



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

Hipertiroidismo en el adulto

Elaborado por

Especialistas en Endocrinología y Medicina Interna

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. **161**



**Guía de Práctica Clínica
Basada en Evidencia
(GPC-BE) No. 161
Actualización 2023
“Hipertiroidismo en el adulto”**

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica
basadas en evidencia

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia
(GPC-BE)
GPC-BE No. 161 “Hipertiroidismo en el adulto”
Edición 2023; págs. 60
IGSS, Guatemala.

Elaboración aprobada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud-IGSS
Oficio No.565 del 15 de enero de 2024

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de Guías de Práctica Clínica basadas en Evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS– Guatemala

ISBN: 978-9929-795-68-6

Derechos reservados– IGSS-2024

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



MSc. Licenciado Edson Javier Rivera Méndez
Gerente

Doctor Francisco Javier Gódinez Jerez
Subgerente de Prestaciones en Salud



Grupo de desarrollo

Martha Regina Minera Alejandro
EPS-EM Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Diego Rolando Castellanos Padilla
EPS-EM Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Allan Antonio Vargas Escobar
Residente III Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades

Dr. Víctor Enrique Román Toro
Medicina Interna y Endocrinología
Hospital General de Enfermedades

Dra. Ana Lucía Castañeda Vásquez
Medicina Interna y Endocrinología
Hospital General de Enfermedades



Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia

Dr. Edwin Leslie Cambranes Morales

Jefe de Departamento Administrativo
Departamento de Medicina Preventiva

Dr. Edgar Campos Reyes

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Erika López Castañeda

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Ana Cristina Arévalo

Subgerencia de Prestaciones en Salud



Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.



Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Podría resumirse como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible, es decir, **la evidencia**, para aplicarla a la práctica clínica.

Por lo tanto, se puede afirmar que las **guías de práctica clínica basadas en evidencia** son documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios incluyendo médicos, paramédicos, pacientes y público en general.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia**, y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Ver Tabla 1)

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con los resultados obtenidos de

una intervención en salud. Se aplica a las pruebas o estudios de investigación, como puede verse en la tabla publicada por la Universidad de Oxford (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Significado de los grados de recomendación

| Grado de recomendación | Significado |
|------------------------|---|
| A | Extremadamente recomendable. |
| B | Recomendable favorable. |
| C | Recomendación favorable, pero no concluyente. |
| D | Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación. |
| √ | Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda. |

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. *Revista de la Sociedad Andaluz de Traumatología y Ortopedia*, 20(1/2), 59– 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf



Tabla 2. Niveles de evidencia*

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia | Fuente |
|------------------------|--------------------|--|
| A | 1a | Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios. |
| | 1b | Ensayo clínico aleatorio individual. |
| | 1c | Eficacia demostrada por los estudios. de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**) |
| B | 2a | Revisión sistemática de estudios de cohortes. |
| | 2b | Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad. |
| | 2c | Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos. |
| | 3a | Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad. |
| | 3b | Estudios de caso control individuales. |
| C | 4 | Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad. |
| D | 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita. |

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la Sociedad Andaluz de Traumatología y Ortopedia, 20(1/2), 59–72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

* Centro de Medicina basada en la evidencia de Oxford.

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

En las **Guías de Práctica Clínica publicadas por el IGSS**, el lector encontrará, al margen izquierdo de los contenidos, el **nivel de evidencia (1a hasta 5**, en números y letras minúsculas) de los resultados de los estudios que sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, anotado en el lado derecho del texto (**letras A, B, C, D y √**, siempre en letras mayúsculas) basado en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford sobre los aspectos evaluados.

Las guías desarrollan cada temática seleccionada con el contenido de las mejores evidencias documentadas, obtenidas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, diagnósticos, terapéuticas farmacológicas y otros.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados, sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la idoneidad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados



en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica se crea con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria como a los del nivel especializado un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema, se ha contado con el esfuerzo de los profesionales –especialistas y médicos residentes– que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC-BE)** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y trabajo con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares publicados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctico y de fácil revisión.

El **IGSS** tiene el privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta **Guía** con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta Institución.

*Comisión de guías de práctica clínica, IGSS,
Guatemala, 2024*



Abreviaturas

| | |
|-------------------|---|
| AMPc | Monofosfato de adenosina cíclico |
| ADT | Fármacos antitiroideos |
| Anti TSH-R | Anticuerpo contra receptor de Tirotropina |
| BWPS | Burch-Wartofsky Escala de puntuación |
| JTA | Asociación Japonesa de Tiroides |
| PTU | Propiltiouracilo |
| RVS | Resistencia vascular sistémica |
| RAIU | Captación de yodo radioactivo |
| TBG | Globulina ligadora de Tiroxina |
| T3 | Triyodotironina |
| T4 | Tiroxina |
| TSH | Hormona estimulante de tiroides |
| TRH | Hormona liberadora de tirotropina |



Índice

| | |
|-------------------------------|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 2. Objetivos | 3 |
| 3. Metodología | 5 |
| 4. Contenido | 7 |
| 5. Anexo | 29 |
| 6. Glosario | 31 |
| 7. Referencias bibliográficas | 35 |



1. Introducción

La tirotoxicosis o excreción inadecuada de hormonas tiroideas, es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas, etiologías y potenciales terapias. Se caracteriza por un aumento en la síntesis y secreción de hormona tiroidea por las glándulas tiroidea. La tirotoxicosis es la excreción inadecuada de T4 y T3, con niveles elevados, asociada a las manifestaciones clínicas, que pueden ser pérdida de peso, palpitaciones, taquicardia e irritabilidad, que puede progresar a tormenta tiroidea.

La tormenta tiroidea o crisis tirotóxica es la manifestación extrema del hipertiroidismo, que conlleva riesgo vital. En esta condición grave, los pacientes pueden desarrollar encefalopatía, afectación cardíaca (taquiarritmias e insuficiencia cardíaca congestiva), hiperpirexia, hiperactividad gastrointestinal o ictericia. Se estima que la incidencia de la tirotoxicosis es del 1.2%. La tormenta se presenta en el 0.22% de los casos de tirotoxicosis, y la mortalidad varía entre el 8 al 25%.

Es una afección autoinmune que provoca producción de inmunoglobulina G (IgG) que a su vez se une a receptores de TSH, produciendo aumento de T4 y T3, así como incremento del tamaño y vascularización de la tiroides.

Durante los últimos años, gracias a los avances en este campo, se ha logrado una mejoría importante en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los pacientes

con hipertiroidismo, así como mejores terapias diseñadas para controlar esta entidad clínica.

Por lo tanto, se considera necesario evaluar la evidencia reciente para determinar los procedimientos e intervenciones diagnósticas y terapéuticas que han probado ser de beneficio en el control de esta patología, poniéndolas a disposición del personal de salud del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y de otras entidades de salud por medio de la presente guía de práctica clínica, como una herramienta aplicable en los pacientes que acuden a los diferentes centros de atención.



2. Objetivos

General

Estandarizar el enfoque clínico en pacientes con hipertiroidismo, en las unidades médicas de atención dentro del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, fundamentado en literatura científica actual.

Específicos

- Establecer las recomendaciones básicas para el diagnóstico del hipertiroidismo.
- Establecer las recomendaciones primordiales para el tratamiento del hipertiroidismo y tormenta tiroidea.



3. Metodología

Definición de preguntas

General

¿Cómo estandarizar el manejo del hipertiroidismo en todas las unidades del Seguro Social?

Específicas

¿Cómo se establece el diagnóstico del hipertiroidismo?

¿Cuáles son las causas del hipertiroidismo?

¿Cuál es el tratamiento recomendado del hipertiroidismo?

¿En qué consiste la “tormenta tiroidea”?

Criterios de inclusión de los estudios

- Estudios con base científica confiable, en idiomas español e inglés, con fechas de publicación del 2004 al 2019.
- Estudios retrospectivos, analíticos, revisión sistemática de la literatura, artículos de revisión y consenso de expertos.

Criterios de exclusión de los estudios

Artículos y publicaciones que impliquen algún costo.

Estrategia de búsqueda:

Consultas electrónicas a las siguientes referencias: Google académico, www.pubmed.com, www.bjm.com, www.cochrane.org, www.clinicalevidence.com, www.hinary.org

Otras fuentes bibliográficas: revistas internacionales, libros de texto, Guías de Práctica Clínica, entre otras.

Palabras clave: Tiroides, hipertiroidismo, tormenta tiroidea, hormona tiroidea.

Población diana: Pacientes adultos afiliados, beneficiarios y derechohabientes que asisten a las Unidades Médicas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Usuarios de la guía: Profesionales médicos generales, residentes y especialistas, personal de enfermería y paramédico.

Limitaciones en la revisión de la literatura

Plataformas con costo para el acceso a artículos.

Tiempo limitado para reuniones de trabajo e investigación debido a actividades asistenciales.

Falta de estudios basados en evidencia, realizados en la población guatemalteca.

Fecha de actualización, revisión y año de publicación de esta guía

Actualización septiembre 2022

Revisión noviembre 2022-2023

Publicación 2024



4. Contenido

Definición

2a

El hipertiroidismo se caracteriza por el aumento de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides y se puede presentar en el espectro de enfermedad que va desde el hipertiroidismo subclínico hasta la tormenta tiroidea. El hipertiroidismo subclínico es la afección en que la hormona estimulante de tiroides (TSH) en suero es baja o indetectable, pero con niveles normales de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) total o libre.

B

La tirotoxicosis es la excreción inadecuada de T4 y T3, con niveles elevados, asociada a las manifestaciones clínicas, que pueden ser pérdida de peso, palpitations, taquicardia e irritabilidad, esta puede progresar a tormenta tiroidea. La tormenta tiroidea o crisis tirotóxica es la manifestación extrema del hipertiroidismo, que conlleva riesgo vital. Estos pacientes pueden desarrollar encefalopatía, afectación cardíaca (taquiarritmias e insuficiencia cardíaca congestiva), hiperpirexia, hiperactividad gastrointestinal o ictericia. (Inman, 2023)

Epidemiología

Se estima que la prevalencia de hipertiroidismo subclínico en la población general se aproxima entre el 0.7 y el 2%. La incidencia de tirotoxicosis es del 1.2%.

B

Mientras que la tormenta tiroidea es una afección rara, con incidencia de 0.2 por 100,000 pacientes por año y afecta el 0.22% de los casos de tirotoxicosis, la mortalidad de esta oscila entre 8 y el 25%. (Blick, Nguyen, & Jialal, 2023)

Etiología

2a

El hipertiroidismo puede dividirse según su etiología, como endógena o exógena de TSH

B

Aumento de la secreción **endógena** de hormona tiroidea.

- La enfermedad de Graves
- Bocio multilocular tóxico
- Adenoma tóxico
- Adenoma productor de TSH o adenoma hipofisario
- Hipertiroidismo mediado por HCG
- Tiroiditis
- Inducido por drogas

Aumento de la secreción **exógena** de hormona tiroidea.

- Hipertiroidismo facticio (artificial)
- Terapia de reemplazo excesivo con levotiroxina.

Consideraciones especiales por causa gestacional o ginecológica

- Tiroiditis linfocítica posparto
- Tiroiditis linfocítica indolora
- Tirotoxicosis gestacional transitoria
- Enfermedades trofoblásticas gestacionales



Fisiología y fisiopatología

2a

Las glándulas tiroides, la pituitaria anterior y el hipotálamo comprenden un circuito de autorregulación llamado “eje hipotalámico-pituitario-tiroideo”.

B

Las hormonas T3 y T4 producidas en la glándula tiroides, así como la tirotropina (TRH) del hipotálamo y la TSH de la glándula pituitaria anterior, trabajan en sincronía para mantener mecanismos de retroalimentación y homeostasis adecuados.

La regulación inicia en el hipotálamo, libera TRH en el portal hipotalámico-hipofisario hacia la adenohipófisis, de esta manera se estimula y se libera TSH.

La TSH se libera en sangre, se une al receptor de la hormona liberadora de tiroides (TSH-R) en la cara basolateral de la célula folicular tiroidea. Este es un receptor acoplado a proteína G y su activación conduce a la activación del AMPc; este aumento activa la proteína quinasa A (PKA), que fosforila las proteínas y se inician los cinco pasos para la síntesis de tiroides que se describen a continuación: (Shahid, Ashraf, & Sharma, 2023)

1. **Síntesis de tiroglobulina**

Los tirocitos producen tiroglobulina (TG), esta no contiene yodo y es una proteína precursora almacenada en la luz de los folículos.

2. **Captación de yoduro**

La fosforilación de la PKA provoca aumento de la actividad de los simportadores basolaterales de Na^+/I^- , impulsados por la Na^+/K^+ -ATPasa, para

llevar yoduro de la circulación a los tirocitos. El yoduro se difunde y transporta al coloide a través del transportador de pendrina.

3. Yodación de tiroglobulina

La PKA también fosforila y activa la enzima peroxidasa tiroidea (TPO). Esta enzima tiene tres funciones que son la oxidación, organización y reacción de acoplamiento.

- Oxidación: TPO utiliza peróxido de hidrógeno para oxidar el yoduro a yodo. LA NADPH-oxidasa, una enzima apical, genera peróxido de hidrógeno para TPO.
- Organización: TPO une los residuos de tirosina de la TG con yodo. Genera MIT y DIT.

Reacción de acoplamiento: TPO combina residuos de tirosina yodados para producir T3 y T4.

MIT y DIT se unen para formar T3 y dos moléculas de DIT forman T4. (Inman, 2023)

4. Almacenamiento

Las hormonas tiroideas se unen a la tiroglobulina para su almacenamiento en la luz folicular.

5. Liberación

Las hormonas tiroideas son liberadas en la red capilar fenestrada por los tirocitos. Estos captan TG yodada mediante endocitosis, el lisosoma se fusiona con el endosoma que contiene TG yodada, estas enzimas proteolíticas del endolisosoma escinden la TG en MIT, DIT, T3 y T4.



El T3 (20%) y T4 (80%) se liberan en los capilares fenestrados a través del transportador MCT8. Las enzimas desyodadas eliminan las moléculas de yodo de DIT y MIT. El yodo se puede recuperar y redistribuir en una reserva de yoduro intracelular.

La hormona tiroidea afecta a casi todos los tejidos y sistemas del cuerpo, aumentando la tasa metabólica basal y la termogénesis tisular mediante la regulación positiva de los receptores alfa-adrenérgicos, conduciendo al aumento de la actividad simpática.

De esta manera provoca mayor expresión de ATP dependiente de calcio en retículo sarcoplásmico en el miocardio, generando aumento de frecuencia cardíaca y contractilidad, con aumento del gasto cardíaco. (Shahid, Ashraf, & Sharma, 2023)

La disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) y disminución de poscarga resulta en la relajación del músculo liso arterial por ácido láctico, producido por el mayor consumo de oxígeno. (Shahid, Ashraf, & Sharma, 2023)

Entidades clínicas asociadas a enfermedad tiroidea

Enfermedad de Graves

1a

Afección autoinmune que provoca la producción de inmunoglobulina G (IgG) que se une a receptores de TSH, produciendo aumento de T4 y T3, así como aumento del tamaño y vascularización de la tiroides.

A

Los pacientes pueden presentar síntomas de hipertiroidismo y bocio difuso.

Los anticuerpos contra el receptor de TSH pueden activar los fibroblastos orbitarios, conduciendo a la proliferación y diferenciación de fibroblastos en adipocitos; esto resulta en mayor producción de ácido hialurónico y glucosaminoglicano, provocando mayor volumen de grasa intraorbitaria y tejido muscular. Lo anterior se traduce clínicamente en exoftalmos, retracción del párpado y diplopía debido a problemas de motilidad ocular.

El mixedema pretibial es otro hallazgo de esta enfermedad, debido a la estimulación de los fibroblastos dérmicos que conduce a depósitos de glucosaminoglicano en el tejido conectivo.

El 70% de los pacientes con enfermedad de Graves tienen anticuerpos anti-TPO elevados. Los hallazgos clínicos específicos de la enfermedad de Graves incluyen oftalmopatía que produce proptosis, quemosis, inyección conjuntival y retraso palpebral, queratitis por exposición y disfunción de los músculos extraoculares, mixedema pretibial y acropaquia (dedos en palillo de tambor) tiroidea.

(Kahaly GJ, 2018)

Bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico

1a

Son nódulos que funcionan de forma autónoma, secretan hormona tiroidea de forma independiente sin estimulación de la TSH. Con baja frecuencia son adenomas no tóxicos.

A



Tiroiditis

La tiroiditis subaguda o tiroiditis de Quervain es la causa más común de dolor en región tiroidea y generalmente es el resultado de infección viral, irritación química o mecánica, así como autoinmune que la pueden precipitar. (B-2^a)

En este cuadro, la tirotoxicosis es causada por la liberación de hormona tiroidea preformada a la circulación a medida que la inflamación destruye los folículos tiroideos.

La tiroiditis causa tirotoxicosis transitoria que con mayor frecuencia se resuelve por sí sola. Los pacientes con tiroiditis subaguda suelen tener un breve período de tirotoxicosis que dura días a semanas, seguido de un estado de hipotiroidismo y un eventual retorno al valor inicial.

La tiroiditis supurativa aguda, es una entidad rara y potencialmente mortal; el diagnóstico se sugiere ante la presencia de fiebre alta, leucocitosis, eritema suprayacente o estudios de imagen sugestivos. (Kahaly GJ, 2018)

Diagnóstico de hipertiroidismo

Determinación de severidad por manifestaciones clínicas

2a

Se pretende primordialmente, establecer las manifestaciones clínicas que pueden predisponer a complicaciones cardiovasculares y neuromusculares. Los niveles de T4 y T3 libre no se correlacionan

B

estrictamente con la severidad de manifestaciones de hipertiroidismo. (B-2^a)

En la historia clínica y examen físico deben buscarse los siguientes puntos relevantes y elementos predominantes:

- Comorbilidades
- Uso de medicamentos o suplementos que contengan yodo
- Frecuencia cardíaca
- Presión arterial
- Frecuencia respiratoria
- Peso corporal
- Tamaño, simetría y consistencia de glándula tiroides
- Función neuromuscular: establecer de acuerdo a la Escala de Glasgow, la fuerza muscular y los reflejos osteotendinosos.
- Efectuar un examen cardiopulmonar completo
- Detectar posible edema periférico
- Realizar la evaluación oftálmica

En la evaluación cardiovascular se considera necesario realizar electrocardiograma y ecocardiograma. (Sun Y. 2023)

Evaluación bioquímica

2a

La medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH) es el estudio con más sensibilidad y especificidad para el estudio de tirotoxicosis y tamizaje. La adición de tiroxina libre (T4 libre) aumenta la precisión diagnóstica.

B



Los hallazgos de laboratorio pueden revelar los siguientes cuadros clínicos:

Hipertiroidismo manifiesto

Caracterizado por T4 y T3 libre elevada, TSH baja (<0.01 mU/L en ensayos de tercera generación).

Hipertiroidismo leve

Asociado a T4 libre normal, T3 total elevada ligeramente y TSH disminuida o suprimida. Se asocia a un estadio inicial del hipertiroidismo, en la Enfermedad de Graves o en el Nódulo hiperfuncional.

Hipertiroxinemia eutiroides

Suele encontrarse TSH normal, T4 libre alta, así como alteración de Globulina Ligadora de T4 (TGB) o transtirretina en dos variedades:

- Exceso de TGB: Hipertiroxinemia familiar disalbuminémica, embarazo, administración exógena de estrógenos, hepatitis, porfiria intermitente aguda, uso de 5-fluorouracilo, amiodarona, propranolol en altas dosis (>160mg), abuso de anfetaminas.
- Anticuerpos heterófilos con heparina. (Sun y., 2023)

Establecimiento de etiología

1a

Es recomendable, en todos los casos, buscar la causa de la tirotoxicosis o hipertiroidismo; dependiendo de la capacidad de las unidades de atención, realizar estudios específicos, como

A

- a. Anticuerpos contra el receptor de tirotropina (anti TSH-R).
 - i. En la enfermedad de Graves, segunda y tercera generación, tienen sensibilidad y especificidad de $> 97\%$.
- b. Captación de yodo radiactivo (RAIU).
 - i. Captación cercana a cero: tiroiditis subaguda y postparto
 - ii. Captación normal o alta: Bocio nodular tóxico.
 - iii. Captación alta: Enfermedad de Graves
- c. Medición de flujo sanguíneo tiroideo en ultrasonografía.
 - i. Doppler color con patrón pulsátil en toda la glándula (infierno tiroideo) sugestivo de Enfermedad de Graves.
- d. Relación T4 total/T3 total:
 - i. Glándula hiperfuncionante: Bocio multinodular o Enfermedad de Graves:
T4 $>$ T3.
 - ii. Tiroiditis o destrucción glandular:
T3 $>$ T4.
 - iii. Hipertiroidismo facticio (consumo de levotiroxina):
T4 $>$ T3.



- e. Medición de Tiroglobulina:
- i. Elevación: Cirugía, manipulación, tiroiditis.
 - ii. Supresión: consumo de levotiroxina. (Silla Rebecca S Bahn 1, Henry B. Burch, David S Cooper, Jeffrey R. Garber, Sra. Carol Greenlee, Irwin Klein, Peter Laurberg, Yo, Ross McDougall, Víctor M Montori, Scott A. Rivkees, Douglas S Ross, julie anna sosa, Marius N. Stan; Asociación Am, 2011)

Diagnóstico de tormenta tiroidea

2a

Se establece mediante clínica en pacientes con hipertiroidismo. Se utiliza la escala siguiente:

B

Burch-Wartofsky Escala de Puntuación (**BWPS**) >45 puntos.

- Entre 25 y 44 puntos: El tratamiento es según criterio clínico.

Importante: Se pueden encontrar otras escalas para diagnóstico de tormenta tiroidea, como la perteneciente a la Asociación Japonesa de Tiroides; sin embargo, la más utilizada en nuestro medio es la escala **BWPS** (ver Anexo). (Shahid, Ashraf, & Sharma, 2023)

Tratamiento farmacológico y no farmacológico

Manejo tirotoxicosis (No tormenta tiroidea)

Todo paciente con tirotoxicosis debe presentar bloqueo beta adrenérgico, en especial si presenta frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto, comorbilidades cardiovasculares y pacientes de la tercera edad. (Tabla 3). (Shahid, Ashraf, & Sharma, 2023)

Tabla 3. Posología de Beta bloqueadores sin tormenta tiroidea

| Posología de Betabloqueadores sin tormenta tiroidea | | | |
|---|-----------|---------------|---|
| Medicamento | Dosis | Frecuencia | Consideraciones |
| Propranolol (Primera línea) | 10-40 mg | 3-4 veces/día | Conversión T3/T4 preferido en embarazadas y lactantes |
| Atenolol | 25-100 mg | 1-2 veces/día | Evitar en embarazo |
| Metoprolol | 25-50 mg | 2-3 veces/día | Evitar en embarazo |
| Metoprolol | 25-50 mg | 2-3 veces/día | Bloqueo Beta 1 |

Adaptado de (Hipertiroidismo: etiología, patogénesis, diagnóstico, manejo, complicaciones y pronóstico., 2023) (Wilmar Weirsinga, 2023)

Tratamiento Enfermedad de Graves

Se describen tres modalidades de tratamiento:

- Drogas antitiroideas
- Terapia con yodo radioactivo
- Tiroidectomía

La elección del tratamiento debe individualizarse con respecto al paciente. Se presentan tanto las indicaciones (Tabla 3) como contraindicaciones (Tabla 4) de cada una de las alternativas terapéuticas.

(Shahid, Ashraf, & Sharma, 2023)

Tabla 4. Posología de tiamida para tratamiento sin tormenta tiroidea

1a

| Posología de tiamida para el tratamiento sin tormenta tiroidea | | |
|--|------------------------------------|--|
| Medicamento | Dosis | Consideraciones |
| Propiltiouracilo (PTU) | 100-200 mg PO tres veces al día | Bloquea la conversión de T4→T3. Elección en primer trimestre |
| Metimazol (MMI) | 10-40 mg PO al día | Disminuye la nueva hormona tiroidea. Embriopatía: Aplasia cutis, atresia de coanas, comunicación interventricular, anomalía conducto onfalomesentérico. |

A

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

1a

Tabla 5. Indicaciones de la modalidad del tratamiento en enfermedad de Graves

| Indicaciones de la modalidad de tratamiento Enfermedad de Graves | |
|--|--|
| Opción terapéutica | Indicaciones |
| Drogas antitiroideas | <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con alta tasa de remisión: mujeres, enfermedad leve, bajos títulos de Anti TSH-R. • Embarazo. • Adulto mayor con baja expectativa de vida o alto riesgo quirúrgico. • Cirugía o radioterapia previa en cuello. • Necesidad de un control rápido bioquímico. • Orbitopatía moderada a grave. |
| Terapia yodo radioactivo | <ul style="list-style-type: none"> • Alto riesgo quirúrgico. • No acceso a un adecuado cirujano de tiroides. • Mujeres que planean embarazo en > 6 meses. • Fallo al tratamiento con drogas antitiroideas. • Contraindicación para uso de drogas antitiroideas. • Falla cardíaca derecha o insuficiencia cardíaca congestiva. • Parálisis periódica hipocalémica |
| Cirugía | <ul style="list-style-type: none"> • Embarazo planeado en < 6 meses. • Bocio grande con síntomas compresivos (> 80 gramos) • Baja captación de yodo radioactivo. • Sospecha de malignidad. • Hiperparatiroidismo concomitante que necesita cirugía. • Orbitopatía moderada a grave. • Nódulos > 4cms. |

A

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

Tabla 6. Contraindicaciones de la modalidad de tratamiento de Enfermedad de Graves

| Contraindicaciones de la modalidad de tratamiento Enfermedad de Graves | |
|---|---|
| Opción terapéutica | Indicaciones |
| Drogas antitiroideas | <ul style="list-style-type: none"> • Efecto adverso mayor al uso de drogas antitiroideas. |
| Terapia yodo radioactivo | <ul style="list-style-type: none"> • Embarazo, lactancia. • Sospecha de cáncer de tiroides. • Cáncer de tiroides. • Deseo de embarazo en < 6 meses |
| Cirugía | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular y pulmonar severa. • Cáncer terminal. • No acceso a un adecuado cirujano de tiroides. • Embarazo (contraindicación relativa), se prefiere en segundo trimestre |

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

Factores del paciente que pueden afectar decisión terapéutica

Drogas antitiroideas: Buscan la remisión, evitan el uso de terapia hormonal sustitutiva de por vida, evita cirugía y exposición a radiación.

Yodo radioactivo: Evita cirugía y efecto adverso de drogas antitiroideas. Uso de terapia hormonal sustitutiva de por vida, con posible empeoramiento de orbitopatía.

Cirugía: Evita exposición a radiación, rápido control de síntomas y evita efectos adversos de drogas antitiroideas (Tabla 7).

Tabla 7. Efectos adversos de drogas antitiroideas

1a

A

| Efectos adversos de drogas antitiroideas | |
|--|---|
| Incidencia | Efectos adversos |
| Comunes (1.0-5.0%) | <ul style="list-style-type: none"> • Rash cutáneo • Urticaria • Artralgias • Fiebre • Leucopenia transitoria |
| Raras (0.2-1.0%) | <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal • Anormalidades en gusto y olfato • Agranulocitosis |
| Muy raras (<0.1%) | <ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplásica (PTU) • Trombocitopenia (PTU) • Vasculitis "lupus like", • ANCA + (PTU) • Hepatitis (PTU) • Hipoglicemia (PTU) • Ictericia colestásica (MMI). |

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

Tratamiento de bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico

Para el tratamiento de estas condiciones se sugiere un trabajo en conjunto con la especialidad de Endocrinología y Cirugía para valorar tratamiento con yodo radioactivo o tiroidectomía.

Tratamiento de la tormenta tiroidea

Suelen tener un desencadenante subyacente, el cual debe encontrarse y tratarse.

Objetivos (dianas) terapéuticos:

- Secreción y síntesis de hormona tiroidea.
- Bloquear el efecto periférico de hormonas tiroideas.
- Reversión de síntomas.
- Tratamiento de evento precipitante.

El primer medicamento que se administra es el tipo de antagonista β . El propranolol es el fármaco preferido por naturaleza no selectiva. Disminuye la conversión periférica de T4/T3; se recomienda precaución ya que puede haber shock multifactorial durante su aplicación.

La taquicardia puede ser compensatoria de afeción subyacente y exagerada por el estado hiperdrenérgico. La disfunción cardiogénica se documenta entre 6-19% de los casos, la que se ha documentado en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

En paciente con función cardiaca hiperdinámica se recomienda dar tratamiento con agente de acción ultracorta altamente selectivo como el Esmolol con vida media de 9 minutos. De no haber esta opción, se pueden utilizar alternativas de bloqueo con otros Betabloqueadores, como Metoprolol y Atenolol. (Henry

B. Burch, 2019)

Tabla 8. Posología de Betabloqueadores para tratamiento de tormenta tiroidea

| Posología de Betabloqueadores para tratamiento de tormenta tiroidea | | |
|--|--|--|
| Medicamento | Dosis | Consideraciones |
| Propranolol (Primera línea) | 60-80 mg cada 4 horas o 80-120 mg cada 6 horas | Bloquea conversión T4→ T3. Preferido en embarazadas y lactantes |
| Atenolol | 50-200 mg al día | Evitar en embarazo |
| Metoprolol | 25-50 mg | Una dosis recomendada |

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

Pueden también indicarse drogas antitiroideas, que inhiben la peroxidasa tiroidea (encargada de organificación de hormona tiroidea, por ende, en la secreción y síntesis de la misma).

Las principales son las Tionamidas, incluido Propiltiouracilo (PTU), el cual es el agente preferido con disminución de la conversión de T4 a T3. El Propiltiouracilo es de primera elección en tratamiento de tormenta tiroidea en el primer trimestre de embarazo.

En el caso del Metimazol, deberá considerarse que presenta alto riesgo de embriopatía farmacológica como podrá verse en la Tabla 9.

Tabla 9. Posología de tiamida para el tratamiento de tormenta tiroidea

| Posología de tiamida para el tratamiento de tormenta tiroidea | | |
|--|--|--|
| Medicamento | Dosis | Consideraciones |
| Propiltiouracilo (PTU) | Carga 500-1000mg, luego 250mg cada 4 horas | Bloquea la conversión de T4→T3. Elección en primer trimestre |
| Metimazol (MMI) | 20-25mg cada 6 horas o 60-80mg por día | Disminuye la nueva hormona tiroidea. Embriopatía: Aplasia cutis, atresia de coanas, comunicación interventricular, anomalía conducto onfalomesentérico. |

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

Los pacientes con tormenta tiroidea pueden presentar alteración a nivel vasomotor, así como riesgo de desarrollar una insuficiencia adrenal relativa o presentar una insuficiencia adrenal autoinmune concomitante. Por ende, se inicia tratamiento con hidrocortisona para evitar la complicación de una crisis adrenal, además de la inhibición de la conversión periférica de T4 a T3. (Tabla 10). (Inman, 2023)

Tabla 10. Dosificación de uso de esteroides en tormenta tiroidea

| Dosificación de uso de esteroides en tormenta tiroidea | | |
|--|--|---|
| Medicamento | Dosis | Consideraciones |
| Hydrocortisona | Carga de 300 mgs. Luego 100 mgs. Cada 8 horas | <ul style="list-style-type: none"> Mejora la estabilidad vasomotora. Bloquea la conversión T4→T3. Evita la insuficiencia adrenal relativa. |

Adaptado de (Wierwsinga, W. G Poppe K. Effaimidis G.,2023)

El uso de yodo inorgánico y el lugol se ha empleado en conjunto con drogas antitiroideas en el tratamiento de tormenta tiroidea, buscando el bloqueo de conversión periférica de T4 a T3, utilizando el efecto Wolff-Chaikoff para reducir la organificación y la secreción de hormona tiroidea. (Tabla 11). (Henry B. Burch, 2019)

1a

Tabla 11. Dosificación de yodo inorgánico en tormenta tiroidea

A

| Dosificación de yodo inorgánico en tormenta tiroidea | | |
|--|---|--|
| Descripción 1 | Descripción 2 | Descripción 3 |
| Yoduro de potasio | 5 gotas por vía oral cada 6 horas | Debe esperar 1 hora después de administración de tiamida |
| Solución de lugol | 4-8 gotas vía oral cada 6-8 horas | Debe esperar 1 hora después de administración de tiamida |
| Iopodato de sodio | 1-3 gotas vía oral al día | Debe esperar 1 hora después de administración de tiamida |
| Ácido iopanoico | 1 gota vía oral cada 24 horas luego 500 | Debe esperar 1 hora después de administración de tiamida |

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

En aquellos pacientes que no pueden utilizar cualquiera de los 3 grupos anteriores, el carbonato de litio puede disminuir la liberación de hormona tiroidea almacenada. Si este se administra se deben controlar los niveles séricos para evitar toxicidad. (Tabla 12). (Henry B. Burch, 2019)

Tabla 12. Dosificación de litio carbonato

| Dosificación de litio carbonato | | |
|---------------------------------|---------------------|---|
| Medicamento | Dosis | Consideraciones |
| Litio carbonato | 300 mg cada 8 horas | <ul style="list-style-type: none">• Detiene la liberación de hormonas preformadas• Inhibir la síntesis de nuevas hormonas. |

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

En caso de enfermedad refractaria (no mejora en 24-48 horas) se encuentran otras alternativas de tratamiento como lo son la plasmaféresis (encefalopatía y falla hepática). En caso de daño cardiovascular irreversible se aplica como última alternativa el soporte cardiovascular con membrana extracorpórea.

El último fármaco que puede asociarse al tratamiento de tormenta tiroidea es la colestiramina u otras resinas de unión a hormona tiroidea, las cuales evitan la circulación enterohepática de la misma. (Tabla 13).

(Henry B. Burch, 2019)



Tabla 13. Dosificación de colestiramina

1a

| Dosificación de colestiramina | | |
|-------------------------------|------------------------|--|
| Medicamento | Dosis | Consideraciones |
| Colestiramina | 1 - 4 mg cada 12 horas | <ul style="list-style-type: none">• Inhibe circulación enterohepática.• Promover la excreción de la hormona tiroidea. |

A

Adaptado de (Wilmar Weirsinga, 2023)

5. Anexo

Criterios de Burch y Wartofsky para tormenta tiroidea

| Criterios Diagnósticos | Puntaje | Criterios Diagnósticos | Puntaje |
|------------------------------------|---------|---|---------|
| Disfunción termorreguladora | | Efectos en el sistema nervioso central | |
| Temperatura | 5 | Ausente | 0 |
| 99-99.9 (37.2-37.7) | 10 | Leve (agitado) | 10 |
| 100-100.9 (37.8-38.2) | 15 | Moderado (delirium, psicosis, letargia extrema) | 20 |
| 101-101.9 (38.3-38.8) | 20 | Severo (convulsiones, coma) | 30 |
| 102-102.9 (38.9-39.4) | 25 | | |
| 103-103.9 (39.4-39.9) | 30 | | |
| ≥104.0 (>40.0) | 5 | | |

| Criterios Diagnósticos | Puntaje | Criterios Diagnósticos | Puntaje |
|--|---------|----------------------------------|---------|
| Disfunción Gastrointestinal y hepática | | Disfunción cardiovascular | |
| Ausente | 0 | Taquicardia 90-109 | 5 |
| Moderado (diarrea, náusea, o vómito, dolor abdominal). | 10 | 110-119 | 10 |
| Severa (ictericia inexplicable) | 20 | 120-129 | 15 |
| | | 130 - 139 | 20 |
| | | ≥140 | 25 |
| | | Fibrilación auricular | 30 |

| Criterios Diagnósticos | Puntaje |
|---------------------------------|---------|
| Falla cardíaca | |
| Ausente | 0 |
| Leve (edema miembro inferior) | 5 |
| Moderado (estertores bibasales) | 10 |
| Severa (edema pulmonar) | 15 |
| Precipitante | |
| Negativo | 0 |
| Positivo | 10 |

Puntaje ≥ 45 es sugestivo de tormenta tiroidea

Puntaje 24-44 son sugestivas de tormenta tiroidea inminente

Puntaje < 25 Poco probable de ser consistente con tormenta tiroidea

Fuente: "Tirotoxicosis potencialmente mortal, tormenta tiroidea"
Modificado por grupo de desarrollo (HB Burch, 1992)



6. Glosario

| | |
|--------------------------|--|
| Atenolol | Fármaco del grupo de los beta bloqueantes, usado principalmente en enfermedades cardiovasculares |
| Beta bloqueadores | Se trata de fármacos que bloquean los receptores beta adrenérgicos, evitando la unión de la catecolamina y su estimulación. El efecto más notorio es la reducción de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, así como de la contractilidad cardíaca (fuerza del corazón). |
| Colestiramina | Se trata de una resina de intercambio aniónico, utilizada para tratar la hipercolesterolemia. |
| Glándula tiroides | Se trata de la glándula localizada debajo de la laringe que produce la hormona tiroidea y calcitonina, ayudando a regular el crecimiento y el metabolismo. Se le conoce también como tiroides. |

| | |
|-------------------------|---|
| Hidrocortisona | Término farmacéutico para el cortisol utilizado en la administración oral, la inyección intravenosa o la aplicación tópica. |
| Hipotálamo | Se trata del área del cerebro que controla la temperatura del cuerpo, el hambre y la sed. |
| Ipodato de sodio | Posee un intenso efecto bloqueante de la desiodasa que convierte la tiroxina en triyodotironina. Puede utilizarse en el tratamiento de la crisis tirotóxica. |
| Litio carbonato | El litio, mejor conocido como carbonato de litio, es el fármaco indicado en el tratamiento de las fases agudas y en la prevención de recaídas de la mayoría de los cuadros clínicos del trastorno afectivo bipolar, así como en otros trastornos afectivos. |
| Lugol | Solución de yodo molecular (I_2) y yoduro potásico (KI) en agua destilada, indicado en las deficiencias de yodo. |



- Metimazol** Inhibe la acción de la enzima tiroperoxidasa para unir el yodo a la tiroglobulina, un elemento necesario en la síntesis de tiroxina.
- Metoprolol** El medicamento es un beta bloqueador, específicamente un antagonista selectivo del receptor adrenérgico β_1 , indicado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- Pituitaria** Es una glándula pequeña del tamaño de un guisante ubicada al centro del cerebro. Es parte del sistema endocrino, regula las hormonas del cuerpo, por lo que se le conoce como “la glándula maestra” debido a que libera hormonas que influyen en diversas funciones corporales.
- Plasmaféresis** Se trata de un procedimiento extracorpóreo en el cual, a partir de la sangre extraída del paciente, se procede a separarla en sus componentes, como el plasma y los elementos celulares.

| | |
|--------------------------|--|
| Propanolol | Fármaco beta bloqueador indicado principalmente en el tratamiento de la hipertensión. Fue el primer beta bloqueador efectivo producido para uso médico. |
| Propiltiouracilo | También conocido como 6- <i>n</i> -propiltiouracilo derivado del tiouracilo, se utiliza para el tratamiento del hipertiroidismo (Graves-Basedow) disminuyendo las hormonas tiroideas que produce la glándula tiroides. |
| Yodo | Se trata de un mineral presente en algunos alimentos. El yodo es indispensable para producir hormonas tiroideas. |
| Yodo radiactivo | Es la forma radiactiva del yodo, que se usa con frecuencia para el diagnóstico por imágenes o en el tratamiento de ciertas afecciones tiroideas, así como en el cáncer de tiroides. |
| Yoduro de potasio | El yoduro de potasio (KI) es un tipo de yodo no radioactivo, puede indicarse para evitar que la tiroides absorba un tipo de yodo radioactivo (I-131). |



7. Referencias bibliográficas

- Bahn, R. Burch, H. Cooper, D. Garber, J. et all. (2011), Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis management guidelines of the American thyroid association and american association of clinical endocrinologists. ATA/ AACE Guidelines.
- Blick, C. (2023, July 4). Thyrotoxicosis. StatPearls – NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482216/>.
- Corrales, J. Sánchez, A. Morries M. et al. (2010). Tratamiento médico del hipertiroidismo. Rev. ORL. 11 (3); 273-281. Doi: <https://doi.org/10.14201/orl.20957>.
- Davies, T. Andersen, S. Latif, R. Nagayama, Y. Barbesino G. et all. (2020). Graves' disease. Nature reviews.
- Ingelfinger, J. (2019). Drug effects on the thyroid. N Eng J. 381 (8). Doi: 10.1056/NEJMra1901214
- Inman, B. L., & Long, B. (2023). Thyrotoxicosis. Emergency Medicine Clinics of North America, 41(4), 759–774. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733862723000548?via%3Dihub>.
- Kahaly, G. Bartalena, L. Hegedus, L. (2018). Guideline for the management of Graves,

hyperthyroidism. Eur Thyroid j; 7: 167-186. Doi: 10.1159/000490384.

Lee, Sun. Pearce, E. (2023). Hyperthyroidism. JAMA. 330 (15), 1472-1483. <https://jamanetwork.com/>

McDermott, M. (2013). Endocrine secrets. 39. 304-310.

Ross, D. Burch H. Cooper, C. Maia, A. (2016). American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Vol 26 (10). Doi: 10.1089/thy.2016.0229

Shahid, M. A. (2023, June 5). Physiology, thyroid hormone. StatPearls – NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>

Wierwsinga, W. G Poppe K. Effaimidis G. (2023). Review Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. <http://thelancet.com/diabetes-endocrinology>.



7a. Avenida 22-72 Zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224



ISBN: 978-9929-795-68-6



9 789929 795686