosis).

Recuento de plaquetas: Número de plaquetas por mm^3 de sangre total o bien por litro de sangre total. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. Según los siguientes valores de referencia del LACMI: recuento de plaquetas: 150.000-350.000/ mm^3

Perfil Hemostático

Se tomaron en cuenta las siguientes determinaciones del coagulograma:

Tiempo de protrombina: Tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse. Esta variable se registró y utilizó como variable

cuantitativa discreta. La escala utilizada fue el porcentaje de actividad del Tiempo de protrombina.

Tiempo de tromboplastina parcial activado: Actividad de tiempo de tromboplastina parcial activado en segundos. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue la actividad de tiempo de tromboplastina parcial activado en segundos.

Se tomaron en cuenta los siguientes factores de coagulación:

Factor VII: Porcentaje de actividad sérico del FVII. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue el porcentaje de actividad.

Factor VIII: Porcentaje de actividad sérico del FVIII. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue el porcentaje de actividad.

Factor IX: Porcentaje de actividad sérico del FIX. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue el porcentaje de actividad.

Factor X: Porcentaje de actividad sérico del FX. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue el porcentaje de actividad.

VWF:Ag: Porcentaje de actividad sérico del Antígeno del FVW. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue el porcentaje de actividad.

VWF:Rco: Porcentaje de actividad sérica del cofactor de Ristocetina. Esta variable se registró y utilizó como variable cuantitativa discreta. La escala utilizada fue el porcentaje de actividad.

3.1.3 Descripción de técnicas analíticas:

Las determinaciones del perfil tiroideo (hormonas TSH, T3, T4T y T4L) se realizaron por el método de Quimioluminiscencia en equipo Inmulite 2000-Siemens.

Las determinaciones del perfil hematológico (Recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, índices hematimétricos, recuento de plaquetas) se realizaron por el método de dispersión de la luz en equipo Advia 2120i.

Las determinaciones del coagulograma (TP, APTT) y el dosaje de factores (FVII, FVIII:C, FIX, FX) se realizaron por el método coagulométrico y FVW por método inmunoturbidimétrico, en el equipo Sysmex CS-2000i.

3.1.4 Definición operacional de las variables y categorías.

Definiciones de parámetros bioquímicos:

Se tomaron los siguientes valores de referencia y criterios de clasificación:

Hipotiroidismo: pacientes con TSH $> 4,00 \mu\text{UI/ml}$ ^{9,20}.

Hipotiroidismo subclínico: pacientes con TSH entre 4,00 y 10,00 uUI/ml asociada a T4L normales (T4L: 0,8-1,9 ng/dl)^{9,20}.

Hipotiroidismo clínico: pacientes con TSH $> 10,00 \mu\text{UI/ml}$ asociada a T4L bajas (T4L $< 0,8 \text{ ng/dl}$)^{9,20}.

Para el hemograma:

- Hemoglobina: Según los siguientes Valores de Referencia de la OMS:
Mujeres: $\geq 12 \text{ g/dl}$ ²¹
Hombres: $\geq 13 \text{ g/dl}$ ²¹
- Anemia: Mujeres no embarazadas hemoglobina (Hb) $< 12 \text{ g/dl}$ ²¹. Hombres hemoglobina (Hb) $< 13 \text{ g/dl}$ ²¹
Anemia microcítica: VCM $< 80 \text{ fl}$, anemia normocítica: VCM 80-100 fl, anemia macrocítica: VCM $> 100 \text{ fl}$ ²¹

Para el coagulograma:

TP: 70-120 %; APTT: 25-31 seg; Factor VII: 70-120 %; Factor VIII: 50-200%; Factor X: 70-120 %; Factor IX: 60-150 %; VWF:Ag: 50-160 %, VWF:Rco: 50-160 %¹⁷.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se describieron mediante porcentajes e intervalos de confianza del 95%. Respecto a variables cuantitativas, se determinaron sus distribuciones con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. De acuerdo a esto para el análisis descriptivo para las variables no

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

paramétricas se utilizó medianas y percentiles 25 y 75. Para el análisis de correlación Rho de Spearman y para comparación entre grupos la prueba de Chi-cuadrado. Se trabajó con el programa estadístico SPSS versión 20.0 Todos los análisis fueron realizados con un nivel de significación <0.05 y un nivel de confianza del 95%.

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

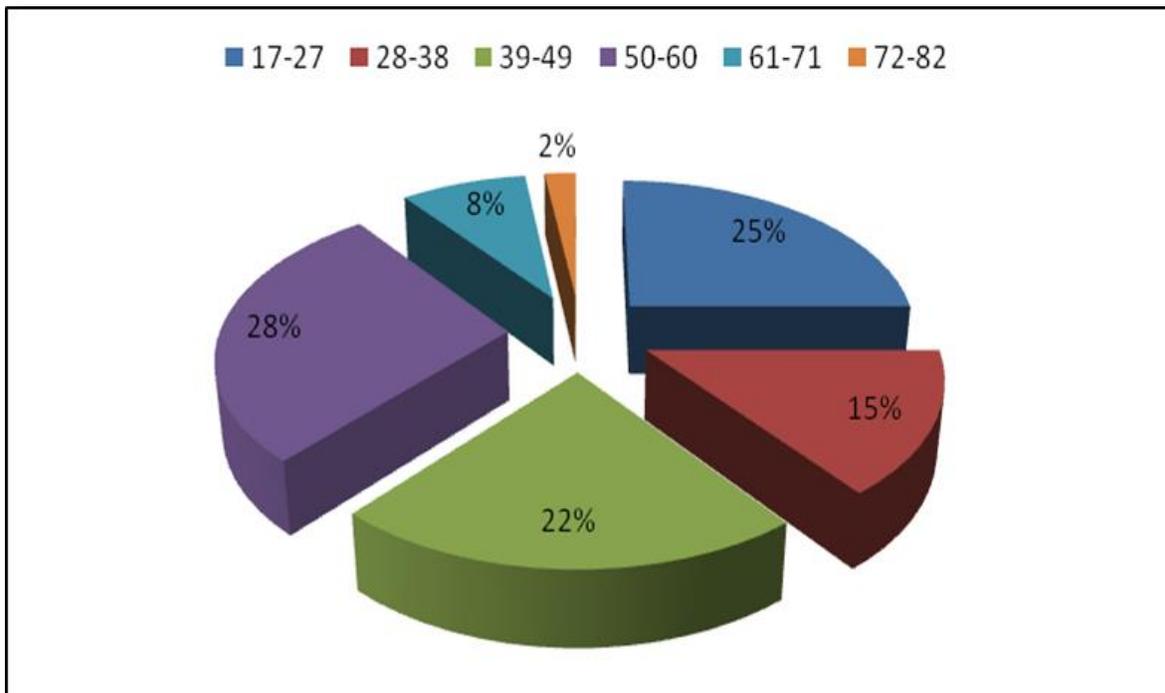
4. RESULTADOS

Tabla N° 1. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO (n=96)

Variable		MEDIANA (p25-p75)
TSH (uUI/ml)		7,01 (5,96-9,25)
T4L (ng/dl)		1,10 (0,99-1,30)
T4T (ug/dl)		6,90 (4,45-8,20)
T3 (ng/dl)		109,00 (89,00-157,25)
GR (/mm3)	Mujeres	4620000 (4260000-4880000)
	Hombres	4990000 (4785000-5230000)
Hematocrito (%)	Mujeres	42(39-43)
	Hombres	46(43-48)
Hemoglobina (gr/dl)	Mujeres	13,30 (12,20-14,00)
	Hombres	14,50 (13,65-15,55)
VCM (fl)		90,00 (87,00-93,00)
Plaquetas (/mm3)		255500 (213500-313500)
TP (%)		110,75 (99,60-120,00)
APTT (seg)		28,00 (26,00-31,00)
FX (%)		101,95 (93,62-120,00)
FIX (%)		99,00 (82,37-132,52)
FVIII (%)		98,25 (69,92-122,75)
FVII (%)		120,00 (97,40-120,00)
Ag:FvW (%)		94,40 (70,42-136,90)
vWF:RCO (%)		76,32 (55,24-114,53)

***Referencias:** TSH: hormona estimulante de la tiroidea; T4L: tiroxina libre; T4T: tiroxina; T3: triiodotironina. GR: Recuento Glóbulos Rojos; VCM: Volumen Corpuscular Medio; Plaquetas: Recuento de Plaquetas. TP: Tiempo de protrombina; APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado; FX: Factor X; FIX: Factor IX; FVIII:C: Factor VIII; FVII: Factor VII; VWF:Ag: Factor von Willebrand Antígeno; VWF:Rco: Cofactor de Ristocetina.

Gráfico N° 1. DISTRIBUCIÓN ETARIA DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO (n=96)



En esta población de hipotiroirdeos, el rango etario con mayor frecuencia se dio entre los 50 a 60 años con 28% (Gráfico N° 1)

Cuando clasificamos el hipotiroidismo de acuerdo al valor de la TSH, se encontró que el 79% (76) de los pacientes presentaban hipotiroidismo subclínico y 21% (20) pacientes tenían hipotiroidismo clínico.

De los 96 pacientes incluidos en el estudio, se evidenció anemia en 24 (25%) de ellos; tomando valores de referencia de la concentración de hemoglobina (g/dl) según lo establece la Organización Mundial de la Salud²¹

Con diferencia altamente significativa entre hombres y mujeres ($p=0,016$); 3 Hombres con Hemoglobina <13 g/dl (18%) y 21 mujeres con Hemoglobina <12 g/dl (27%).

Con respecto a los factores de coagulación en los pacientes estudiados, se evidenció en un 15,63 % alteración del VWF:Rco, seguido por alteración del

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

Factor VIII en un 9,38%, Factor IX en un 6,25%, VWF:Ag en un 5,21%, y en un 2,08% alteraciones de los Factores X y VII. (Tabla N°2)

Tabla N° 2. Frecuencia de alteraciones de acuerdo al hipotiroidismo, al perfil de la coagulación y presencia de anemia en la población de estudio (n=96)

Alteraciones		n	%	IC95%
Hipotiroidismo subclínico		76	79	69,6-86,7
Hipotiroidismo clínico		20	21	13,5-30,6
Anemia	Mujeres	21	27	14,4-31,8
	Hombres	3	18	0,8-9,5
FX disminuido		2	2,08	0,4-8,1
FIX disminuido		6	6,25	2,6-13,7
FVIII:C disminuido		9	9,38	4,7-17,5
FVII disminuido		2	2,08	0,4-8,1
VWF:Ag disminuido		5	5,21	2,0-12,3
VWF:Rco disminuido		15	15,63	9,3-24,8

***Referencias:** FX: Factor X; FIX: Factor IX; FVIII:C: Factor VIII; FVII: Factor VII; VWF:Ag: Factor von Willebrand Antígeno; VWF:Rco: Cofactor de Ristocetina.

Teniendo en cuenta los pacientes que presentaron disminución en uno o más factores de la coagulación, se evidenció que dentro de los pacientes con hipotiroidismo subclínico (13): en FX fueron 2 pacientes, FIX en 5 pacientes, FVIII:C en 6 pacientes, FVII en 1 paciente, VWF:Ag en 3 pacientes y VWF:Rco en 6 pacientes. Dentro de los pacientes con hipotiroidismo clínico (9), se evidenció la

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

disminución en FIX en 1 paciente, FVIII:C en 3 pacientes, VWF:Ag en 2 pacientes y VWF:Rco en 8 pacientes.

No habiendo diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos de pacientes ($p=0,072$)

Al clasificar la serie roja según su morfología, esta se presentó de la siguiente manera:

- MICROCÍTICA: 5 pacientes; 5,2 % (IC 95%: 2,0-12,3)
- NORMOCÍTICA: 88 pacientes; 91,7 % (IC 95%: 84,1-96,4)
- MACROCÍTICA: 3 pacientes; 3,1 % (IC 95%: 0,8-9,5)

En cuanto a los pacientes con anemia se evidenció que 4 de ellos presentaron anemia microcítica y 20 pacientes anemia normocítica.

Tabla N° 3. CORRELACIÓN DE NIVELES DE TSH CON PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA (n=96)

PARÁMETRO	<i>Rho</i>	<i>p</i>
Recuento de Glóbulos Rojos	-0,059	0,568
Hematocrito	-0,054	0,603
Hemoglobina	-0,014	0,890
VCM	-0,029	0,779
Recuento de Plaquetas	0,072	0,485

*Referencias: TSH: hormona estimulante de la tiroides. VCM: Volumen Corpuscular Medio. NS: No significativo. Test estadístico: Rho de Spearman (*Rho*)

No se encontraron diferencias significativas al correlacionar los niveles de TSH con parámetros del hemograma

Tabla N° 4. CORRELACIÓN DE NIVELES DE TSH CON EL COAGULOGRAMA, Y LOS FACTORES DE COAGULACIÓN (VII, VIII, IX, X), y FvW (n=96)

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

PARÁMETRO	<i>Rho</i>	<i>p</i>
TP	-0,139	0,176
APTT	0,073	0,478
FX	-0,079	0,442
FIX	-0,092	0,372
FVIII:C	-0,070	0,499
FVII	-0,002	0,984
VWF:Ag	-0,046	0,657
VWF:Rco	-0,093	0,366

***Referencias:** TSH: hormona estimulante de la tiroides. TP: Tiempo de protrombina; APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado; FX: Factor X; FIX: Factor IX; FVIII:C: Factor VIII; FVII: Factor VII; VWF:Ag: Factor von Willebrand Antígeno; VWF:Rco: Cofactor de Ristocetina. NS: No significativo. Test estadístico: Rho de Spearman (*Rho*)

No se encontraron diferencias significativas al correlacionar los niveles de TSH con parámetros del coagulograma, ni con los factores de coagulación (FVII, FVIII:C, FIX, FX) y FvW.

Tabla N° 5. CORRELACIÓN DE NIVELES DE T4T CON PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA (n=96)

PARÁMETRO	<i>Rho</i>	<i>p</i>
Recuento de Glóbulos Rojos	-0,029	0,818
Hematocrito	0,019	0,881
Hemoglobina	0,057	0,649

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

VCM	0,084	0,504
Recuento de Plaquetas	-0,200	0,110

***Referencias:** T4T: Tiroxina. VCM: Volumen Corpuscular Medio. NS: No significativo. Test estadístico: Rho de Spearman (*Rho*)

No se encontraron diferencias significativas al correlacionar los niveles de T4T con parámetros del hemograma

Tabla N° 6. CORRELACIÓN DE NIVELES DE T4T CON EL COAGULOGRAMA, Y LOS FACTORES DE COAGULACIÓN (VII, VIII, IX, X), y FvW (n=96)

PARÁMETRO	<i>Rho</i>	<i>p</i>
TP	0,0101	0,422
APTT	0,065	0,608
FX	0,245	0,049
FIX	-0,233	0,062
FVIII:C	0,052	0,683
FVII	0,038	0,763
VWF:Ag	0,226	0,070
VWF:Rco	0,340	0,006

***Referencias:** T4T: Tiroxina. TP: Tiempo de protrombina; APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado; FX: Factor X; FIX: Factor IX; FVIII:C: Factor VIII; FVII: Factor VII; VWF:Ag: Factor von Willebrand Antígeno; VWF:Rco: Cofactor de Ristocetina. NS: No significativo. Test estadístico: Rho de Spearman (*Rho*)

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

Al correlacionar los niveles de T4T con los factores de coagulación, se observó una correlación significativa con FX, VWF:Rco.

Tabla N° 7. CORRELACIÓN DE NIVELES DE T3 CON PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA (n=96)

PARÁMETRO	<i>Rho</i>	<i>p</i>
Recuento de Glóbulos Rojos	-0,345	0,006
Hematocrito	-0,367	0,003
Hemoglobina	-0,325	0,010
VCM	0,094	0,466
Recuento de Plaquetas	-0,121	0,350

***Referencias:** T3: triiodotironina. VCM: Volumen Corpuscular Medio. NS: No significativo. Test estadístico: Rho de Spearman (*Rho*)

Al correlacionar los niveles de T3 con los parámetros del hemograma, se observó una correlación significativa con los recuentos de Glóbulos Rojos, el Hematocrito, y la Hemoglobina.

Tabla N°8. CORRELACIÓN DE NIVELES DE T3 CON EL COAGULOGRAMA, Y LOS FACTORES DE COAGULACIÓN (VII, VIII, IX, X), y FvW (n=96)

PARÁMETRO	<i>Rho</i>	<i>p</i>
TP	0,051	0,692
APTT	0,044	0,733
FX	0,142	0,272

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

FIX	0,045	0,728
FVIII:C	-0,007	0,956
FVII	-0,019	0,881
VWF:Ag	0,121	0,349
VWF:Rco	0,206	0,107

***Referencias:** T3: triiodotironina. TP: Tiempo de protrombina; APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado; FX: Factor X; FIX: Factor IX; FVIII:C: Factor VIII; FVII: Factor VII; VWF:Ag: Factor von Willebrand Antígeno; VWF:Rco: Cofactor de Ristocetina. NS: No significativo. Test estadístico: Rho de Spearman (*Rho*)

No se encontraron diferencias significativas al correlacionar los niveles de T3 con parámetros del coagulograma, ni con los factores de coagulación (FVII, FVIII:C, FIX, FX) y FvW

Tabla N° 9. CORRELACIÓN DE NIVELES DE T4L CON PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA (n=96)

PARÁMETRO	<i>Rho</i>	<i>p</i>
Recuento de Glóbulos Rojos	-0,062	0,665
Hematocrito	0,078	0,586
Hemoglobina	0,091	0,524
VCM	0,096	0,504
Recuento de Plaquetas	0,093	0,514

***Referencias:** T4L: tiroxina libre. VCM: Volumen Corpuscular Medio. NS: No significativo. Test estadístico: Rho de Spearman (*Rho*)

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

No se encontraron diferencias significativas al correlacionar los niveles de T4L con parámetros del hemograma

Tabla N° 10. CORRELACIÓN DE NIVELES DE T4L CON EL COAGULOGRAMA, LOS FACTORES DE COAGULACIÓN (VII, VIII, IX, X), y FvW (n=96)

PARÁMETRO	<i>Rho</i>	<i>p</i>
TP	0,012	0,931
APTT	0,067	0,640
FX	-0,073	0,613
FIX	0,031	0,831
FVIII:C	-0,036	0,803
FVII	-0,059	0,682
VWF:Ag	-0,090	0,528
VWF:Rco	0,080	0,579

***Referencias:** T4L: tiroxina libre. TP: Tiempo de protrombina; APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activado. FX: Factor X; FIX: Factor IX; FVIII:C: Factor VIII; FVII: Factor VII; VWF:Ag: Factor von Willebrand Antígeno; VWF:Rco: Cofactor de Ristocetina. NS: No significativo. Test estadístico: Rho de Spearman (*Rho*)

No se encontraron diferencias significativas al correlacionar los niveles de T4L con parámetros del coagulograma, ni con los factores de coagulación (FVII, FVIII:C, FIX, FX) y FvW

5. DISCUSIÓN

La disfunción tiroidea es un importante problema de salud pública, que afecta aproximadamente al 10% de la población general. Muchos aspectos de la regulación de la hormona tiroidea solo se han dilucidado parcialmente, incluido su transporte, metabolismo y determinantes genéticos.

La bibliografía en general siempre habla de una mayor prevalencia de enfermedades tiroideas en mujeres^{9,10,20,22}, lo cual coincide con lo hallado en este trabajo al analizar la distribución de esta patología según sexo donde las mujeres fueron las más afectadas por el hipotiroidismo (83 %). Además, en otro trabajo realizado en Buenos Aires de Urciuoli y col²², donde se evalúa a 702 sujetos y el 84,47% de mujeres con hipotiroidismo. Así mismo, Liberman refiere no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre sexos²³.

Si bien es cierto que los desórdenes tiroideos se pueden desarrollar en cualquier momento de la vida, frecuentemente la bibliografía habla que su aumento va de la mano con la edad ^{24,25}, lo cual coincide con los hallazgos de este estudio siendo la quinta década la franja etaria con mayor prevalencia.

En el hipotiroidismo hay un enlentecimiento metabólico donde todos los sistemas de órganos se ven afectados; estos síntomas y hallazgos muestran diferentes características según la edad de aparición del hipotiroidismo y la deficiencia o ineficacia de las hormonas tiroideas. El sistema hematopoyético es el principal entre estos sistemas afectados y la anemia es el cuadro que estaría presente con más frecuencia²⁶. Las hormonas tiroideas tienen efecto sobre la hematopoyesis, produciendo una disminución de la masa de glóbulos rojos e hipoproliferación de progenitores eritroides²⁷. Las hormonas tiroideas estimulan directa o indirectamente el crecimiento de colonias eritroides a través de la eritropoyetina. La anemia suele ser el primer signo de hipotiroidismo, donde los niveles bajos de la hormona tiroidea suprimen la actividad de la médula ósea, tejido que produce glóbulos rojos, reduciendo su producción y provocando anemia²⁶. En un estudio tipo meta-análisis donde intervienen diferentes países y una gran cohorte de

individuos hallan una prevalencia de anemia en hipotiroideos aproximadamente de 20 % (14-28) %²⁸.

En nuestra población de estudio se encontró que el 25% de los individuos con hipotiroidismo presentaron anemia, considerando que la población de este estudio en su mayoría son mujeres comparamos con otro estudio realizado en Posadas en el año 2019, que reporta presencia de anemia en un 22 % de mujeres con hipotiroidismo²⁹. Si bien el mecanismo exacto por el cuál las hormonas tiroideas actúan sobre la hematopoyesis aún no está completamente dilucidado, se cree que las hormonas tiroideas, a través de la unión de la T3 a sus receptores (TR α -1 y TR β -1 y 2), ejercen su acción sobre la hematopoyesis^{5,8}. En este trabajo hubo correlación significativa entre los niveles de T3 con los parámetros del hemograma; como recuento de glóbulos rojos (*Rho*:-0,345; *p*: 0,006), hematocrito (*Rho*:-0,367; *p*: 0,003) y hemoglobina (*Rho*:-0,325; *p*: 0,010).

Los trastornos tiroideos y la hipocoagulabilidad, están relacionados con un deterioro de la hemostasia y la fibrinólisis. La comprensión de este tema en la atención de los pacientes es importante, dado que la interacción entre las anomalías hemostáticas y los trastornos tiroideos aún es poco reconocida. Incluso si la tendencia al sangrado es en general leve y puede revertirse mediante la restauración de un estado eutiroideo, los eventos hemorrágicos severos pueden complicar el curso del hipotiroidismo, precipitados por condiciones tales como trombocitopenia o síndrome de von Willebrand adquirido.

Con respecto a los factores de coagulación, se evidenció en un 15,63% alteración en el cofactor de ristocetina, seguido por alteración del Factor VIII en un 9,38%, Factor IX en un 6,25%, Factor de Von Willebrand Antígeno en un 5,21%, y en un 2,08% alteraciones de los Factores X y VII. En un estudio realizado por Franchini y col³⁰ entre enero de 1999 y diciembre de 2003, incluyeron a 1342 pacientes consecutivos con diversas enfermedades tiroideas, estos se sometieron a una evaluación preoperatoria de parámetros hemostáticos, de los cuales: 39 pacientes (2,9%) presentaron anomalías en las pruebas de cribado de coagulación. De

estos, 35 pacientes tenían enfermedad de von Willebrand (tipo 1 en 33 casos y tipo 2A en 2 casos), 2 pacientes tenían agregabilidad plaquetaria disminuida y 2 pacientes tenían deficiencia del factor de coagulación XI.

En cuanto a los trastornos hemorrágicos que pueden observarse en la patogenia de las enfermedades tiroideas, pueden interactuar tanto la función tiroidea anormal como la autoinmunidad³¹. Existe una relación entre las enfermedades tiroideas y las alteraciones de la hemostasia primaria y secundaria. La asociación más repetida en esta línea son los estados de hipocoagulabilidad con el hipotiroidismo clínico, dichos pacientes pueden tener alteraciones hemostáticas como modificaciones de las proteínas de la cascada de coagulación y se asocia con más frecuencia a una tendencia hemorrágica y la trombofilia vascular (hipercoagulabilidad y/o hipofibrinólisis) con el hipertiroidismo^{15,16}.

En la mayoría de los casos, la coagulopatía consiste en un defecto de la hemostasia primaria que da lugar a una tendencia al sangrado que suele ser leve. Franchini y col³¹ estudian la hemostasia primaria en pacientes tanto hipertiroides como hipotiroideos, entre los parámetros analizados, encuentran un tiempo de sangrado significativamente más prolongado, una respuesta de aglutinación alterada a la ristocetina y una mayor agregación plaquetaria en respuesta a ADP en pacientes hipotiroideos no tratados que en los controles normales. Además, los niveles del Factor de von Willebrand Antígeno en plasma de pacientes con hipotiroidismo eran menos de la mitad de los valores registrados en pacientes con hipertiroidismo.

En un estudio realizado por Battle y col^{32,33} aproximadamente un 7-8 % de los pacientes hipotiroideos descritos tienen disminuidos los niveles de FVW. Se considera que el mecanismo subyacente es el defecto de síntesis o liberación del FVW. Se ha propuesto una serie de vías potenciales para explicar la asociación entre el hipotiroidismo y los estados hemorrágicos, los mecanismos patogénicos exactos que influyen en las anomalías hemostáticas no han sido del todo aclaradas. Se ha considerado que lo hace por la disminución en la transcripción de

genes mediada por el receptor de hormona tiroidea a nivel de célula hepática o endotelial, o de ambas. Un mecanismo similar también podría explicarse en este trabajo donde se observó un 5.22 % de pacientes con alteración en el FVW:Ag y un 15% de alteración en el cofactor de ristocetina. Explicando de igual modo las alteraciones del FVII y FX de este estudio.

El FVW es secretado por el endotelio vascular y las plaquetas, este promueve la agregación plaquetaria y la adhesión al endotelio vascular en la hemostasia primaria. En estudios observacionales, el hipotiroidismo no tratado se asocia con el síndrome de von Willebrand adquirido, caracterizado por concentraciones reducidas de VWF y FVIII:C, además de síntomas hemorrágicos como sangrado mucocutáneo leve y menorragia, rara vez hemorragia importante. Los posibles mecanismos subyacentes de estos hallazgos incluyen un defecto de síntesis con regulación a la baja del VWF y un mecanismo autoinmune subyacente. A favor del defecto de síntesis está la restauración del FVW en pacientes hipotiroideos cuando alcanzan el estado eutiroideo tras la reposición de levotiroxina^{34,35}.

Este tipo de estudios necesitan un tamaño muestral mayor al que tiene este trabajo, constituyéndose en la mayor limitación que presenta el mismo. Se necesitan estudiar grandes poblaciones debido a que las alteraciones de la calidad de la molécula muchas veces es mínima e imperceptible por los métodos más habituales del estudio de la coagulación. Centrando su importancia en aquellos pacientes, con desórdenes o alteraciones en el perfil tiroideo, que serán intervenidos quirúrgicamente donde debe prestarse atención al dosaje de estos factores aunque la coagulometría sea normal.

Es por ello que se sugiere la implementación del dosaje de factores de coagulación (FVII, FVIII:C, FIX, FX) y el Factor de von Willebrand, además del coagulograma básico que se realiza habitualmente en una evaluación prequirúrgica para todos los pacientes con perfil tiroideo alterado.

6. CONCLUSIÓN

- La población de estudio en su mayoría fueron mujeres siendo la quinta década de la vida el rango etario más prevalente.
- Uno de cada cuatro individuos con hipotiroidismo presentó anemia.
- La frecuencia más elevada de alteraciones de la hemostasia se evidenció en el cofactor de Ristocetina disminuido, donde uno de cada seis individuos con hipotiroidismo lo presentaba. Seguido por la disminución del Factor VIII en un 9,38%, Factor IX en un 6,25%, Factor de Von Willebrand Antígeno en un 5,21% y en un 2,08% alteraciones de los Factores X y VII.
- La disminución de los niveles de T3 impacto sobre el recuento de Glóbulos Rojos, el Hematocrito y la Hemoglobina donde hubo correlación significativa entre estos parámetros.
- Los niveles de T4 presentaron correlación significativa con los FX y el VWF:Rco.

Existen anomalías de la hemostasia primaria y secundaria en afecciones tiroideas que pueden pasar desapercibidas, cuyos mecanismos distan de conocerse por completo en la actualidad. A partir de este estudio se podría contribuir con datos relevantes acerca de la frecuencia de hipocoagulabilidad en pacientes con hipotiroidismo, con el fin de lograr una intervención efectiva temprana que evite riesgos al paciente, siendo este el único beneficiario absoluto de este estudio.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Hernández Stegmann M, Rendón Villa M, Mesa Marrero F. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES. Libro virtual de formación en ORL [Internet]. [citado 21 agosto 2022]; 40(1):01-18. Disponible en: <https://seorl.net/PDF/cabeza%20cuello%20y%20plastica/140%20-%20FISIOLOG%3%8DA%20DE%20LAS%20GL%3%81NDULAS%20TIROIDES%20Y%20PARATIROIDES.pdf>
- (2) Nuñez Silva D, Cevallos Teneda A. Actualización del manejo integral del hipotiroidismo subclínico. Ciencia Latina Rev Científica Multidisciplinar. [Internet]. 2022 [citado 21 agosto 2022];6(4): 770-783. DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2620
- (3) BallagánPílamunga J. PERFIL TIROIDEO PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO. LABORATORIO SAN ANDRÉS. SAQUISILÍ. MAYO 2017- JUNIO 2018. [Internet]. 2018 [citado 21 agosto 2022]; 14-18. Disponible: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/5112/1/UNACH-EC-FCS-LAB-CLIN-2018-0017.pdf>
- (4) Araujo M, Pascual E, Ortiz A, Escobar H. Eje hipotálamo hipofisario. Fisiología y patología. [Internet]. 2020 [citado 10 sep 2022]; 13(15): 846-855. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.09.003>
- (5) Gardner DG, Shoback D. Greenspan. Endocrinología básica y clínica, 9e; 2015. Disponible en: <https://slideplayer.es/amp/13413632/>
- (6) Brandan N. HORMONAS TIROIDEAS. Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica. [Internet]. 2014 [citado 29 noviembre 2019]. Disponible en: [https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014\(1\).pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014(1).pdf)
- (7) Santiago-Peña L. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. Rev ORL [Internet]. 2020 [citado 10 sep 2022]; 11(3): 253-257. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.14201/orl.21514>
- (8) Concha R, Borzone M. A, Castillo M, Rossle A, Quevedo I. Enfermedad de von Willebrand como manifestación clínica inhabitual del hipotiroidismo primario. Caso clínico. RevMéd Chile [Internet]. 2005 [citado 12 de agosto 2019]; 133 (7): 813-816. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000700009
- (9) Brenta G, Vaisman M, Sgarbi J, Bergoglio L, Carvalho de Andrada N, Pineda P. Guías de práctica clínica para el tratamiento del hipotiroidismo. Arq Bras Endocrinol

Metab. [Internet]. 2013 [citado 10 diciembre 2022]; 5(74). Disponible en: Hypothyroidism_management_(spanish)guias hipotiroidismo.pdf

(10) Lizarzaburu J.C, Cometero V, Núñez V. Hipotiroidismo subclínico y estimación de su frecuencia en síndrome metabólico y obesidad en un grupo poblacional urbano de Lima, Perú. Rev Peruana de Epidemiología [Internet]. 2013 [citado 26 agosto 2019]; 17(1):01-05. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/2031/203128542007.pdf>

(11) Parlá-Sardiñas J. Hipotiroidismo. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2012 [citado 27 agosto 2019]; 23(3):208-212. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000300004

(12) RamirezPulgarín S, Martínez Sánchez L.M, Jaramillo L. Enfermedad tiroidea: una aproximación clínica y genética. *Archivos de Medicina (Col)* [Internet]. 2016 [citado 27 Agosto 2019]; 16(2): 359-372. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273849945014>

(13) Franchini M, Lippi G, Manzato F, Vescovi PP, Targher G. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. Eur J Endocrinol [Internet]. 2010 [citado 27 agosto 2019]; 162 (3): 439-51. Disponible en: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/162/3/439.xml>

(14) Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: A systematic review. J ClinEndocrinolMetab. [Internet]. 2007 [citado 27 agosto 2019]; 92 (7): 2415-20. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/7/2415/2597964>

(15) Rodilla Fiz A, Garvía López M, Gómez Garrido M, Girón la Casa M. Alteraciones de la hemostasia y trombosis asociadas a enfermedad tiroidea, a propósito de 2 casos. Rev Esp Anestesiología y reanimación [Internet]. 2016 [citado 27 agosto 2019]; 63(6):357-360. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion-344-articulo-alteraciones-hemostasia-trombosis-asociadas-enfermedad-S0034935615002273>

(16) Thoyyib M, Garg S, Gupta N, Aggarwal S, Pandit S. Study on coagulation factor VIII and fibrinogen levels in patients with thyroid disorders. Indian J EndocrMetab [Internet]. 2018 [citado 24 nov 2022]; 22:479-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6085976/>

(17) Martinuzzo M. Fisiología de la hemostasia normal: Sistema de coagulación. HEMATOLOGÍA [Internet]. 2017 [citado 02 marzo 2020]; 21(Ext): 31-42. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/08-Vol%2021-extra.pdf>

(18) Elbers L, Boon H, Moes M, Van Zaane B, Brandjes D, Fliers E, *et al*. Plasma Levels of Free Thyroxine and Risk of Major Bleeding in Bariatric Surgery. EurThyroid

J. [Internet]. 2016 [citado 29 noviembre 2019]; 5(2):139-144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949359/>

(19) Debeij J, Canngieter SC, Van Zaane B, Rosendaal F, Gerdes V, Reitsma P. Major Haemorrhage during Vitamin K Antagonist Treatment: The Influence of Thyroid Hormone Levels. *Eur Thyroid J*. [Internet]. 2014 [citado 29 noviembre 2019]; 3(1):32-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847463>

(20) Guía de Consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *RevArg de Endocrinol y Metabol* [Internet]. 2005 [citado 02 marzo 2020]; 42 (2): 1-66.

(21) Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2011 [citado 02 marzo 2020]; Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85842/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_spa.pdf?ua=1

(22) Urciuoli C, Abelleira E, Balongaa M, Arevalo de Cross G, Schmidt A, Sala M, et al. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. *Rev argent endocrinolmetab* [Internet]. 2016 [citado 03 octubre 2022]; 53(2):67-72 Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v53n2/v53n2a05.pdf>

(23) Liberman, C. Prevalencia e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos. *Rev. Med. Clin. Condes*. 24(5): 735-741, 2013. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-prevalencia-e-incidencia-principales-trastornos-S0716864013702177>

(24) Vera L, Martínez K, Kaimen F, Saldívar C. Perfil Tiroideo de pacientes ambulatorios que acudieron al Laboratorio del Hospital Nacional. *Rev. Nac. Itauguá* [Internet]. 2012 [citado 17 octubre 2022]. 4(2):6. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v4n2/v4n2a06.pdf>

(25) Ponce Loor, A. Hipotiroidismo en pacientes del Centro de Especialidades Médicas; IESS-La Libertad. *Rev Vive*. [Internet]. 2021 [citado 03 octubre 2022]; 4(11), 229-241. Disponible en: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.90>

(26) Mehmet E, Aybike K, Ganıdaglı S, Mustafa K. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *EndocrineJournal*. [Internet]. 2012 [citado 26 nov 2022]; 59 (3): 213-220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22200582/>

(27) Ravanbod M, KamyarAsadipooya M, MohammadrezaKalantarhormozi M, Iraj-NabipourGholamhosein R. Tratamiento de anemia por deficiencia de hierro en pacientes con hipotiroidismo subclínico. *Am J of Med*. [Internet]. 2013 [citado 24 nov 2022]; 2 (1): 34-37, 2013.

- (28) Wopereis D, Du-Puy R, van Heemst D, Walsh J, Bremner A, Bakker S. The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *J ClinEndocrinolMetab*. [Internet]. 2018 [citado 26 nov 2022]; 103(10):3658–3667. Doi: 10.1210/jc.2018-00481
- (29) VillalbaRinck Hansen M, Haseitel M, Martinez M, Bonneau Graciela A. Características clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico de hipotiroidismo en mujeres adultas, *Rev de Ciencia y Tecnología-UNaM, RECyT*. [Internet]. 2019 [citado 24 nov 2022]; 31:105-110. Disponible en: <https://www.fceqyn.unam.edu.ar/recyt/index.php/recyt/article/view/230/465>
- (30) Franchini M, Zugni C, Veneri D, Gandini G, Lippi G, Manzato F, Brazzarola P. High prevalence of acquired von Willebrand's syndrome in patients with thyroid diseases undergoing thyroid surgery. *Haematologica*. [Internet]. 2004 [citado 10 nov 2022]; 89(11):1341-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531456/>
- (31) Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases. *Hematology*. [Internet]. 2006 [citado 10 nov 2022]; 11(3): 203-208. DOI: 10.1080/10245330600667591
- (32) Battle J, Pérez-Rodríguez A, Costa Pinto J, Lourés Fraga E, Rodríguez A, López M. Avances en el síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida: aspectos más novedosos. *Hematológica*. [Internet]. 2011 [citado 23 nov 2022]; 96(1): 35-42.
- (33) Benavides J, Vivas J, Jaramillo G, Bernal W. Trombosis venosa profunda en un paciente con hipertiroidismo de novo. Presentación de caso. *Repertorio de Med y Cirugía*. [Internet]. 2017 [citado 10 nov 2022]; 26(1): 44-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.03.004>
- (34) Ellervik C, Mora S, Kus A, Marouli E, Deloukas P, Sterenborg R. Effects of Thyroid Function on Hemostasis, Coagulation, and Fibrinolysis: A Mendelian Randomization Study. [Internet]. 2021 [citado 23 nov 2022]; 31(9):1305-1315. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34210154/>
- (35) Ordookhani A and Burman K.D. Hemostasis in Hypothyroidism and Autoimmune Thyroid Disorders. *Int J EndocrinolMetab* [Internet]. 2017 [citado 24 nov 2022]; 15(2):e42649. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626118/>

8. ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por la presente lo invitamos a participar en un estudio de investigación. Los responsables del mismo son las Bqcas Olga Gabriela NechesnyKiszko, Adriana Fridrich y Graciela Bonneau. A los efectos de decidir si desea o no participar en este estudio, usted tiene derecho a saber cuál es el objetivo de este estudio, cómo se selecciona a los pacientes, qué procedimientos se emplearán, cuáles son los posibles beneficios y riesgos y qué es lo que se espera de Usted como participante de una investigación. Este proceso se denomina "**consentimiento informado**". El presente formulario de consentimiento le proporcionará información sobre esta investigación que le explicará el personal a cargo de llevar adelante el estudio. Se le solicitará que lea atentamente este formulario de consentimiento y que le pregunte al personal del estudio todo aquello que no comprenda. Cuando haya comprendido la información y haya decidido participar, se le solicitará que firme y feche este consentimiento. Se le entregará una copia del mismo.

Objetivo del estudio

El cual consiste en evaluar los trastornos del sistema de la coagulación y alteraciones hematológicas en pacientes al momento del diagnóstico del hipotiroidismo, que concurren al Laboratorio de Alta Complejidad de la Provincia de Misiones, de Marzo a Diciembre del 2020.

Procedimientos

Si usted acepta participar en este estudio se le extraerá, de una vena de su brazo, 10 ml de sangre. La muestra de sangre será analizada en el LACMI. Se realizará la toma de muestra para la realización de las determinaciones bioquímicas de hemograma, coagulograma, y perfil tiroideo. El tiempo que tomará su participación será de 20 minutos. Las muestras luego de su procesamiento serán conservadas a -20°C.

Riesgos/malestar

Usted podría llegar a padecer dolor suave y malestar en el momento de la extracción y ocasionalmente podría aparecer un moretón en el sitio de inserción de la aguja. Rara vez, algunas personas también pueden experimentar una breve sensación de mareo o desmayo durante la extracción sanguínea. Se tomarán las precauciones necesarias para minimizar estas dificultades. Además no existe riesgo alguno al participar del estudio.

Beneficios

Su participación le brindará beneficios directos, puesto que le brindará información acerca de si posee trastornos del sistema de coagulación y alteraciones hematológicas en ese momento, evaluando luego la frecuencia del mismo, en pacientes con hipotiroidismo y sin tratamiento, con el fin de lograr una intervención efectiva temprana que evite riesgos al paciente, siendo el paciente el beneficiario absoluto de este estudio.

Confidencialidad

Los datos obtenidos en esta investigación serán mantenidos confidencialmente y no se darán a nadie que no esté participando en este estudio. Su nombre no será divulgado en ninguna presentación o publicación del estudio. Los registros médicos que lo identifican a usted y el formulario de consentimiento firmado por usted, serán inspeccionados por el médico o el Ministerio de Salud Pública y podrán ser inspeccionados por las autoridades regulatorias y el Comité de Docencia Institucional/Comité Externo de Ética. La confidencialidad de sus datos personales será protegida en la medida permitida por las leyes y disposiciones vigentes. Es imposible garantizar la confidencialidad absoluta. Los resultados de este estudio de investigación podrán ser presentados en conferencias o publicaciones, pero en ningún caso se revelará su identidad. Es necesario para nuestro trabajo que al equipo de investigación se le permita ver sus datos, siendo estos los mencionados con anterioridad. Cada una de estas personas está obligada a mantener la confidencialidad. Su participación en este estudio es voluntaria y libre. Ud. no recibirá pago ni otro tipo de compensación económica. En el caso de aceptar su participación deberá firmar en esta página. Aunque haya aceptado participar no está obligado a contestar todas las preguntas que se

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

formulen (o realizar todas las actividades que se propongan). Ud. podrá retirarse del estudio en el momento que lo decida.

Consentimiento del paciente

- He leído las declaraciones y demás información detallada en este formulario de consentimiento.
- Entiendo que puedo rehusarme a participar en este estudio de investigación.
- Entiendo que no recibiré pago alguno por participar en este estudio.
- Entiendo que recibiré una copia de este formulario de consentimiento firmado y fechado.

Con la firma de este formulario no renuncio a ninguno de mis derechos legales como participante de un estudio de investigación.

Declaro que he recibido explicaciones tanto verbales como escritas, sobre la naturaleza y propósitos de este estudio: **"Hipocoagulabilidad asociado con hipotiroidismo, en una población adulta que concurre al LACMI, de Marzo a Diciembre del 2020"**, de los procedimientos, beneficios, riesgos y alternativas, habiendo tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido. Tengo conocimiento que los investigadores responsables de este proyecto adoptan los principios éticos, legales y jurídicos para las investigaciones médicas en seres humanos descritas en las normas bioéticas nacionales (Disp. ANMAT 667/10) e internacionales (Código de Nuremberg, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y sus modificaciones de la UNESCO 19/10/05, CIOMS 2017).

Si acepta participar en este estudio, solicitamos su firma:

.....

Nombre y apellido del/de la participante

.....

Firma

.....

Nombre y apellido del testigo

.....

Firma

.....

Nombre y apellido del/de la encuestador/a

.....

Firma

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

ANEXO B

FORMULARIO DE SOLICITUD DE AVAL INSTITUCIONAL

Posadas, 04 de marzo de 2020

Bqco. Oscar Lezcano

Director del LACMI

S _____ / _____ D:

En relación al proyecto presentado por la Bqca. Gabriela Nechezni Kiszko como trabajo final para graduación de la carrera de Especialidad en Bioquímica Clínica de la UnaM, titulado **Hipocoagulabilidad asociado con hipotiroidismo, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones, de Marzo a Diciembre del 2020**, este Comité propone la aceptación del mismo con base en los siguientes puntos:

- Participa por LACMI la Codirectora Bqca. Adriana Fridrich, del sector Hemostasia. Se hace mención de conformidad de los otros sectores involucrados en los análisis que propone el proyecto.
- Es un proyecto prospectivo con reclutamiento de pacientes y análisis de datos. Está justificada la factibilidad en cuanto al tiempo de desarrollo, cantidad de datos a analizar y métodos a aplicar. Explica la factibilidad económica.
- La primera versión del proyecto fue presentada en fecha 30/01/2020 y respondida por este comité el 31/01/2020 recomendando la revisión de puntos varios para la mejor presentación del proyecto; se adjunta copia de esa respuesta a la presente.
- La revisión fue presentada el 02/03/2020 y responde las preguntas realizadas casi en su totalidad.

Cumplimos en hacer las siguientes **recomendaciones** a la investigadora:

- Revisar detalles de discordancias de género y número.
- Proporcionar más detalles explícitos de cómo realizará la identificación del paciente unidad de muestreo y el diagnóstico definitivo. Esto permitirá anticipar posibles faltantes y problemas.
- Definir y aclarar, en los objetivos específicos si buscará una relación entre los parámetros que menciona y tener hipotiroidismo (contrastado con qué población?), o si realizará la descripción cuantitativa de los parámetros. Esto facilitará la operacionalización de variables y evitará llegar al final del proyecto con datos sobrantes o faltantes.
- Cumplidas las aclaraciones pertinentes remitir el proyecto a Comité de Ética, para revisión.

Bqca. Andrea Sánchez

Bqco. Mgter. Gustavo Silva

Dr. Carlos Oscar Lezcano
Bqco. M. P. 221
Dirección Ejecutiva
L. A. C. M.

04-03-2020

"Hipotiroidismo, influencia de las hormonas tiroideas sobre los parámetros de la hemostasia y el eritrograma, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones"

ANEXO C

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION PROVINCIAL



Posadas, 20 de agosto, de 2020

DICTAMEN del CEIP

A LA INVESTIGADORA

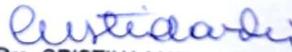
Nos dirigimos a Uds. con el objeto de informar que el Comité de Ética en Investigación Provincial (CEIP), ha recibido el Proyecto de Investigación titulado "**Hipocoagulabilidad asociado con hipotiroidismo, en una población adulta que concurre al Laboratorio de Alta Complejidad Misiones, de Marzo a Diciembre del 2020**" a ser llevado a cabo por Ud. y su equipo, dentro del ámbito provincial.

Tras la recepción del trabajo de investigación y la corrección de las observaciones mencionadas previamente no hemos encontrado objeciones éticas ni metodológicas para la realización del proyecto de investigación.

Le recordamos que se debe considerar los Derechos y la Integridad de los seres humanos participantes en la investigación biomédica, ajustándose a la Declaración de Helsinki y sus modificaciones. Con atenta consideración.

Olga Gabriela, Nechesny Kiszko

SU DESPACHO


Dra. CRISTINA MARTIN
Presidente Comité de Etica
en Investigación Provincial
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
PROVINCIA DE MISIONES

Dra. Cristina Martin
Presidente - CEIP

CEIP – COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION PROVINCIAL