



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Medicina**  
**División de Estudios de Posgrado e Investigación**



**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**Protocolo de tesis que se presenta para obtener el título de Endocrinología**  
**Pediátrica**

**“Factores cardiometabólicos pre y post tratamiento en la población  
pediátrica con disfunción tiroidea que acude a la consulta externa de  
endocrinología en el Hospital de Pediatría de CMN XXI”**

**Tesista:**

Dra. Perla Sac-nithé Oviedo Aparicio  
Médico Residente de Endocrinología Pediátrica  
correo: [sac.oviedo@hotmail.com](mailto:sac.oviedo@hotmail.com)  
tel:56433292

**Investigador responsable:**

Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández  
Servicio Endocrinología Pediátrica  
correo: [riha0306@yahoo.com.mx](mailto:riha0306@yahoo.com.mx)  
TEL 56276900 ext 22292

México. Distrito Federal. Febrero del 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PAGINA</b>
Portada	1
Índice temático	2
Resumen	3
I.    Antecedentes	4
II.   Justificación	9
I.    Planteamiento del problema	10
II.   Objetivos	11
III.  Hipótesis	12
IV.  Material y métodos	13
V.   Aspectos éticos	20
VI.  Resultados	21
VII. Discusión	28
VIII. Conclusiones	32
Bibliografía	33
Anexos	36

## RESUMEN

### Factores cardiometabólicos pre y post tratamiento en la población pediátrica con disfunción tiroidea que acude a la consulta externa de endocrinología en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI

**Introducción:** Se ha descrito que la disfunción tiroidea (DT) se asocia con un incremento en los factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) por diferentes mecanismos como la resistencia a la insulina y el incremento del estrés oxidativo. No existen reportes acerca de los FRCM en población pediátrica con DT y su comportamiento en respuesta al tratamiento.

**Objetivo:** Determinar los FRCM en población pediátrica con DT antes y después del tratamiento y la modificación de estos FRCM al obtener el estado eutiroideo.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico, prospectivo, observacional y comparativo, en los pacientes con DT de 6 a 16 años de edad que acuden a la consulta externa de endocrinología del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI. Se excluyeron a los pacientes con DT subclínica o comorbilidades agregadas. Se obtuvo el IMC, circunferencia de cintura y presión arterial, así como determinaciones de TSH T4L (Tiroxina 4 libre), C-HDL (colesterol de alta densidad), C-LDL (Colesterol de baja densidad), TG (Triglicéridos), CT (Colesterol total), glucosa e insulina para determinar HOMA, se realizaron en condición basal y una vez logrado el eutiroidismo.

**Análisis estadístico:** Para la descripción de la población: los valores se expresaron en medianas, mínimos, máximos y frecuencias simples para los FRCM. En la estadística analítica, se incluyó: Prueba de Wilcoxon para determinar la diferencia pre y post tratamiento con hipoT. Para el caso de los hiperT, por la limitación del tamaño de muestra se realizaron solo frecuencias simples, no se pudo realizar estadística analítica.

**Resultados:** Se incluyeron 77 pacientes que cumplieron con los criterios del estudio. El 67.5% fueron mujeres y 32.5% hombres, media de edad:  $11.75 \pm 2.9$  años, el 63.6% con >estadio de Tanner II, 63 casos (81.8%) correspondieron a HipoT (♀:♂ 3:1) y 14 casos (18.2%) con HiperT (♀:♂ 13:1). Para el grupo con HipoT el 85.7% de los casos presentó 1-4 FRCM y solo el 3.2 % completo síndrome metabólico (SM). Para el caso de HipoT: Las medianas pre tratamiento de: C-LDL 97(44.2-232) mg/dl, glucosa 87.9 (60-152.2) mg/dl, CT 178.3 (92.1-322) mg/dl, C-HDL 48.1 (22.8-80) mg/dl, C-LDL 97 (44.2-232) mg/dl, TG 114 (50-483) mg/dl, Insulina 15.2 (2.13-41)  $\mu$ UI/ml y HOMA 3.3 (0.5-8.6) con una reducción significativa post tratamiento ( $p < 0.05$ ). Para los casos de hipoT se encontró una reducción significativa al obtener el estado eutiroideo de: C-LDL >Pc 90 de 33.3% a 4.8%, glucosa en ayuno anormal 7.9% a 6.3%, e índice HOMA alterado de 49.2% a 19%. Con respecto a los cambios de sobrepeso u obesidad se reportó una frecuencia de 46% a 44.4% e hipertensión arterial de 4.8% a 1.6% pre y post tratamiento respectivamente. Para el grupo de hiperT se realizó frecuencias simples. Los hiperT no presentaron alteración en el perfil de lípidos y glucosa, el 42.8% presentó 1-3 FRCM, sin completar el SM, sobrepeso y obesidad se presentó en el 50% a 43%. Índice HOMA alterado disminuyó de 28.6% a 14.3% de los casos (2.7 a 2.1).

**Conclusiones:** La DT más frecuente fue el hipoT. Dentro de los FRCM para ambos grupos más frecuentes fueron obesidad y resistencia a la insulina con una reducción más > 50% al obtener el estado eutiroideo a excepción de la obesidad. En los casos con hiperT, debido a la limitación de la muestra, no se pudo evaluar los cambios pre y post tratamiento, aunque no podemos descartar que probablemente se requiera más tiempo de evolución en estado eutiroideo para valorar los cambios post tratamiento. En población mexicana el escrutinio de los FRCM no debe de limitarse en los pacientes con sobrepeso y obesidad, sino también a los que tienen peso normal con DT, para iniciar un manejo oportuno desde esta etapa pediátrica y por consiguiente disminución en la frecuencia de comorbilidades asociadas.

Palabras clave: disfunción tiroidea, obesidad y sobrepeso, factores de riesgo cardiometabólico.

## **Factores cardiometabólicos pre y post tratamiento en la población pediátrica con disfunción tiroidea que acude a la consulta externa de endocrinología en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI**

### **I. ANTECEDENTES**

La disfunción tiroidea (DT) definida como función inadecuada de la glándula tiroides, en sus dos formas: hipertiroidismo (hiperT) e hipotiroidismo (hipoT) descontrolado. La DT tiene una prevalencia que va desde el 1 al 10% en población adulta y en algunos grupos etarios llega a ser mayor, en particular en mujeres mayores de 50 años<sup>1</sup>, mientras que en población pediátrica en la actualidad no se ha reportado un porcentaje de DT y el impacto potencial que representa en la salud pública la identificación de factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) en esta población.

En población general, la prevalencia de hipoT es del 4.6%, mayor a la comparada con el hiperT (2.2%)<sup>2</sup>. El hipoT primario autoinmune representa el 99% de los casos, con una incidencia en adultos de 3.5 casos por cada 1000 personas, con una frecuencia mayor en mujeres que en hombres 4:1 respectivamente.<sup>3</sup> La enfermedad de Graves-Basedow también llamada bocio tóxico difuso, representa el 95% de los casos de hiperT.<sup>4</sup> En México en el estado de Sonora en el 2002, se reportó una incidencia de hiperT de 1 por cada 5,166 egresos, con predominio del sexo femenino en el 77% e incremento en su frecuencia después de los 10 años de edad.<sup>5</sup>

Desde hace varias décadas la DT se ha asociado a un incremento en el riesgo cardiovascular. En 1918 por primera vez se reportó que en los casos con hipoT un incremento del tamaño de la silueta cardíaca y derrame pericárdico presente en al menos el 30% de los hipotiroideos de larga evolución. Otro estudio reportó edema y fibrosis intersticial del miocardio en estos pacientes.<sup>6</sup> Y en un estudio de casos y controles se sugirió una asociación entre hipoT y enfermedad arterial periférica.<sup>7</sup>

La asociación entre hipoT primario y enfermedad coronaria, se identificó a través de una encuesta realizada en Maryland, que mostró una asociación entre la elevación de colesterol baja densidad (C-LDL) y un nivel de hormona estimulante de tiroides (TSH) TSH >10mUI/L.<sup>6</sup> Estos resultados fueron apoyados por otro estudio transversal realizado en Rotterdam, que incluyó a 280 pacientes de 65 años o más con hipoT primario, que reportó una prevalencia mayor de aterosclerosis aortica e infarto al miocardio (55%) en comparación con los controles eutiroideos.<sup>1</sup> En el estudio prospectivo de HUNT a 12 años de seguimiento, reportó que el 3.6% de los participantes hipotiroideos fueron

hospitalizados por primera vez por infarto agudo al miocardio y el 2.1% habían muerto por enfermedad coronaria, asociado los niveles altos de TSH, con un mayor riesgo de muerte coronaria en mujeres que en hombres (OR: 1.54).<sup>8</sup>

Los mecanismos a través de los cuales las hormonas tiroideas (HT) modifican los FRCM en relación con el metabolismo de lípidos son múltiples, desde la inhibición de la 3 hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima que limita la tasa de síntesis endógena de colesterol, hasta el aumento en la síntesis de receptores LDL a nivel hepático con un incremento en la depuración de C-LDL, sin olvidar su papel en el transporte reverso del colesterol, a través de la estimulación de la actividad de la lipasa hepática, enzima necesaria para la hidrólisis de triglicéridos (TG), transportados tanto en la lipoproteína de densidad intermedia (C-IDL) como en el colesterol alta densidad (C-HDL), además de activar la proteína de transferencia de esteres de colesterol (CETP), efectos que sumados disminuyen los niveles de TG y C-HDL.

Se conoce que los FRCM asociados a hipotT primario no tratado, condicionan una reducción en la actividad fibrinolítica con niveles de dímero-D bajos, aumento de  $\alpha$ 2-antiplasmina y la reducción en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI -1), lo que promueve un estado procoagulante e incremento en el riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM). La reducción en los niveles de las HT, también ejerce en forma indirecta la elevación del nivel de lipoproteína-a (Lp-a) y de PAI-1, factores que condicionan un efecto trombogénico a través de la interferencia de la actividad fibrinolítica intrínseca, así como la activación de monocitos que en conjunto favorecen un estado proinflamatorio en el músculo liso vascular.<sup>9,10</sup> El hipotT descontrolado se ha asociado a un riesgo de hipertensión diastólica presente en el 20% de los pacientes, dislipidemia mixta en el 64% e hipercolesterolemia en el 8%.<sup>9,2</sup> En estudios transversales y prospectivos, se ha reportado predominio de los niveles de C-LDL pequeños y densos, los cuales se depositan en el espacio subendotelial de los vasos sanguíneos, pasos que son iniciales para la formación de placas de ateromas y al desarrollo de enfermedades coronarias, mecanismos que incrementan el riesgo cardiometabólico.<sup>11</sup>

En población pediátrica existen pocos estudios de DT y alteraciones cardiometabólicas, en el 2005 Paoli-Valeria, reportó en niños con hipotiroidismo bajos niveles de C-HDL y Narder en 2007 estudió a una población de 2 a 18 años de edad con hipotiroidismo, reportó que estos pacientes se asociaban a altos de triglicéridos y resistencia a la insulina.<sup>12</sup>

En población adulta existen más estudios de DT y alteraciones cardiometabólicas. En el 2001 en población adulta se reportó en los casos con hipoT descontrolado (31 casos) una reducción significativa de los niveles de C-LDL, colesterol total (CT), TG, colesterol de alta densidad (C-HDL) al obtener el estado eutorideo (Tabla A).<sup>11</sup>

Tabla A: Perfil tiroideo y de lípidos pre y post tratamiento durante 15.7 semanas (intervalo 6-40 semanas) en 31 pacientes adultos con hipotiroidismo.

<b>Parámetros</b>	<b>Niveles pre tratamiento de hipotiroidismo descontrolado min-máx (mediana) n= (31)</b>	<b>Niveles post tratamiento en hipotiroidismo controlado (15 meses post tratamiento) min-máx (mediana) n=(31)</b>
<i>TSH mU/L*</i>	7-54 ( 11.8)	0.2-4.1 (2.1)
<i>T4L ng/dl</i>	0.42-1.03 (0.7)	0.7-1.42 (1.2)
<i>CT mg/dl*</i>	177.8-270 (226)	139-325 ( 208)
<i>TG mg/dl*</i>	68.2-153 (118)	53.3-373.6 (108.5)
<i>C-LDL mg/dl *</i>	120-191.8 (147.7)	77.3-270 (112.9)
<i>C-HDL mg/dl*</i>	40.6-52.2 (46.7)	31.3-66.9 (38.6 )

Prueba de Wilcoxon. \*p<0.05. Abbas, et al. Endocr J. 2008; 55(12):381-389.

En pacientes de 65 años se ha reportado una mayor prevalencia de aterosclerosis aortica e infarto al miocardio hasta en el 55% en comparación con controles eutiroideos, con una disminución hasta del 38% al obtener el estado eutiroideo. Con una mejoría en la contractibilidad cardiaca, la función diastólica, reducción en la poscarga, que en conjunto mejoran la eficiencia y el consumo de oxígeno del miocardio con la regresión de los síntomas del “angor pectoris”.<sup>13</sup>

En resumen el hipotiroidismo primario se asocia con un incremento en los FRCM, a través de la inhibición del metabolismo de los radicales libres (RL), incremento en la oxidación del C-LDL, incremento el nivel de CT y en particular de las subfracciones que promueven la aterogénesis como el C-LDL pequeñas y densas, colesterol de muy baja densidad (C-VLDL), Lp-a y a la disminución de la resistencia vascular sistémica por inhibición de L-arginina-óxido nítrico e incremento en la dimetil arginina asimétrica (ADMA), que es un análogo de L-arginina que causa una disminución de los niveles de óxido nítrico (NO),

mecanismos que en conjunto contribuyen a la disfunción endotelial e incremento en los FRCM en forma global.

En el hiperT, existen evidencias científicas que sugieren que el estado hipermetabólico favorece un incremento en la producción de RL, disminución de la resistencia vascular sistémica hasta en un 50 a 70% por la liberación de sustancias vasoactivas (NO y bloqueo de beta adrenérgicos), incremento en la presión sistólica en el 30% de los casos, del gasto cardiaco a un 200 a 300%, de la fracción de eyección ventricular izquierda, volumen sanguíneo, contractibilidad y frecuencia cardiaca miocárdica, que como consecuencia favorecen un incremento del gasto energético global, tasa metabólica basal y consumo de oxígeno.<sup>9,10</sup> Existe mayor riesgo de fibrilación auricular (FA) con una prevalencia entre el 2 – 20%, en comparación con la población eutiroidea que es del 2 – 3%.<sup>14,15</sup>

Se ha reportado una prevalencia del 22% de hipoalfalipoproteinemia en los casos con hipertiroidismo descontrolado, debido al incremento de la actividad de la lipasa hepática (LH) y de la proteína de transferencia de esteres de colesterol (CETP), mecanismos que incrementan el catabolismo del C-HDL con una mayor degradación de la misma,<sup>2,16</sup> también existe un incremento de los receptores de C-LDL, con una movilización y reducción en los niveles de colesterol total, C-LDL, de apolipoproteína A-I y A-II, disminución de C-HDL, sin afección en los niveles de TG y C-VLDL.<sup>14</sup>

Estos cambios en las concentraciones de apolipoproteínas, de C-LDL, movilización de los ácidos grasos, peroxidación lipídica, RL y cetogénesis, tienen propiedades aterogénicas y trombogénicas, mecanismos que promueven un mayor riesgo de aterosclerosis y daño cardiovascular.<sup>14,15</sup>

En un estudio en el noroeste de China en el 2009 se estudiaron a 260 pacientes de 20 a 80 años, hipotiroideos, hipertiroideos y eutiroideos, seleccionados al azar, se reportó niveles de TG y CT eran más bajos en pacientes hipertiroideos comparados con sujetos eutiroideos, mientras que en pacientes hipotiroideos se encontró TG más altos e índice de masa corporal (IMC) que en sujetos eutiroideos. (Tabla B).<sup>16</sup>



Tabla B: Valores de lípidos y perfil tiroideo pre y post tratamiento (intervalo de 8-12 meses) en 54 pacientes adultos con hipertiroidismo

<b>Parámetros</b>	<b>Niveles pre tratamiento de hipertiroidismo descontrolado min-máx (mediana) (n=54)</b>	<b>Niveles post tratamiento en hipertiroidismo controlado Min- max (mediana) (n=54)</b>
<i>TSH mU/L *</i>	0.01-0.17 (0.01)	1.4-4.3 (2.6)
<i>T4L ng/dl</i>	2- 11 (4.5)	0.34 - 1.42 (1.2)
<i>CT mg/dl *</i>	130.1- 197.1 (163)	102-175.4 (139)
<i>TG mg/dl *</i>	51- 251 (155)	62-231 (119)
<i>C-LDL mg/dl *</i>	71.6 – 128.4 (100)	88.9 – 151.3 (120)
<i>C-HDL mg/dl</i>	39.13- 64.35 (49.2)	40.5 – 66.5 (51.8)

Prueba de Wilcoxon, \*p:<0.05. Chan Hee ,et al. Korean J Intern Med. 2003; 42 (18):146-153.

La asociación de DT con Diabetes Mellitus tipo 2 y síndrome metabólico (SM) incrementa el riesgo cardiometabólico; sin embargo la asociación entre la función tiroidea, resistencia a la insulina (RI) y función de las células  $\beta$  hasta la fecha aún no está del todo clara.<sup>16</sup>

Algunos estudios experimentales sugieren que las HT también alteran la sensibilidad a la insulina, al influir en la expresión y/o activación del receptor  $\beta$  adrenérgico y del receptor gama proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y a otros mecanismos menos conocidos como aumento en el flujo sanguíneo portal en la producción hepática de glucosa (mayor glucogenólisis, gluconeogénesis, expresión del transportador de glucosa 1,2,3 y 4), así como a una menor sensibilidad a la insulina a nivel hepática y periférica, fenómenos que son asociados a la RI en los hipertiroideos.<sup>12,17</sup> y para los casos de hipotiroidismo se ha reportado una disminución en la transcripción de insulina en las células  $\beta$  del páncreas.<sup>17</sup>. La expresión final en el metabolismo de la glucosa dependerá de la carga genética inherente del sujeto aunada a otros factores como la obesidad y sedentarismo que incrementan la RI.<sup>12</sup>

## II. JUSTIFICACION

Las alteraciones metabólicas causadas por la DT afecta el metabolismo de lípidos, insulina y glucosa, tanto en pacientes hipotiroideos como hipertiroideos, lo que predispone a un incremento en la prevalencia de alteraciones cardiovasculares.

Debido a que en la población adulta mexicana las enfermedades cardiovasculares ocupan la primera causa de muerte en México, la diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en el principal problema de salud en nuestro país, seguida de la obesidad, hipertensión arterial y dislipidemias secundarias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) con hipoalfalipoproteínia, se han realizado programas de prevención dirigidos a disminuir su prevalencia.<sup>18</sup> Como ya se mencionó la población mexicana tiene múltiples FRCM y debido a que las vías metabólicas son las mismas para la población adulta y pediátrica con DT, es posible que tanto la dislipidemia como las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos estén presentes. La dislipidemia aterogénica es el principal componente en la asociación de hipotiroidismo y riesgo cardiovascular, es bien conocido que el hipotiroidismo reduce la depuración del C-LDL y por consiguiente favorece el incremento de los niveles de esta lipoproteína, principalmente de las subfracciones pequeñas y densas, llamadas "lipoproteínas aterogénicas", factor que constituye un importante predictor para la progresión de enfermedades cardiovasculares.<sup>11,19</sup> Por tal motivo el presente trabajo, estudió los cambios en el nivel de C-LDL en la población pediátrica con DT así como la presencia de otros FRCM con sus modificaciones pre (descontrol tiroideo) y post tratamiento (estado eutiroideo).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el estado hipotiroideo, se ha reportado que la enfermedad coronaria es frecuente por la coexistencia de dislipidemia mixta presente en el 64%, hipercolesterolemia en el 8%, hipertensión diastólica en el 20% y SM en el 40% de los casos. Para el estado hipertiroideo la dislipidemia se ha reportado hasta en un 22%, hipoalfalipoproteinemia en el 22%, hipertensión arterial en el 30% y SM en el 24% de los casos. Por consiguiente la coexistencia de hipertensión, dislipidemia, SM y RI en pacientes con cualquier tipo de DT aceleran el proceso de aterosclerosis y daño cardiovascular a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos ya descritos en el presente trabajo. Debido a que las hormonas tiroideas afectan la síntesis y degeneración de lípidos (lipogénesis y lipolisis) y principalmente en los niveles de C-LDL-principal lipoproteína aterogénica, se ha descrito en población adulta con hipotiroidismo una diferencia de medias pre y post tratamiento de C-LDL de 35mg/dl y en hipertiroideos de 20mg/dl.<sup>19</sup>

Hasta el momento no existen estudios en población pediátrica con DT sobre la frecuencia de las modificaciones del C-LDL “lipoproteína aterogénica” y de otros FRCM al obtener el estado eutiroideo.

Por lo que en el presente estudio se preguntó:

1. ¿Cuál es la frecuencia de los FRCM pre tratamiento en la población pediátrica con DT?
2. ¿Cuál es la diferencia en los niveles séricos de los FRCM (C-LDL, CT, C-HDL, TG, glucosa, insulina, HOMA) pre y post tratamiento en la población pediátrica con DT?

## **IV. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

1. Determinar los FRCM en población pediátrica con DT antes y después del tratamiento.

### **Objetivos específicos**

- 1.1 Describir la frecuencia de los FRCM pre tratamiento en la población pediátrica con DT.
- 1.2 Describir la modificación de los FRCM (C-LDL, CT, C-HDL, TG, glucosa, insulina, HOMA) pre y post tratamiento en la población pediátrica con DT.

## V. HIPOTESIS

### **General:**

Los FRCM (CT, C-LDL, TG, HOMA, Insulina) se encuentran elevados en la población pediátrica con DT antes del tratamiento y disminuyen  $\geq 14\%$  post tratamiento

### **Hipótesis específicas:**

- 1.1 La alteración del C-LDL pre tratamiento es el FRCM más frecuente encontrado en la población pediátrica con DT.
- 1.2 La modificación de los FRCM (CT, C-LDL, TG, HOMA, Insulina) pre y post tratamiento, será  $\geq$  al 14% en población pediátrica con DT.

## VI. MATERIAL Y METODOS

Población de estudio: Todos los pacientes de 6 a 16 años de edad con DT (hipotiroidismo e hipertiroidismo) que acudieron a la consulta externa del servicio de endocrinología pediátrica de la región suroeste y área metropolitana, durante el periodo de Diciembre 2013 a Junio 2014.

Lugar donde se realizó el estudio: UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el servicio de endocrinología.

Tipo de estudio: Estudio prospectivo, longitudinal y analítico.

### **Criterios de selección:**

#### *a. Criterios de inclusión:*

- Edad de 6 a 16 años
- Consentimiento y asentimiento informado.
- Pacientes con hipoT e hiperT de cualquier etiología que se encuentren en descontrol tiroideo (con o sin tratamiento).

#### *b. Criterios de exclusión:*

- Pacientes con comorbilidad agregadas (hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico, dislipidemias de causa genética, cualquier patología agregada que reciban esteroides y con diabetes mellitus tipo 1 ó 2).

#### *c. Criterios de eliminación:*

- Pacientes con laboratorios incompletos.
- Durante el seguimiento desarrollen alguna enfermedad agregada que no se asocie a la DT.

**Cálculo de tamaño de la muestra:** debido a que el C.LDL es la principal lipoproteína aterogénica asociada a DT, se realizó un cálculo de tamaño de muestra considerando la diferencia de medias de los niveles de C-LDL pre y post tratamiento en los casos de hipoT e hiperT, con un  $\alpha$  de 0.05 y una  $\beta$  0.80 con un nivel de confianza de 95% y una potencia del 80%.

Se utilizó la fórmula:

$$n = 2 \left[ \frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Donde:

$Z_{\alpha}$  = valor de z relacionado con  $\alpha=0.05$  ( $Z_{\alpha}=1.96$ )

$Z_{\beta}$  =valor de z relacionado con un  $\beta =0.20$  (potencia del 80%)

DE = desviación estándar

$\mu_1$  = media de grupo A

$\mu_2$  = media de grupo B

**Para los casos de hipotiroidismo se utilizaron, los siguientes valores (datos obtenidos en población adulta).<sup>19</sup>**

$\delta_1$  = desviación estándar pre tratamiento= 45.32

$\delta_2$ = desviación estándar post tratamiento= 33.01

$\mu_1$ = media pre tratamiento= 147.7

$\mu_2$ = media post tratamiento= 112.9

$Z_{\alpha}$ = 1.96

$Z_{\beta}$ = 0.84

**Tamaño de la muestra:** 42 pacientes con hipotiroidismo

**Para los casos de hipertiroidismo (datos obtenidos en población adulta) <sup>19</sup>:**

$\delta_1$ = desviación estándar pre tratamiento= 28.4

$\delta_2$ = desviación estándar post tratamiento= 31.2

$\mu_1$ = media pre tratamiento= 100

$\mu_2$ = media post tratamiento= 120

$Z_\alpha$ = 1.96

$Z_\beta$ = 0.84

**Tamaño de la muestra:** 70 pacientes con hipertiroidismo

**Tipo de muestreo:** No probabilístico consecutivo a conveniencia de los pacientes que se presenten en la consulta de endocrinología pediátrica que cumplan con los criterios de inclusión.

### Definición operacional de las variables

#### Variables dependientes, independientes y confusoras:

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición</b>	<b>Medición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Tipo de variable</b>
<i>Disfunción tiroidea</i>	La función inadecuada de la glándula tiroides.	Función descontrolada e inadecuada de la glándula tiroides en sus dos formas: hipertiroidismo e hipotiroidismo	Presente Ausente.	Cualitativa,	Independiente.
<i>HipoT</i>	Disminución de los niveles de hormonas tiroideas.	Niveles de TSH > 5 mUI/L, con niveles de T4L por debajo de los valores normales para la edad	Presente Ausente.	Cualitativa.	Independiente.
<i>HiperT</i>	Incremento de los niveles de hormonas tiroideas.	Niveles de TSH < 0.01 mUI/L T4L: por arriba de los valores normales para la edad	Presente ó Ausente	Cualitativa.	Independiente.
<i>C- LDL</i>	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y de gran tamaño que se deposita en las arterias formando placa de ateromas.	Colesterol de baja densidad en ayuno de 12 hrs < Pc 90 (percentil menor a 90) para edad= LDL normal > Pc 90 (percentil mayor a 90) para la edad= LDL elevado	mg/dl	Cuantitativa, continua.	Dependiente.
<i>Presión arterial elevada</i>	Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias,	niveles TAD > y TAS > Pc 90 para la edad y sexo= hipertensión arterial	Presente Ausente.	Cualitativa.	Dependiente.



	medible con baumanómetro de mercurio y un estetoscopio.	niveles de TAD y TAS <Pc90= normal			
<i>Glucosa venosa central</i>	Glucosa plasmática en ayuno normal.	Glucosa plasmática en ayuno después de 12 horas de ayuno < 100 mg/dl.	mg/dl	Cuantitativa, continua.	Dependiente.
<i>CT</i>	Es un lípido esteroide, que se encuentra en los tejidos corporales y plasma sanguíneo.	Colesterol plasmático en ayuno de 12 h.	mg/dl	Cuantitativa, continua.	Dependiente.
<i>Triglicéridos</i>	Compuestos químicos integrados por 3 moléculas de ácidos grasos y una de glicerol, es la principal reserva energética.	Triglicéridos plasmáticos en ayuno de 12 h.	mg/dl	Cuantitativa, continua.	Dependiente.
<i>C- HDL</i>	Son macromoléculas complejas con un centro lipídico y una capa constituida de apoproteínas (ApoA1, Apo A II, Apo CII recoge el colesterol de los tejidos para ser eliminado por la bilis.	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y de menor tamaño, en ayuno de 12hrs, Masculino <40mg/dl, Femenino<50mg/dl	mg/dl	Cuantitativa, continua.	Dependiente.
<i>Insulina</i>	Hormona polipeptídica, anabólica, secretada por la célula beta del páncreas.	Insulina sérica en ayuno de 12h. valor normal 5-20 µUI/ml	µUI/ml	Cuantitativa, continua.	Dependiente.

<i>HOMA</i>	Índice de resistencia a la insulina (IR) y porcentaje remanente de células beta.	La relación de insulina y glucosa basal  $\frac{(Glucosa\ basal)(insulina\ sérica)}{405}$ HOMA $\geq$ 3.4= en población pediátrica hispana de 6 a 12 años de edad, indica resistencia a la insulina.  HOMA $\leq$ 3.3= no hay resistencia a la insulina en población pediátrica hispana.	>3.5 con IR  <3.5 sin IR	Cualitativa	Dependiente.
<i>SM</i>	Entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente a través de la resistencia a la insulina. Criterios de IDF 2007, debe cumplir 3 a más criterios.	De 10 a 16 años de edad: Hipertrigliceridemia >150mg, C-HDL < 50mg/dl, Glucosa en ayuno > 100mg/dl, Perímetro de cintura > Pc 90, Hipertensión arterial > 130/80 mmHg.  A partir de los 16 años: se utilizan los criterios de adultos.  Para la población de 6 a 10 años con un Perímetro de cintura >Pc 90 y que tienen antecedentes familiares con obesidad, DM 2, enfermedades cardiovasculares, SM, hipertensión arterial sistémica. No se diagnostica SM, pero debe ser valorado en estos pacientes para el inicio de un tratamiento oportuno.	Presente  Ausente.	Cualitativa.	Dependiente.
<i>Estado nutricional</i>	El sobrepeso y la obesidad se consideran como un aumento excesivo en el porcentaje de grasa corporal.	Obesidad: IMC mayor a la Pc 95.  Sobrepeso: IMC mayor a la Pc 85 y hasta la Pc 95.  Peso normal : IMC Pc10-8  Peso bajo: < Pc 10	Peso bajo  Peso normal  Sobrepeso y  Obesidad.	Cualitativa  Ordinal.	Dependiente.

### Variables descriptivas:

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición</b>	<b>Medición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Tipo de Variable</b>
<i>Edad</i>	Duración de la existencia de un individuo medida en la unidad de tiempo y expresada en términos del período transcurrido desde el nacimiento.	Cantidad de años cumplidos a la fecha de aplicación del estudio.	Años	Cuantitativa, continua.	Descriptiva.
<i>Género</i>	Condición orgánica que diferencia al masculino del femenino.	Sexo del participante de la investigación.	Masculino Femenino	Cualitativa,	Descriptiva.
<i>Escala de Tanner</i>	Clasificación de las diferentes etapas del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.	Estadio del desarrollo sexual determinado con valor de 1 al 5 al momento de la exploración física.	I-V	Cualitativa, ordinal.	Descriptiva.

### Descripción general del estudio

Previo consentimiento informado y asentimiento, se evaluaron a los pacientes que acuden a la consulta externa de endocrinología de la región suroeste y área metropolitana de la UMAE -Hospital de Pediatría C.M.N Siglo XXI, durante Diciembre del 2013 a Junio del 2014, con edad entre 6 a 16 años y con diagnóstico de DT. Se realizaron las mediciones antropométricas convencionales y estudios bioquímicos para evaluar en forma integral a un paciente con alteración funcional tiroidea.

En la consulta externa a todos los pacientes se les realizó somatometría corporal con determinación de peso sobre una balanza vertical, con la que cuenta el servicio de endocrinología marca BAME, con el paciente descalzo y únicamente con ropa interior y una bata de exploración proporcionada por el servicio, se colocó al paciente a la mitad de la balanza, de pie, con los pies ligeramente separados.

La medición de talla se realizó mediante un estadiómetro de Harpenden la cual tiene una superficie de 50 cm de ancho, en el cual se colocó al paciente de pie, erguido, descalzo y de espaldas a éste en el centro de la base, los pies en paralelo y puntas levemente separadas en un ángulo de 45°, los talones, glúteos, omóplatos y cabeza en contacto con la superficie posterior, con la cabeza erguida, sin elementos en el cabello, trazando una

línea horizontal imaginaria que pasará por el conducto auditivo externo y el ángulo externo del ojo y los brazos colgando en forma natural.

La medición del perímetro de cintura con una cinta métrica flexible, el paciente de pie, sin camisa, se colocó la cinta en el punto intermedio entre las últimas costillas y la cresta iliaca alrededor de la cintura con el paciente relajado.

En cuanto a la medición de la presión arterial se realizó permaneciendo el paciente decúbito dorsal y sin prendas que cubran el brazo. El brazal debe ser suficientemente largo para cubrir el 80 al 100% la circunferencia del brazo y su anchura abarcó aproximadamente 2/3 partes (75%) de su longitud, se colocó dicho brazal uno de los dos brazos, el mango del manómetro anerode a la altura del corazón y se determinó inicialmente la palpación de la arteria radial, posteriormente se colocó el estetoscopio en la cara anterior del brazo, a nivel de la arteria y separada el manguito del manómetro y se insufló el manguito a 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica estimada (la fase I de Korotkoff para la presión arterial sistólica), se desinfló de 2 – 3 mmHg/seg, y se auscultó la desaparición del pulso, determinando la presión arterial diastólica.

El paciente permaneció sin ropa, en compañía de su padre, madre o tutor, para la evaluación del estadio puberal mediante la escala de Tanner y para la valoración del volumen testicular se utilizó el orquidómetro de Prader.

Previo ayuno de 12 h se tomaron en 2 ocasiones, muestras 5 ml de sangre de vena ante cubital para realizar el perfil de lípidos, insulina, glucosa y perfil tiroideo en el estado de disfunción tiroidea (pre tratamiento) y en el estado eutiroideo (post tratamiento) por un periodo de seguimiento aproximado de 6 meses . Los datos obtenidos fueron anotados en la hoja de recolección de datos y posteriormente se agregó al programa estadístico SSPS V20.0 para su análisis.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizó el programa estadístico SPSS V20.0 para estadística descriptiva y analítica, se obtuvo una distribución libre de la muestra:

- Para la descripción de la población: los valores se expresaron en medianas, mínimos, máximos y frecuencias simples para los FRCM.

En la estadística analítica, se incluyó:

- Prueba de Wilcoxon para determinar la diferencia pre y post tratamiento con hipoT.
- Para el caso de los hiperT, por la limitación del tamaño de muestra se realizaron solo frecuencias simples.

## **V. ASPECTOS ETICOS**

El proyecto fue aprobado por el comité de ética local número. **R-2014-3603-30**

El presente estudio requirió del consentimiento y asentimiento informado, mismo estudio se realizó bajo la tutela de la Doctora Aledia de Jesús Rivera Hernández, quien es profesional de la salud y cuenta con la capacitación necesaria para afrontar las eventualidades que surgieron durante la realización del protocolo. Estuvo encargada de ajustar el protocolo, cumplir con los procedimientos y solicitó la autorización para realizar la investigación.

Finalmente a la población de que presentó alteración los FRCM, se les otorgó una dieta baja en carbohidratos simples calculada para su edad y actividad física, recomendación de hacer actividad física aeróbica por 60 min diarios y ajuste del tratamiento tiroideo. Cada 3 meses se realizó su valoración antropométrica y bioquímica hasta obtener el estado eutiroideo, en los casos que persistieron con descontrol tiroideo, se ajustó el tratamiento farmacológico.

**Tipo de Investigación:** Riesgo mínimo.

## VI. RESULTADOS

### Descripción de la población

Se incluyeron a 77 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos, la mediana de edad fue de 11.4 (6.1-16.6) años, el 67.5% correspondió al sexo femenino. En ambos géneros el 63.6% en etapa puberal, peso normal 53.2% y 46.7% sobrepeso y obesidad, La DT más frecuente fue hipoT en 81.8% y 18.2% presentó hiperT. El estado eutorideo se obtuvo en un periodo de 4 a 6 meses de los casos con DT.

En el grupo de hipoT: 63 casos, la mediana de edad fue de 11.2 (6.1-16.6) años, el 61.9% mujeres, con relación H.M 1:3, el 65.1% en estadio de Tanner  $\geq$ II, el 53.2% presentó peso normal, sobrepeso y obesidad 46%. La mediana de circunferencia de cintura (CC) es 88 (51-105) cm, 28.6%, CC  $\geq$ Pc90.

Para el grupo de hiperT: 14 casos, la mediana de edad fue de 13 (8.2-16.5) años, predominio del género femenino en 92.9%, relación H:M 13:1, el 57.1% en estadio de Tanner  $\geq$ II, el 50% presentó peso normal, 50% sobrepeso y obesidad, el 21.4% cc Pc >90 y mediana de 80 (67-98) cm (**Tabla 1**).

**Tabla 1: Descripción de la población.**

Variable		DT n=77	HipoT n=63	HiperT n=14
<b>Edad*</b>	Años	11.4 (6.1-16.6)	11.2 (6.1-16.6)	13 (8.2-16.5)
<b>Sexo % (n)</b>	Femenino	67.5 (52)	61.9 (39)	92.9 (13)
	Masculino	32.5 (25)	38.1 (24)	7.1 (1)
<b>Tanner % (n)</b>	Tanner I	36.4 (28)	34.9 (22)	42.9 (6)
	Tanner II	18.2 (14)	22.2 (14)	14.3 (2)
	Tanner III	15.6 (12)	15.9 (10)	28.5 (4)
	Tanner IV	29.8 (23)	27 (17)	14.3 (2)
<b>Peso normal %</b>		53.2 (41)	54 (34)	50 (7)

(n)				
<b>Sobrepeso y obesidad % (n)</b>	>Pc 85-95	46.7 (36)	46 (29)	50 (7)

\*Los datos se muestran en medianas (min- max)

Factores de Riesgo Cardio metabólico Pre y Post tratamiento:

Grupo de HipoT:

Las medianas de los FRCM pre tratamiento fueron C-LDL 97(44.2-232) mg/dl, glucosa 87.9 (60-152.2) mg/dl, CT 178.3 (92.1-322) mg/dl, C-HDL 48.1 (22.8-80) mg/dl, C-LDL 97 (44.2-232) mg/dl, TG 114 (50-483) mg/dl, Insulina 15.2 (2.13-41)  $\mu$ UI/ml y HOMA 3.3 (0.5-8.6) con una reducción significativa post tratamiento ( $p < 0.05$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Medianas de los FRCM en hipotiroideos pre y post tratamiento.

Parámetro	HipoT n=63	Eutiroideos n=63	p
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	87.9 (60-152.2)	88.2 (50.1-105)	0.00
<b>CT (mg/dl)</b>	178.3 (92.1- 322)	145.3 (92-283)	0.00
<b>C-HDL (mg/dl)</b>	48.1 (22.8- 80)	47 (24-75)	0.00
<b>C-LDL (mg/dl)</b>	97 (44.2-232)	81.4 (41-168)	0.00
<b>TG (mg/dl)</b>	114 (50-483)	85 (16-343)	0.00
<b>Insulina (<math>\mu</math>UI/ml)</b>	15.2 (2.13-41)	9.4 (1.7-66.4)	0.00
<b>HOMA</b>	3.3 (0.50-8.6)	2 (0.2-12)	0.00

Prueba de Wilcoxon. Los datos se muestran en medianas (mínimos y máximos).

Las frecuencias de los FRCM pre y post tratamiento de glucosa en ayuno anormal fue del 7.9 % a 6.3%, colesterol total >Pc 90 de 38.1% a 7.9%, triglicéridos >Pc 90 de 36.5% a 23.8%, C-HDL <40mg/dl de 17.5% a 3.2%, C-LDL >Pc 90 de 33.3% a 4.8%, HOMA  $\geq$  3.4

de 49.2% a 28.6%, hipertensión arterial de 4.8% a 1.6%, sobrepeso y obesidad de 46% a 44.4%, todas con una reducción significativa al obtener el estado eutorioideo ( $p < 0.05$ ), a excepción del sobrepeso y obesidad (Tabla 3).

El 17.5% de los pacientes en estado hipotiroideo presentó dislipidemia mixta (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) con disminución de 3.2% postratamiento, La dislipidemia asociada a SM (hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia) se modificó de 22.2 al 17.5%.

Los pacientes con C-LDL y C-Total  $>Pc$  90, presentaron una reducción postratamiento del 85% y 80% respectivamente.

Los factores con mayor frecuencia pretratamiento fueron: 1) RI (49.2%), 2) sobrepeso y obesidad (46%) y al obtener el estado eutiroideo se observó reducción del 50% en RI, sin cambios en el sobrepeso y obesidad. La RI estuvo presente en el 69% de los casos con obesidad y sobrepeso y en 32.4% en peso normal.

**Tabla 3:** Frecuencia de los FRCM pre y post tratamiento en los casos con hipoT.

Frecuencia de los FRCM	HipoT n=63	Eutiroideo n=63	P
<b>Glucosa en ayuno anormal</b>	7.9 (5)	6.3 (4)	0.00
<b>Colesterol total <math>&gt;Pc</math> 90</b>	38.1 (24)	7.9 (5)	0.00
<b>Triglicéridos <math>&gt;Pc</math> 90</b>	36.5 (23)	23.8 (15)	0.00
<b>HDL <math>&lt;40</math> mg/dl</b>	17.5 (11)	3.2 (2)	0.00
<b>C-LDL <math>\geq Pc</math> 90</b>	33.3 (21)	4.8 (3)	0.00
<b>HOMA <math>\geq 3.4</math></b>	49.2 (31)	28.6 (4)	0.00
<b>Hipertensión arterial</b>	4.8 (3)	1.6 (1)	0.00
<b>Sobrepeso y obesidad</b>	46 (29)	44.4 (28)	NS

Los datos se muestran en porcentaje de frecuencias % y número de casos (n).



De acuerdo a los criterios de la IDF para SM en población pediátrica de 10 a 16 años de edad, el 3.2 % de los pacientes con hipoT reunieron los criterios de SM, la cual se redujo al 1.58% al obtenerse el estado eutiroideo. La hipertrigliceridemia es el componente de SM más frecuente 23%, seguido de CC 18% y C-HDL I 10%, la frecuencia de todos los componentes del SM disminuyó al obtener el estado eutiroideo, a excepción de C-HDL, que incremento 19% (Tabla 4).

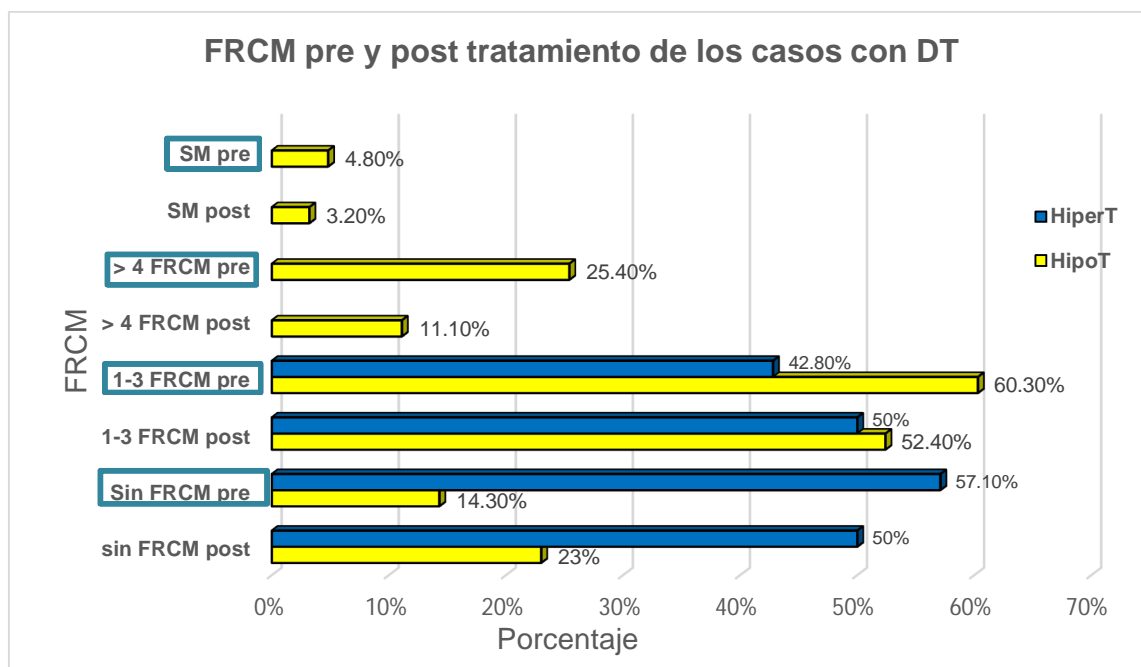
**Tabla 4:** Componentes del SM (IDF 2007) en casos con DT pre y post tratamiento.

Componente		HipoT n=63	HiperT n=14
<b>C-HDL&lt;40 mg/dl</b>	DT	15.9 (10)	14.3 (2)
	Eutiroideo	30.2 (19)	14.3 (2)
<b>TG ≥150 mg/dl</b>	DT	36.5 (23)	21.4 (3)
	Eutiroideo	23.8 (15)	21.4 (3)
<b>Glucosa ≥100 mg/dl</b>	DT	7.9 (5)	0
	Eutiroideo	6.3 (4)	0
<b>CC≥Pc90</b>	DT	28.6 (18)	21.4 (3)
	Eutiroideo	20.6 (13)	21.4 (3)
<b>TA≥130/90</b>	DT	4.8 (3)	7.1 (1)
	Eutiroideo	1.6 (1)	0

Los datos se muestran en porcentaje de frecuencias % y número de casos (n).

Al agrupar por número de FRCM pre tratamiento encontramos en el grupo de HipoT de: 60.3% de 1 a 3 factores, 25.4%, más de 4 factores y el 14.3% sin FRCM, con una disminución de estos factores al obtener el estado eutiroideo (Gráfica1).

**Grafica 1:** FRCM pre y post tratamiento de los casos con DT (n=63).



Los datos Se muestran en porcentaje de frecuencias. SM: síndrome metabólico. FRCM: factores de riesgo cardiometabólicos.

#### Grupo de HiperT:

Las medianas de los FRCM pre tratamiento fueron C-LDL 67.5 (40.7-118) mg/dl, glucosa 81.5 (63.8-94) mg/dl, CT 140.5 (102.1-192) mg/dl, C-HDL 51.5 (36.4-75) mg/dl, C-LDL 67.5 (40.8-118) mg/dl, TG 95.5 (51-311) mg/dl, Insulina 10 (1.8-44.2)  $\mu$ UI/ml y HOMA 1.7 (0.2-9), por el tamaño de muestra no se pudo realizar un análisis estadístico, por lo que se reportaran los cambios en frecuencias simples (Tabla 5).

**Tabla 5.** Medianas de los FRCM en hipertiroideos pre y post tratamiento

Parámetro	HipoT n=63	Eutiroideos n=63
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	81.5 (63.8-94)	86.7 (71-99.7)
<b>CT (mg/dl)</b>	140.5 (102.1-192)	144.1 (102-206.7)

<b>C-HDL (mg/dl)</b>	51.5 (36.4-75)	48.4 (23.72.3)
<b>C-LDL (mg/dl)</b>	67.5 (40.8-118)	80.1 (26-129.1)
<b>TG (mg/dl)</b>	95.5 (51-311)	67 (47-378)
<b>Insulina (μUI/ml)</b>	10 (1.8-44.27)	8.8 (5.3-18.9)
<b>HOMA</b>	1.7 (0.2-9)	1.8 (0.9-4.6)

Los datos se muestran en medianas (mínimos y máximos).

Las frecuencias de FRCM pre y post tratamiento fueron: C-HDL < 40mg/dl 21.4 a 14.3%, TG > Pc 90 21.4 a 21.4%, RI (HOMA > 3.4) de 28.6 a 14.3%, sobrepeso y obesidad 50 al 43%, e hipertensión arterial pre tratamiento se reportó en un solo caso, con remisión al obtener el estado eutiroideo, no se reportó CT, C-LDL y glucosa anormales (Tabla 6).

Los FRCM pretratamiento más frecuentes fueron: sobrepeso, obesidad y RI con una reducción del 50% en la RI al obtener el estado eutiroideo,

**Tabla 6.** Frecuencia de FRCM en Hipertiroideos pre y post tratamiento (eutiroideos).

Factores	HiperT n=14	Eutiroideos n=14
<b>Glucosa &gt;100 mg/dl</b>	0	0
<b>CT &gt;Pc 90</b>	0	0
<b>TG &gt;Pc 90</b>	21.4 (3)	21.4 (3)
<b>C- HDL &lt;40mg/dl</b>	21.4 (3)	14.3 (2)
<b>C- LDL &gt;Pc 90</b>	0	0
<b>HOMA ≥ 3.4</b>	28.6 (4)	14.3 (2)
<b>Hipertensión arterial</b>	7.1 (1)	0
<b>Sobrepeso y obesidad</b>	50 (7)	43 (6)

Los datos se muestran en porcentaje de frecuencias (%) y número de casos (n).

El 42.8 % tenían 1 a 3 FRCM y el 57.2% sin FRCM, ninguno completo los criterios de SM. Solo el 50% presentó de 1 a 2 criterios del SM: perímetro de cintura  $Pc > 90$  en 21.4% y TG  $> 150$ mg/dl en 21.4%, sin presentar cambios en estas variables al obtener el estado eutiroides (Tabla 4 y Gráfica 1).

## VII. Discusión

La DT definida como función inadecuada de la glándula tiroides, tiene una prevalencia que va desde el 1 al 10% en población adulta, en particular en mujeres mayores de 50 años.<sup>1</sup> En nuestro hospital ocupa la tercera causa de consulta en el servicio de endocrinológica pediátrica, con mayor frecuencia de pacientes con hipoT. El hipoT primario ocupa el 95% de los casos, con una prevalencia del 1% en niños de 8 a 11 años de edad y la prevalencia de hipertiroidismo en prepúberes es de 0.1 /100, 000 y 1/100, 000 púberes.<sup>2,4</sup>

A principios del siglo XX (1918) aparecen los primeros estudios que describen la asociación entre la DT y alteraciones en el metabolismo de lípidos, glucosa y daño cardiovascular.<sup>6</sup> En población pediátrica con DT hasta el momento no hay reportes acerca de la frecuencia de estas alteraciones cardiometabólicas y de las modificaciones de estos factores al obtener el estado eutiroideo.

En nuestro estudio se incluyeron a 77 pacientes con DT, divididos en 2 grupos: hipotiroidismo e hipertiroidismo. Se desconoce el tiempo de descontrol tiroideo que tenían, debido a que este dato es frecuentemente omitido en la historia clínica, durante su seguimiento a 6 meses de iniciado el tratamiento, el estado eutiroideo se obtuvo en un periodo de tiempo de 4 a 6 meses. El hipoT se presentó en el 81.8% de los casos y el hiperT en el 18.2%, con una frecuencia mayor en el género femenino en ambos grupos de DT, con una relación mujer:hombre 3:1 y 13:1 respectivamente, hallazgos que son similares a los reportados en población adulta en cuanto a la mayor frecuencia del hipotiroidismo y el predominio del género femenino.

Se ha reportado en el estado de hipoT una elevación de los niveles de C-LDL, debido a una menor tasa de depuración hepática y disfunción endotelial, hechos biológicos que determinan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial cardiovascular.<sup>11</sup> Se logró obtener una reducción post tratamiento del 85% en los niveles de C-LDL  $P_c \geq 90$  para los casos con hipoT lo cual confirmaría una mejoría en la tasa de depuración hepática. En los casos de hiperT esta mejoría no se pudo analizar por el tamaño de muestra.

En cuanto a los otros FRCM presentes en el hipoT está: glucosa en ayuno anormal, dislipidemia mixta, SM, obesidad-sobrepeso y RI.

La frecuencia de los FRCM en los casos de hipoT que se encontró en nuestro estudio vs la reportada en población adulta fue: dislipidemia del 17.5% vs 64%, hipertensión arterial en el 4.8% vs 20% y SM del 4.8% vs 40%, frecuencia que es menor a la reportada en población adulta tal vez esto es debido a que los adultos tienen mayor frecuencia de estas alteraciones por el proceso de envejecimiento.

Debido a que nuestra población es una población seleccionada, la frecuencia de obesidad y sobrepeso en nuestra población está presente en el 46% de los casos con hipotiroidismo y en el 50% de los hipertiroideos, frecuencia que es mayor a la prevalencia de obesidad y sobrepeso reportada a nivel nacional por Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT): con una prevalencia de obesidad y sobrepeso en población escolar (5 a 11 años) del 34.4% y en población adolescente (12 a 19 años) del 35%.<sup>21</sup>

Se ha reportado que la obesidad presente entre los 7 a 13 años de edad en los niños y presente en las niñas de 10 a 13 años de edad, tiene una relación directamente proporcional con tasa de eventos cardiovasculares.<sup>22</sup>, es la principal vía para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, factores que en población adulta mexicana son la principal causa de muerte. En niños obesos la anomalía más común reportada es una hipertirotropinemia leve con un incremento de los niveles de Triyodotironina 3 total (T3T) y libre (T3L), con una normalización de estos niveles al obtener un peso ideal.<sup>23</sup>

El modelo HOMA para la resistencia a la insulina RI estima la sensibilidad a la insulina a partir del modelo matemático de glucosa plasmática en ayunas y las concentraciones de insulina, con un punto de corte en población pediátrica mexicana (6 a 12 años) es un  $HOMA \geq 3.4$  para determinar RI.<sup>24</sup>

En el hipoT la RI está presente en el 49.2% de los casos, esta frecuencia se incrementa al 69% en aquellos que tienen obesidad y sobrepeso y para los casos de peso normal se encontró en el 32.4%, esta frecuencia es menor a lo comparado en población adulta con peso normal, que se reportó en el 44.8%. Estudios experimentales sugieren que las HT tienen un impacto en la sensibilidad a la insulina, al influir en la expresión o activación en el receptor beta adrenérgico,<sup>17</sup> sin embargo aún no hay estudios en población pediátrica con DT que reporten cambios en el nivel de HOMA. En cuanto a la glucosa en ayuno anormal en nuestro estudio se encontró en el 7.9% de los casos con hipoT, una frecuencia menor que la reportada en la literatura en el 40%.<sup>20</sup> Esta alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono puede ser debida a que las hormonas tiroideas juegan un papel

importante en la síntesis de glucógeno, oxidación de la glucosa, incremento de la gluconeogénesis, los cuales son factores que contribuyen al estado de hiperglucemia.<sup>20</sup>

De acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) avalados para población pediátrica en el 2007, incluye solo la población de 10 a 16 años de edad, se excluyen a los que tienen 6 a 10 años de edad, algunos autores refieren que debe integrarse el SM en esta población de 6 a 10 años con obesidad, pero debido a que no existe evidencia suficiente de alteración cardiometabólica en esta población, la pérdida de peso hasta ahora sigue siendo la principal recomendación que se da a estos pacientes.<sup>22</sup> En nuestro estudio se integró SM en el 4.8 % de los hipotiroideos, frecuencia que es mucho menor a la reportada en población adulta, cuya frecuencia de SM está presente en el 40% de los casos.<sup>20</sup> Una vez que hubo tratamiento hubo una reducción de los niveles los componentes del SM a excepción de los niveles de C-HDL < 40mg/dl, que incrementó su frecuencia de 15.9% a 30.2% al obtener el estado eutorideo, este fenómeno aún siguen en estudio, varios estudios han referido que una vez que se obtiene el estado eutorideo los niveles de C-HDL pueden quedar igual, incrementar o disminuir. La justificación por el cual los niveles de C-HDL disminuyen es atribuida al inicio del tratamiento con levotiroxina, el cual incrementa la actividad de CETP y LH, con incremento en el catabolismo del C-HDL y por consecuencia disminución de las mismas al obtener el estado eutiroideo.<sup>2</sup> Cabe mencionar que los casos con hipoT no requirieron tratamiento farmacológico para las alteraciones cardiometabólicas, solo requirieron instrucciones higiénico- dietéticas y el ajuste de su tratamiento tiroideo, logrando normalizar en más del 30% los FRCM al obtener el estado eutiroideo, a excepción del sobrepeso y obesidad que se mantuvo sin cambios.

Para los casos de hiperT por la limitación del tamaño de muestra no se encontró alteración en el perfil de lípidos, a diferencia de lo reportado en población adulta en el que hay niveles bajos de TG, CT y C-LDL.<sup>17</sup>

Los factores más frecuentes fueron sobrepeso, obesidad y RI, con una frecuencia en el 28.6% de los casos de hiperT, para los casos con sobrepeso y obesidad este factor se incrementó hasta el 57.1% y para los casos con peso normal este factor no estuvo presente. Al contrastar nuestros datos con lo reportado en población adulta se ha reportado una frecuencia RI en el 45.2%, a nivel hepático y en tejidos periféricos (tejido adiposo o musculo).<sup>17</sup>

Glucosa en ayuno anormal en nuestros casos no estuvo presente, comparada a la población adulta con hiperT que se reportó en el 50% de los casos.<sup>20</sup>

En población adulta con hiperT se ha reportado una frecuencia de hipertensión arterial sistólica en el 30% de los casos,<sup>13</sup> mientras que en nuestro estudio se presentó en un sólo caso de hipertensión arterial, con remisión de la misma al obtener el estado eutiroideo.

Por último nuestro estudio revela que las HT juegan un papel relevante en el metabolismo de los lípidos, glucosa e insulina, encontrando en el hipoT más números de FRCM que el hiperT, con presencia de más de 4 FRCM en el 25.4%, 1 a 3 FRCM en el 60.3% y sin FRCM en el 14.3% de los casos con hipoT. Mientras que para los casos de hiperT se presentan de 1 a 3 FRCM en el 50%. Estos hallazgos son compatibles, a lo ya reportado en la literatura, con un mayor riesgo cardiovascular en el hipoT que el hiperT.

Debido a que existen muy pocos estudios acerca de los FRCM y ningún reporte de RI en población pediátrica con DT, consideramos que es una virtud de nuestro estudio la detección de estos factores en ambos grupos y las modificaciones de estos factores al obtener el estado eutiroideo.



## VIII. Conclusiones:

- La disfunción tiroidea más frecuente fue el hipotiroidismo.
- Los factores cardiometabólicos más frecuentes pretratamiento fueron obesidad, resistencia a la insulina para ambos grupos de DT, solo con reducción de RI en más 50% al obtener el estado eutiroideo.
- En los casos con hipertiroidismo, debido a la limitación de la muestra, no se pudo evaluar los cambios pre y post tratamiento, aunque no podemos descartar que probablemente se requiera más tiempo de evolución en estado eutiroideo para valorar los cambios.
- La obesidad tiene un importante efecto en los factores de riesgo cardiometabólicos, por lo que sería conveniente en otro estudio identificar la frecuencia de estos factores en población con peso normal, así como tomar en cuenta el tiempo de evolución de la disfunción tiroidea y valorar en un estado eutiroideo más prolongado los cambios cardiometabólicos.
- En población mexicana el escrutinio de los FRCM no debe de limitarse en los pacientes con sobrepeso y obesidad, sino también a los que tienen peso normal con DT, para iniciar un manejo oportuno desde esta etapa pediátrica y por consiguiente disminución en la frecuencia de comorbilidades asociadas.

## Bibliografía

1. Purohit P. Estimation of serum insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance and c-peptide can help identify possible cardiovascular disease risk in thyroid disorder patients. *Indian J Endocrinol Metabolism*. 2012;16(1):97-103.
2. Rizos C, Liberopoulos, Michell E. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;33(5):76-8.
3. Gómez G, Ruiz R, Sánchez V, Segovia A, Mendoza F, Arellano S. Hipotiroidismo. *Med Int Mex*. 2010;26(5):462-471.
4. Godoy C, Acevedo M, Barrera A, Yismeyian A, Ugarte F. Hipertiroidismo en niños y adolescentes. *Rev Chil Pediatr*. 2009;80(1):21-29.
5. Vallejo B. Hipertiroidismo en adolescentes en el Hospital Pediátrico de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2000;27(6):12-15.
6. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004;24(1):1-13.
7. Saxena A, Kapoor P, Saxena S, Kapoor K. Effect of levothyroxine therapy on dyslipidemia in hypothyroid patients. *Internet Journal of Medical Update*. 2013;8(2):39- 49.
8. Asvold B, Bjoro T, Platou C, Vatten L. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol*. 2012;77(6): 91-99.

9. Neves C, Alves M, Medina J, Delgado J. Alteración tiroidea, dislipidemia y patología cardiovascular. *Rev Port Cardiol.* 2008;27(10):1211-1236.
10. Pallavi M, Luna S. Oxidative stress and heart failure in altered thyroid states. *ScientificWorldJournal.* 2012;18(1):1-17.
11. Abbas J, Chakraborty J, Akanji A, Doi S. Hypotiroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. *Endocr J.* 2008;55(2):381-389.
12. Nader N, Bahn R, Johnson M, Weaver A, Singh R, Kumar S. Relationships Between Thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population. *Thyroid.* 2010;20(12):1333- 1339.
13. Biondi B, Galderisi M, Pagano L, Sidiropulos M, Pulcrano M, D' Errico A, et al. Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(15):323–329.
14. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular Sistem. *N Engl J Med.* 2001;344(37):501-509
15. Mantilla D, Echin L, Perel C. Hipertiroidismo y sistema cardiovascular-bases fisiopatológicas y su manifestación clínica. *Insuf Card.* 2010;5(4):157-177.
16. Chan Hee J, Chul S, Sub S, Jung R, Young L, Soo K, et al. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile and waist hip ratio in Korea. *Korean J Intern Med.* 2003; 42(18):146-153.
17. Gang Chen, Juan W, Yinghua L, Baoying H, Jin Y, Qiqin J, et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance,  $\beta$ -cell function and thyroid

dysfunction: a cross-sectional study in she ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(38):775-782.

18. García-García G, Avilés-Gómez R, Luquin-Arellano V, Padilla-Ochoa R, Lepe-Murillo L. Cardiovascular risk factors in the Mexican population. *Ren Fail.* 2006;28(8):677-687.
19. Minarioka Z, Gaspar L, Kruzliak P, Celecoá Z, Oravec S. The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lipids Health Dis.* 2014;13(1):2-10.
20. Ogbera AO1, Kuku S, Dada O. The metabolic syndrome in thyroid disease: A report from Nigeria. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(3):417-422.
21. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2012. [www.ensanut.insp.mx](http://www.ensanut.insp.mx)
22. Queiroz P, De Melo M, Halpern A, Correa M. Is a diagnosis of metabolic síndrome applicable to children?. *J Pediatr.* 2010;86(2):101-108.
23. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 (Suppl 1):40-44.
24. Klunder-klunder M, Cruz M, Garcia-Macedo T, Flores-Huerta S. Inflammatory cytokines adiponectin, resistin, IL-6 and IFN- $\gamma$  are associated with insulin resistance in eutrophic and obese children. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014;71(1):8-14.

## Anexos

### Anexo 1: HOJA DE RECOPIACIÓN DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

Tanner mamario: \_\_\_\_\_ Tanner Pubico \_\_\_\_\_ Tanner genital \_\_\_\_\_

DISFUNCION TIROIDEA (PRETRATAMIENTO)				CONTROL TIROIDEO (POSTRATAMIENTO)			
Peso		Percentil peso		Peso		Percentil Peso	
Perímetro de cintura		Percentil Cintura		Perímetro cintura		Percentil Cintura	
TAD				TAD			
TAS				TAS			
IMC				IMC			
Glucosa en ayuno				Glucosa en ayuno			
Colesterol total				Colesterol total			
C-HDL				C-HDL			
C-LDL				C-LDL			
TG				TG			
Insulina				Insulina			
HOMA				HOMA			
TSH				TSH			
T4L				T4L			
T3L				T3L			

Anexo 2:



**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Lugar y Fecha:** México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 201\_\_\_\_.

**Por medio de la presente autorizo que mi hijo (a):**

---

Número de afiliación: \_\_\_\_\_ participe en el protocolo de investigación titulado:

**“Factores cardiometabólicos pre y post tratamiento en la población pediátrica con disfunción tiroidea que acude a la consulta externa de endocrinología en el Hospital de Pediatría de CMN XXI ”**

**Registrado ante el Comité Local de investigación con el numero: R-2014-3603-30**

**El objetivo del estudio es:** Estimar la frecuencia de factores de grasas, alteración del nivel de azúcar en la sangre, que pueden afectar el corazón y los vasos sanguíneos, en población pediátrica con función tiroidea inadecuada antes y después del tratamiento que acude a la consulta externa de endocrinología en el hospital de pediatría CMN XXI

**Se me ha explicado que mi participación consistirá en:**

Se me explicó ampliamente que la participación en el estudio consiste en medición del peso, presión arterial, perímetro de cintura, exploración física de pecho y genitales, toma de una muestra sanguínea en una vena del brazo de 4ml equivalente a una cucharada, en 2 a 3 ocasiones cada 3 a 4 meses, que se realizarán antes y después del tratamiento para la enfermedad tiroidea.

Y se me informó que el estudio se realizará un seguimiento cada 3 a 4 meses del control tiroideo.

**Los beneficios del estudio incluyen:**

Los riesgos del estudio son mínimos, ya que consistirá en la exploración física del paciente, así como toma de 4 ml de sangre para la medición de niveles de laboratorio antes y después del tratamiento, dolor en el sitio de punción

Los beneficios del estudio es conocer en la población pediátrica con función inadecuada de tiroides (disfunción tiroidea), los factores que influyen en desarrollar alteraciones en,

el corazón, en los vasos sanguíneos y del organismo, que es debida a una alteración en las grasas, trastorno en el nivel de del azúcar y presión arterial (factores cardiometabólicos) y en caso de salir alterados se proporcionara manejo a mi hijo (a) para el adecuado control tiroideo reduciendo el riesgo de otras enfermedades.

**Los riesgos incluyen:** Molestias por la toma de muestra sanguínea y capilar, como pueden ser dolor en la zona de punción y moretones. Para evitar estos riesgos las muestras serán tomadas por personal experto.

**Aceptación de participación:**

Declaramos que se nos han informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. Entendemos que conservamos el derecho de retirar a nuestro hijo(a) del estudio en cualquier momento en que lo consideremos conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe nuestro hijo(a) o nuestra familia por parte del Instituto.

El Investigador Responsable, nos aseguró que la información de nuestro hijo(a), se mantendrá de manera confidencial, por lo que no se identificará en presentaciones o publicaciones que deriven e en este estudio. Se ha comprometido a promocionarme la información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

**Nombre y firma de la Madre**

\_\_\_\_\_

**Nombre y Firma del Padre**

\_\_\_\_\_

**Nombre y firma de los Investigadores Responsables:**

**Dra. Perla Sac-nithé Oviedo Aparicio** \_\_\_\_\_

**Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernandez** \_\_\_\_\_

Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio: 56276900 ext 22292 de lunes a viernes de 7:00 am a 16:00 pm y al cel 5510685341 a cualquier hora del día con la Dra. Perla Oviedo

Anexo 3:



**CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION DEL  
ADOLESCENTE  
EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION**

**Lugar y fecha:** \_\_\_\_\_

Hospital de Pediatría CMN SXXI Servicio Endocrinológica Pediátrica

A través de esta carta de asentimiento,

Yo: \_\_\_\_\_

Acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

**“Factores cardiometabólicos pre y post tratamiento en la población pediátrica con disfunción tiroidea que acude a la consulta externa de Endocrinología en el Hospital de Pediatría de CMN XXI ”**

**Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número: R-2014-3603-30**

**Entiendo que el objetivo de este estudio es:** Estimar la frecuencia de factores de grasas, alteración del nivel de azúcar en la sangre, que pueden afectar el corazón y los vasos sanguíneos, en población pediátrica con función tiroidea inadecuada antes y después del tratamiento que acude a la consulta externa de endocrinología en el hospital de pediatría CMN XXI

Se me explicó ampliamente que mi participación en el estudio consiste en medición del peso, presión arterial, perímetro de cintura, exploración física de pecho y genitales, toma de una muestra sanguínea en una vena del brazo de 4ml equivalente a una cucharada, en 2 a 3 ocasiones cada 3 a 4 meses, que se realizarán antes y después del tratamiento para la enfermedad tiroidea.

Y Se me informo que el estudio se realizará un seguimiento cada 3 a 4 meses del control tiroideo.

**Los riesgos que corro al participar en este estudio son:** incomodidad que me generara la toma de peso, talla, perímetro de cintura, exploración física y toma de muestra



en la vena que me podría ocasionar dolor o moretones. Para evitar esto se me informó que las muestras de sangre serán realizadas con personal con experiencia.

**Los beneficios que obtendré al participar en este estudio es:** que me informarán si mis grasas en la sangre esta alterada y si hay elevación del nivel de azúcar en la sangre y en caso de presentar estas alteraciones, se ajustara tratamiento para el control tiroideo, realizará una dieta baja en jugos frutas, harinas refinadas, actividad física 60 minutos diarios y continuare bajo seguimiento y en caso necesario iniciar otros tratamientos

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que no participar o participar en este estudio no modifica la actitud, y el trato que tendré por parte de los médicos encargados del estudio.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará ni a mis padres, en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del adolescente:

\_\_\_\_\_

**Nombre y firma de los Investigadores Responsable.**

**Dra. Perla Sac-nithé Oviedo Aparicio:** \_\_\_\_\_

**Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández:** \_\_\_\_\_

Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio: 56276900 ext 22292 de lunes a viernes de 7:00 am a 16:00 pm y al cel 5510685341 a cualquier hora del día con la Dra. Perla Oviedo.