



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA
HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

**ALTERACIONES CARDIO-METABÓLICAS EN NIÑOS CON DIAGNÓSTICO CONCOMITANTE
DE OBESIDAD E HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO.**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
PEDIATRA

PRESENTA:
JANET REYNOSO DAVALOS

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. MARÍA LOLA EVIA VISCARRA
ADSCRITO A ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
RESPONSABLE DE LA CLÍNICA DE OBESIDAD PEDIÁTRICA (COP)

LEÓN, GUNAJUATO, NOVIEMBRE, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Tabla de contenido

Sinopsis del protocolo.....	3
I.Introducción	4
Antecedentes.....	4
Definición de obesidad en niños y adolescentes.....	5
Prevalencia de Obesidad.....	5
Alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.....	5
Hipotiroidismo primario.....	6
Etiología del Hipotiroidismo subclínico.....	7
Efecto del Hipotiroidismo sistemas corporales.....	7
Estudios de hipotiroidismo y obesidad en niños.....	10
II. Justificación.	12
III.Plantamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación.....	12
IV.Objetivos	13
V. Hipótesis.....	14
VI. Diseño del estudio.....	14
VII. Tipo de estudio	14
VIII. Metodos	15
IX.Criterios de inclusión y exclusión	
X. Variables	17
XI. Analisis estadístico	19
13. Aspectos éticos	20
Anexos	21
Referencias Bibliográficas.....	21

SINOPSIS DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO

Nombre del Hospital : Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB)		
Autores Dra. María Lola Evia Viscarra Dra. Janet Reynoso Dávalos	Responsable técnico Dra. María Lola Evia Viscarra	Co-investigadores Ing. Edel Rafael Rodea Montero Dr. Rodolfo Guardado
Fecha del protocolo 01-MAYO-2015	No. de estudio	Fecha programada del estudio 01-ABRIL-2017
Título del estudio: Alteraciones cardio-metabólicas en niños con diagnóstico concomitante de obesidad e hipotiroidismo subclínico.		
Objetivo principal	Comparar las diferencias entre variables antropométricas (Peso, IMC, circunferencia de cintura (CC) y relación cintura/talla), las variables bioquímicas (perfil de lípidos, glucosa, insulina, transaminasas hepáticas) y tensión arterial sistólica (TAS) o diastólica (TAD) entre niños con obesidad que presentan o no hipotiroidismo.	
Hipótesis	<p>H0: No existe asociación entre las variables antropométricas, TAS, TAD y bioquímicas en niños con obesidad que presentan o no hipotiroidismo.</p> <p>H1: Existe asociación entre las variables antropométricas, TAS, TAD y bioquímicas en niños con obesidad que presentan o no hipotiroidismo.</p>	
Metodología	Estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo	
Número de pacientes	Se incluirán todos los pacientes que acudieron a la COP del HRAEB con diagnóstico de obesidad que tengan estudios de función tiroidea desde el año 2008 a la actualidad y se separarán en dos grupos en niños con y sin hipotiroidismo subclínico (TSH \geq 4.1 y $<$ 10 mUI/L) en forma pareada según edad, sexo y Tanner.	

Pasos de la investigación	<p>-Revisar el archivo de pacientes de la COP del HRAEB y capturar el valor de las variables de estudio (Hoja de captura de datos en el programa Excel).</p> <p>-Verificar que cumplan los criterios de inclusión y exclusión - Análisis de las variables en programa SPSS.</p> <p>-Escribir tesis de grado.</p> <p>-Escribir artículo para publicación.</p>
Análisis estadístico	<p>Análisis descriptivo: Utilizaremos medidas de tendencia central y dispersión para el análisis de las medidas antropométricas y bioquímicas. Se aplicará pruebas de correlación (Pearson o Spearman) para identificar la correlación entre los niveles de TSH y</p>
	<p>del IMC. Luego dividiremos a los pacientes en cuartiles de acuerdo al nivel de TSH y compararemos las variables de estudio en estos grupos.</p> <p>Análisis inferencial: Si las variables cumplen el criterio de normalidad la comparación entre los grupos de niños con y sin hipotiroidismo se realizará prueba paramétrica (T de Student para muestras relacionadas), caso contrario utilizaremos pruebas no paramétrica (U Mann Whitney). Consideraremos diferencias significativas con diferencia entre ambos grupos $\geq 5\%$.</p>

1. INTRODUCCIÓN

En México la prevalencia de obesidad y sobrepeso en etapa pediátrica es considerada entre las más altas del mundo y por lo tanto un problema de salud pública [1].

La obesidad es el resultado de un mayor consumo de energía alimentaria que es más alto que el requisito de energía. Es un problema médico multifactorial que incluye componentes ambientales y genéticos. También se sabe que la obesidad en la infancia es relacionada con un alto riesgo de posibles trastornos metabólicos en la edad adulta [2].

La obesidad en niños conlleva diferentes comorbilidades (dislipidemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), microalbuminuria, hígado graso no alcohólico (HGNA), hipertensión arterial (HTA) y disfunción vascular y ateromas vasculares [3, 4].

El hipotiroidismo primario (HP) produce cambios metabólicos asociados a dislipidemia y aumento del riesgo cardiovascular similar al observado en el síndrome metabólico [5]. Estudios recientes reportan mayor frecuencia de hipotiroidismo en adultos [6, 5] y niños con obesidad [7].

Por lo tanto estudiar el impacto metabólico del hipotiroidismo en niños con obesidad es fundamental para definir si las alteraciones metabólicas son mayores en niños con alteración de la función tiroidea.

ANTECEDENTES

La obesidad se desarrolla por la asociación de disminución de la actividad física y al aporte energético hipercalórico (sobre todo dietas ricas en carbohidratos y grasa).

La obesidad es el resultado de cambios en el estilo de vida que han modificado los hábitos alimentarios, con un consecuente aumento en el consumo de energía, hidratos de carbono simples y grasas saturadas, así como una disminución en la actividad física y el estilo de vida sedentario que se vive actualmente.

La obesidad en la infancia está relacionada con un alto riesgo de posibles trastornos metabólicos en la edad adulta.

Definición de obesidad en niños y adolescentes

Según la Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [8] los estados de sobrealimentación en niños mayores de 2 años se define de acuerdo al valor del IMC (Kg/m²) percentilado por edad y sexo[9]:

- a. Sobrepeso: IMC mayor al percentil 85 pero menor a la 95 para la edad y sexo.
- b. Obesidad: IMC mayor al percentil 95 para la edad y sexo pero menor a 99.
- c. *Obesidad extrema. IMC mayor a la percentil 99.*

Prevalencia de obesidad

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada el año 2012 mostró que la prevalencia conjunta de obesidad y sobrepeso fue de 66.7% para adultos (30% obesidad). En niños de 5 a 11 años la prevalencia conjunta de obesidad y sobre peso fue 34,4% (obesidad 14.6%) y en adolescentes de 12 a 19 años de 34.9% (obesidad 12.1%) [1].

Alteraciones metabólicas asociadas a obesidad

La obesidad produce diferentes alteraciones metabólicas, algunas de estas se asocia con el llamado síndrome metabólico caracterizado por obesidad abdominal (aumento de la circunferencia de cintura), aumento de triglicéridos (TG), disminución del colesterol de alta densidad (HDL), HTA o uso de antihipertensivos y aumento de glucemia en ayunas o DM2 [10].

Alteraciones lipídicas

La obesidad se caracteriza por un exceso de tejido adiposo corporal debido a hipertrofia y deposito visceral del tejido adiposo. Este cambio modifica la

función normal de regulación metabólica del tejido adiposo que libera un exceso de ácidos grasos libres y adipocitonas. Estas sustancias viajan por el torrente sanguíneo y causan daño a diversos órganos induciendo depósito de grasa a nivel hepático o HGNA, RI que condicionará hiperglucemia y dislipidemia.

Las características de la dislipidemia asociada a la obesidad central son: hipertrigliceridemia, incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y descenso de los niveles de HDL. A nivel hepático el estado de estrés oxidativo, la inflamación subclínica crónica y el flujo de ácidos grasos provenientes de tejido adiposo visceral produce incremento de la síntesis de TG y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).[11]

Existe además una disminución en la depuración del VLDL y una alteración en la conformación de HDL, con mayor susceptibilidad a su depuración por acción de la lipasa hepática que tiene mayor expresión en estados de RI, con el consiguiente descenso en niveles sanguíneos [11].

Hipotiroidismo primario

El HP se define como al daño de la glándula tiroidea con disminución en la producción de hormonas tiroideas y aumento de TSH hipofisiaria. El HP puede ser clínico cuando presenta síntomas típicos de la deficiencia de hormonas tiroideas (falta de crecimiento, resequedad de la piel y cabellos, intolerancia al frío, aumento de peso) o de tipo subclínico que generalmente es detectado por las pruebas funciones sanguíneas.

El HS se define cuando un paciente generalmente asintomático presenta niveles de TSH sérica ligeramente elevados (≥ 4.1 y < 10 mUI/L) [12] pero con niveles normales de las hormonas triyodotironina libre (T3L) y tetrayodotironina libre (T4L) [13, 14].

El HS es un trastorno común con una prevalencia que varía de 1 a 16 % en la población general (alrededor de 7.5% a 8.5% en mujeres y 2.8% a 4.4% en los hombres. En mayores de 60 años aumenta hasta en un 18%. En niños y adolescentes existen pocos estudios que reportan una frecuencia entre 1.7 a 9.5% [13].

Etiología del HS

Las causas del HS son las mismas que el HP: tiroiditis autoinmune, tiroidectomía parcial, terapia con yodo radioactivo, uso de medicamentos (amiodarona, agentes de contraste radiológico, interferón, litio, etionamida u sulfonilureas), enfermedades infiltrativas en el tiroides (amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, cistinosis, SIDA) y uso de sustancias que aumentan el aclaramiento de

la T4L (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). Algunas otras causas se han descrito como alteraciones transitorias como obesidad, recuperación del síndrome eutiroideo enfermo, disfunción renal y adrenal [13].

Efectos del Hipotiroidismo en los sistemas corporales

Las hormonas tiroideas tienen efectos significativos en el metabolismo de lípidos, carbohidratos, en la función cognoscitiva, en el aparato neuromuscular y en la función cardíaca [13, 2]. El HS parece ser la primera fase o comienzo de un estado de enfermedad progresiva [2].

HS en metabolismo de los lípidos

El aumento de los lípidos en sangre se reporta en 90% de los pacientes con HC con aumento del colesterol total (CT) elevado y del LDL [13].

Las hormonas tiroideas regulan las actividades de los receptores y enzimas implicadas en el metabolismo de lipoproteínas. Los posibles mecanismos descritos son:

Las hormonas tiroideas reducen la concentración de CT a través del aumento en la expresión de los receptores de LDL hígado y en órganos periféricos. El nivel de los receptores de LDL es mediado por el "esterol regulador elemento vinculante en proteínas 2", el cual es regulado por triyodotironina (T3). En el HS existe por lo tanto una disminución del

recepto de LDL y esto produce una disminución de del aclaramiento de LDL aumentando su concentración en la sangre.

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (del inglés cholesterol ester transfer portein: CETP) es una proteína que permite regular el tamaño de las lipoproteínas antiaterogénicas denominadas HDL a lipoproteínas aterogénicas ricas en TG y las Apolipoproteína B. Las hormonas tiroideas actúan sobre CETP, lo que permite que HDL aumente su transferencia a LDL y a lipoproteínas VLDL. En el HS la actividad de CETP está disminuida y esto aumenta los niveles plasmáticos de HDL. [15]

Las hormonas tiroideas aumentan la actividad de la lipasa hepática que disminuye los niveles de TG a través de la hidrólisis de lipoproteínas enriquecidas en TG y la facilitación de colesterol desde las lipoproteínas a

HDL. En el HS el aumento de los niveles de TSH se asocian con una disminución de la actividad de la lipasa hepática, lo que conduce a un cambio en las subfracciones de HDL. (10)

HS en el metabolismo de carbohidratos

Aunque los estudios actuales son contradictorios y se realizaron sólo en adultos. Es probable que el hipotiroidismo aumente la RI medido a través del índice homeostático mínimo (HOMA) y los niveles de insulina en ayuno, lo que disminuye el uso de la glucosa en el tejido periférico [16].

HS y función cognitiva

El hipotiroidismo en etapa neonatal sin sustitución hormonal produce retardo global del desarrollo y disminución del coeficiente intelectual, no hay estudios en lactantes con HS. El HS parece no afectar el crecimiento de los niños. Cerbone M y cols. el año 2011 evaluaron a 36 niños (4 a 18 años) durante 3 años con HS y no observaron alteraciones en el crecimiento, el peso o el CI [17]. Ergür A y cols.

estudiaron a 17 pacientes de 7-17 años evaluaron la inteligencia mediante la prueba de Wechler detectando pobre desempeño en las pruebas que miden la atención [18].

HS en función cardiovascular

Existen receptores para las hormonas tiroideas en el corazón. El HP produce cambios en la contractibilidad con disfunción diastólica y sistólica [19] efectos que mejoran con la sustitución hormonal según reportan estudios en niños [20].

El HS en obesidad

Como se describe previamente el hipotiroidismo y la obesidad comparten algunas alteraciones metabólicas sobre todo en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos.

El aumento de los niveles de TSH y niveles normales de T3L y T4L en personas con obesidad son frecuentes. En estos pacientes también se han descrito niveles TSH altos y valores de T3L ligeramente por encima de valores normales.[21] En los pacientes con obesidad el HS puede presentarse de 10 a 23% de los casos [22]. En niños la frecuencia de HS en obesidad es de 9.5% aproximadamente [23].

El hipotiroidismo se ha identificado como un factor para el desarrollo de HGNA, debido a su importante papel en el metabolismo de los lípidos [12].

Tabla 1. Alteración en metabolismo glucosa y lípidos que producen la obesidad y el HS

	Obesidad	HS
Alteraciones en metabolismo lípidos	↑TC y LDL	↑ TC y LD L
Alteraciones en metabolismo de glucosa	↑ RI	↑ RI

Estudios de hipotiroidismo y obesidad en niños:

-Aypak C y cols. (2013-Turkia) [7]

Retrospectivo. Incluyeron en forma pareada (mismo sexo y edad) a niños con obesidad (n = 204), sobrepeso (n = 114) y normales (n = 210). Edad media de 9 ± 2.29 años (2-17 años).

Compararon: Índices antropométricos, TAS, TAD, enzimas hepáticas, glucosa y perfil lípidos.

Resultados: TSH y T3L dentro del rango normal pero mayores en los niños con sobrepeso y obesidad. En el análisis de regresión múltiple TSH se correlacionó positivamente con CT, TG y TAS.

- Pacifico L. y cols. (2013-Italia)[12]

Transversal. Incluyeron 402 niños con sobrepeso y obesidad

Objetivo: Ver asociación obesidad con función tiroidea y esteatosis hepática.

Resultados: TSH por encima del rango normal (>4.0 mUI/L) 21.9%. T3L Y T4L estuvieron dentro de los intervalos de referencia en todos los grupos. La TSH elevada se asoció con mayor posibilidad de presentar HGNA (OR 2.10 (95% CI 1.22-3.60), TGP alta (CI 2.42 (95% A 4.51), hipertrigliceridemia, CT elevado, mayor RI y síndrome metabólico.

Conclusión: La concentración de TSH elevada es un predictor significativo de HGNA, dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa independiente del grado de obesidad total y visceral.

-Reinerh T (2006-Alemania) [24] Transversal.

Objetivo: Comparación del perfil lipídico y tiroideo entre niños con obesidad (n=246) y normales (n=71). Seguimiento a un año con programa de cambio estilo de vida (ejercicio, terapia de comportamiento y educación nutricional).

Resultados: Las concentraciones de TSH (p=0,009) y T3L (00,003) fueron significativamente mayores en niños con obesidad. La T4L no presentó

diferencias. Los lípidos no se correlacionaron significativamente con las hormonas tiroideas (ni basal o en seguimiento). La pérdida de peso en 49 niños con obesidad condujo a una reducción significativa de TSH ($p=0,035$) y T3L ($P=0.036$). Los 197 niños con obesidad que no presentaron pérdida de peso no mostraron cambios significativos en las hormonas tiroideas.

-Torum E (2014-Turkia) [2] Transversal

Objetivo: Identificar asociación entre obesidad, función tiroidea e HGNA.

Compararon adolescentes (edad media: 9-15 años) con obesidad sin HGNA ($n=24$), con HGNA grado 1 ($n=46$), con HGNA grado 2-3 y normales ($n=40$).

Resultados: Los grupos con HGNA niveles más altos de glucosa, insulina, LDL, TGP ($p < 0.05$) y TAS y TAD ($p<0.01$) además de HDL más baja ($p<0.05$).

Los grupos de HGNA presentaron niveles de TSH más altos que incrementaron cuando mayor era el grado de HGNA. Los niveles de T4L y T3L no mostraron diferencia entre los grupos pero se observa que a mayor grado de HGNA los niveles de T3L son más altos y que a T4L disminuye pero siempre dentro del rango normal.

2. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la obesidad y sus complicaciones aumentaron en todo en México tanto en adultos y en niños, desconocemos el impacto del HS en niños con obesidad en nuestro medio.

La obesidad conduce a alteraciones metabólicas relacionadas con RI y dislipidemia que son alteraciones que también se producen en el hipotiroidismo.

En los últimos años se observó aumento de la frecuencia de HS en personas con obesidad, por lo tanto las alteraciones secundarias de ambas patologías se traslapan.

Aunque existen diferentes estudios en la literatura donde se compara la función tiroidea entre pacientes con peso normal y obesidad, desconocemos si existe diferencia del metabolismo de la glucosa, RI y dislipidemia entre los pacientes con obesidad con y sin hipotiroidismo subclínico.

Es fundamental estudiar si esta asociación produce mayores alteraciones en el metabolismo lipídico y de los carbohidratos en niños con obesidad ya que esto podría definir si los pacientes con obesidad e HS ($TSH \geq 4.1$ o < 10 mUI/L) se beneficiarían con la sustitución hormonal.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desconocemos si la asociación entre obesidad en niños e HS produce mayores alteraciones lipídicas y mayor RI. Esta asociación podría precipitar a mayor impacto en la evolución de estos niños acelerando el proceso aterosclerótico y la evolución hacia DM2.

Pregunta de investigación

1. ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones de los parámetros de lípidos en niños y adolescentes (2-18 años) con obesidad con y sin HS en niños que acuden a la Clínica de Obesidad Pediátrica del HRAEB?

2. ¿Cuál es la correlación entre los niveles de TSH y el IMC?
3. ¿Existe diferencias entre los niveles de TSH variables antropométricas (IMC, cintura, relación cintura/talla) y las variables bioquímicas (perfil lipídico, glucemia, insulina, HOMA)?
4. ¿Existe diferencias entre las variables antropométricas (IMC, cintura, relación cintura/talla) y las variables bioquímicas (perfil lipídico, glucemia, insulina, HOMA) entre los pacientes pediátricos (2-18 años) con obesidad que tienen o no HS y que acuden a la COP del HRAEB?

4. OBJETIVOS

A) Objetivo principal

Comparar las diferencias entre variables antropométricas (Peso, IMC, circunferencia de cintura y relación cintura/talla), las variables bioquímicas (perfil de lípidos, glucosa, insulina, HOMA, transaminasas hepáticas) y TAS o TAD entre niños con obesidad que presentan o no HS.

B) Objetivos secundarios

Determinar la prevalencia de HS en niños con obesidad y obesidad extrema.

Identificar la correlación entre los niveles de TSH y el IMC en niños con obesidad.

Identificar la diferencia que existe entre las variables antropométricas (IMC, cintura, relación cintura/talla) y las variables bioquímicas (perfil lipídico, glucemia, insulina, HOMA) y el nivel de TSH.

5. HIPÓTESIS

H0: No existe asociación entre las variables antropométricas, TAS, TAD y bioquímicas en niños con obesidad que presentan o no HS.

H1: Existe asociación entre las variables antropométricas, TAS, TAD y bioquímicas en niños con obesidad que presentan o no HS.

6. DISEÑO

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| INVESTIGACIÓN CLÍNICA | <input checked="" type="checkbox"/> |
| INVESTIGACIÓN BÁSICA | <input type="checkbox"/> |
| INVESTIGACIÓN SOCIAL | <input type="checkbox"/> |
| INVESTIGACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA | <input type="checkbox"/> |

7. TIPO DE ESTUDIO

- | | |
|-------------------------------------|---------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | OBSERVACIONAL |
| <input type="checkbox"/> | EXPERIMENTAL |
| <input checked="" type="checkbox"/> | RETROSPECTIVO |
| <input type="checkbox"/> | LONGITUDINAL |
| <input type="checkbox"/> | PROSPECTIVO |
| <input type="checkbox"/> | TRANSVERSAL |
| <input type="checkbox"/> | OTRO CUAL : |

8. MÉTODOS

Revisaremos en forma retrospectiva los expedientes electrónicos y físicos de los pacientes que acudieron a la COP del Hospital de Alta Especialidad del Bajío desde el año 2008 al presente recabando los datos en una hoja electrónica de captura de datos incluyendo las siguientes variables:

Variables antropométricas: Peso, IMC, circunferencia de cintura y relación cintura/talla. Variables bioquímicas: TSH, T4L, T3L, perfil de lípidos, glucosa, insulina y HOMA.

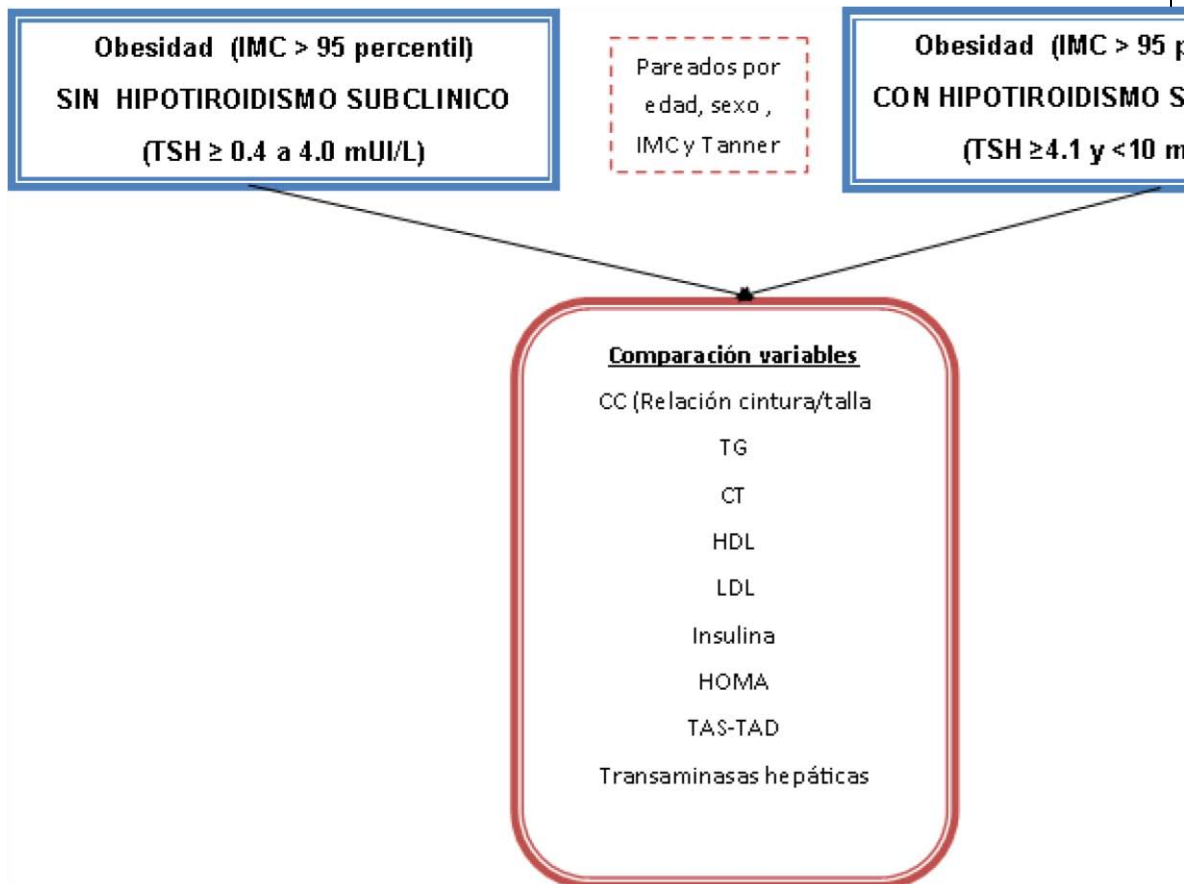
Luego se identificará la correlación que existe entre los niveles de TSH y el IMC de los pacientes con obesidad mediante pruebas de correlación. Posteriormente dividiremos al grupo en cuartiles de acuerdo a los niveles de TSH y compararemos las variables antropométricas, TAS, TAD y las variables bioquímicas entre estos grupos.

Dividiremos a los pacientes en dos grupos:

- a) Niños con obesidad ($IMC \geq 95$ percentil) e HS (TSH igual o ≥ 4.1 UI/L y < 10 mUI/L).
- b) Niños con obesidad ($IMC \geq 95$ percentil) sin HS (TSH igual o mayor de 0.4 UI/L y ≤ 4 mUI/L).

Para realizar esta comparación se pareará a los niños según sexo y edad.

Esquema del diseño de estudio



9.- Criterios de inclusión

-Niños (2-18 años) con obesidad (IMC \geq 95 percentil) que acudan a la COP del HRAEB.

Criterios de exclusión

-Niños con diabetes mellitus tipo 1.

-Uso de medicamentos que influyan en el metabolismo de la glucosa e insulina: glucocorticoides, anticonvulsivantes que interfieren en el metabolismo de las hormonas tiroideas.

-Pacientes que presenten hipotiroidismo congénito o autoinmune (anticuerpos anti tiroideos positivos) y/o que las pruebas tiroideas se hayan determinado con sustitución de hormonas tiroideas.

-Pacientes con otras enfermedades concomitantes: sistémicas, infecciosas o congénitas (infecciones crónicas, Prader Willi, embarazo, Enfermedad de Cushing).

10.-VARIABLES

Variables independientes:

Obesidad

Hipotiroidismo

Variables dependientes: Perfil de lípidos, TSH, TAS, TAD,

Tabla 2. Operacionalización de las variables

VARIABLE	Nombre de la variable	Unidades o categorías	Escala
INDEPENDIENTE	Hipotiroidismo subclínico	TSH \geq 4.1 UI/L y <10 mUI/L	Razón
DEPENDIENTE	Colesterol	mg/dl	Razón
	Triglicéridos	mg/dl	
	LDL	mg/dl	
	HDL	mg/dl	
	LDL		
	TSH	UI/L	Razón
	Glucosa	mg/dl	Razón

	Insulina	UI/L	Razón
	RI	HOMA=[Glucosa (mg/dL) por insulina (mUI/L)]/405 [25]	Razón
	TAS-TAD	mmHg	Razón

11. ANALISIS ESTADÍSTICO

- a) Análisis descriptivo:** Utilizaremos medidas de tendencia central y dispersión para el análisis de las medidas antropométricas y bioquímicas.
- b) Correlación de TSH y variables dependientes.** Se aplicará pruebas de correlación (Pearson o Spearman) para identificar la correlación entre los niveles de TSH y del IMC.
- c) Análisis en cuartiles:** Luego dividiremos a los pacientes de estudio en cuartiles de acuerdo al nivel de TSH y compararemos las variables de estudio en estos grupos.
- d) Análisis inferencial:** Si las variables cumplen el criterio de normalidad la comparación entre los grupos de niños con y sin hipotiroidismo se realizará prueba paramétrica (T de Student para muestras relacionadas), caso contrario utilizaremos pruebas no paramétrica (U Mann Whitney). Consideraremos diferencias significativas con diferencia entre ambos grupos $\geq 5\%$.

12. ASPECTOS ÉTICOS HACIENDO ENFASIS EN LA LEGISLACION DE LOS ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION Y EN EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

La presente investigación se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos y a la declaración de Helsinki de 1975 con modificaciones el año 2013, y la ley general de salud en materia de investigación en salud.

Los datos que se utilizarán están disponibles en los expedientes clínicos de los niños. En la literatura actual hay controversia si es necesario autorización escrita para poder utilizar los datos clínicos de los pacientes o sus tutores (en caso de minusvalía o ser menores de edad); no obstante, algunos grupos refieren que si los datos se mantengan anónimos y no se revelan en la difusión final es posible prescindir de esta firma.

Algunos autores refieren que si los archivos para extraer los datos para fines de investigación son abiertos por el mismo médico que atendió al paciente por lo que no se está infringiendo el secreto médico que se relaciona a la confidencialidad del médico. [26]

Una justificación de ello es que no se realizarán nuevos procedimientos o determinaciones ya que sólo contamos con los reportes de laboratorio en sus expedientes o el sistema electrónico.

Debido a este debate en este estudio intentaremos localizar al tutor o al paciente si ya es mayor de edad para poder solicitar su consentimiento escrito **(Anexo: Carta de consentimiento informado)**.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gutierrez JP, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, Franco A, Cuevas Nasu L, Romero Martínez M, and Hernández Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, México, 2012.
2. E. Torun, I.T. Ozgen, S. Gokce, S. Aydin, and Y. Cesur."Thyroid hormone levels in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease". Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 6:34-39 (2014).
3. Perea-Martinez A, Carbajal R.L, Rodriguez H.R, Zarco R.J, Barrios F.R, Loredó A.A, and "Association of comorbidity with obesity in mexican children and adolescents." . Pediatrics. 121:S149-S150 (2008).
4. M. Rodriguez-Moran, F. Guerrero-Romero, C. Aradillas-García, C. Bermudez-Pena, L.E. Simental-Mendia, J.M. Vargas Morales, M.L. Torres Rodriguez, and E. de la Cruz Mendoza."Atherogenic indices and prehypertension in obese and non-obese children". Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease. 10:17-24 (2013).
5. S. Ruhla, M.O. Weickert, A.M. Arafat, M. Osterhoff, F. Isken, J. Spranger, C. Schofl, A.F. Pfeiffer, and M. Mohlig."A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome". Clinical endocrinology. 72:696-701 (2010).
6. A. Nyren, R. Jorde, and J. Sundsfjord."Serum TSH is positively associated with BMI". International journal of obesity. 30:100-105 (2006).
7. C. Aypak, O. Turedi, A. Yuca, and S. Gorpelioglu."Thyroid-stimulating hormone (TSH) level in nutritionally obese children and metabolic co-morbidity". Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM. 26:703-708 (2013).

8. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, and M.Z. Flegal KM."Growth charts for the United States: methods and development.". *Vital Health Stat* 11 1-190 (2002).
9. Freedman Dand Sherry B."The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children.". *Pediatrics*. 124:S23-34 (2009).
10. Cruz M, Weigenserg M, Ball G, Shaibi G, and Goran M."The metabolic syndrome in overweight hispanic yougth and the role of insulin sensitivity.". *J Clin Endocrinol Metab*. 89:108-113 (2004).
11. M. Juonala, C.G. Magnussen, G.S. Berenson, A. Venn, T.L. Burns, M.A. Sabin, S.R. Srinivasan, S.R. Daniels, P.H. Davis, W. Chen, C. Sun, M. Cheung, J.S. Viikari, T. Dwyer, and O.T. Raitakari."Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors". *N Engl J Med*. 365:1876-1885 (2011).
12. L. Pacifico, E. Bonci, F. Ferraro, G. Andreoli, S. Bascetta, and C. Chiesa."Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children". *International journal of endocrinology*. 2013:381014 (2013).
13. G. Catli, A. Abaci, A. Buyukgebiz, and E. Bober."Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence". *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 27:1049-1057 (2014).
14. M. Cerbone, D. Capalbo, M. Wasniewska, G. Mattace Raso, S. Alfano, R. Meli, F. De Luca, and M. Salerno."Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism". *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 99:2697-2703 (2014).
15. G. Catli, A. Anik, H. Unver Tuhan, E. Bober, and A. Abaci."The effect of L-thyroxine treatment on hypothyroid symptom scores and lipid profile in children with subclinical hypothyroidism". *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 6:238-244 (2014).
16. M. Erdogan, A. Canataroglu, S. Ganidagli, and M. Kulaksizoglu."Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters". *Journal of endocrinological investigation*. 34:488-492 (2011).
17. M. Cerbone, C. Bravaccio, D. Capalbo, M. Polizzi, M. Wasniewska, D. Cioffi, N. Improda, M. Valenzise, D. Bruzzese, F. De Luca, and M. Salerno."Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism". *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 164:591-597 (2011).
18. A.T. Ergur, Y. Taner, E. Ata, E. Melek, E.E. Bakar, and T. Sancak."Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism". *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 4:21-24 (2012).

19. S. Mao, Y. Wang, G. Jiang, and Z. Zhao."Effects of levothyroxine therapy on left and right ventricular function in neonates with congenital hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiography study". *European journal of pediatrics*. 166:1261-1265 (2007).
20. G. Catli, M. Kir, A. Anik, N. Yilmaz, E. Bober, and A. Abaci."The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical hypothyroidism". *Arch Dis Child*. 100:130-137 (2015).
21. V. Marras, M.R. Casini, S. Pilia, D. Carta, P. Civolani, M. Porcu, A.P. Uccheddu, and S. Loche."Thyroid function in obese children and adolescents". *Hormone research in paediatrics*. 73:193-197 (2010).
22. T. Reinehr."Obesity and thyroid function". *Molecular and cellular endocrinology*. 316:165171 (2010).
23. B.T. Sanchez, S.J. Godoy, B.H. Garcia, and Y.S. Barja."[Thyroid function in obese children]". *Revista chilena de pediatria*. 85:288-297 (2014).
24. T. Reinehr, G. de Sousa, and W. Andler."Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids". *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 91:3088-3091 (2006).
25. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Emre Atabek M, and Yazici C."Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents". *Pediatrics*. 115:e500-503 (2005).
26. V. Junodand B. Elger."Retrospective research: What are the ethical and legal requirements?". *Swiss medical weekly*. 140:w13041 (2010).