



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE PEDIATRIA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



Título de Tesis

***HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO ASOCIADO A ENFERMEDAD POR
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS OBESOS.***

***TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUB-
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA***

Tesista

Dra. Alba Georgina Portillo Macías
Residente de segundo año de endocrinología pediátrica.

Director de Tesis

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano
Médico Endocrinóloga Pediatra

Asesor Metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés.
Médico Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas.

Guadalajara, Jalisco. Agosto 2016



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.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Tesista:

Dra. Alba Georgina Portillo Macías

Residente de segundo año de la Subespecialidad de Endocrinología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Matrícula: 98205129 Tel: 811136173 Correo electrónico: georgina_portilo@hotmail.com

Director de Tesis:

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula 9487646; Tel 3331157791 Correo electrónico adelgadilloruano@yahoo.com

Asesor Metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas, Doctorante en Ciencias Médicas. Servicio de Quemados de UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula 9951873. Tel 3333991658. Correo: drarosyortegac@hotmail.com

Investigadores asociados:

Dra Ana Laura López Beltrán, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 99262923. Tel 3316052031 Correo electrónico analau78@hotmail.com

ÍNDICE

Resumen	5
1. Marco teórico	6
1.1 Introducción	6
1.2 Enfermedad por hígado graso no alcohólico	8
1.3 Hormonas tiroideas e hipotiroidismo	14
1.4 Antecedentes	21
2. Planteamiento del problema y justificación	23
3. Objetivos	26
4. Material y métodos	27
5. Aspectos éticos	41
6. Resultados	42
7. Discusión	49
8. Conclusiones	53
9. Referencias	54
10. Anexos	57
10.1 Hoja de recolección de datos	57
10.2 Cronograma de actividades	59

ABREVIATURAS

EHGNA: Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólica

TGF- β 1: factor de crecimiento β 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

TGP: Transaminasa glutámico pirúvica o Alanino amino transaminasa

T4: Tetrayodotironina

T3: Triyodotironina

TSH: hormona hipofisaria estimulante del tiroides

TRH: hormonas hipotalámica liberadora de tirotrópina

TG: Tiroglobulina

TBG: globulinas fijadoras de tiroxina

TBPA: prealbúminas fijadoras de tiroxina

rT3: T3 inversa

FT4: T4 libre

FT3: T3 libre

RIA: Radioinmunoensayo

IMC: Índice de Masa corporal

C-HDL: Colesterol de alta densidad

C-LDL: Colesterol de baja densidad

TGO: Glutamato piruvato deshidrogenasa o Aspartato amino transferasa

HOMA: Homeostasis Model Assessment

RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN: La creciente prevalencia de la EHGNA va de la mano con el marcado aumento de la frecuencia de obesidad en la infancia y adolescencia en las últimas décadas.

Los niveles elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) son un hallazgo común en los niños y adolescentes obesos. El hipotiroidismo y la EHGNA se caracterizan por alteraciones metabólicas muy similares, particularmente con respecto a dislipidemias, la disminución de la oxidación de ácidos grasos, el aumento de lípidos hepáticos y resistencia a la insulina.

OBJETIVOS: Evaluar la asociación del hipotiroidismo sub-clínico con la Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes pediátricos obesos.

MATERIAL Y MÉTODOS: DISEÑO Se realizó un estudio transversal analítico. Se incluyeron pacientes de 4 a 15 años con índice de masa corporal mayor al percentil 85 acorde a la CDC para edad y género, con expediente y exámenes de laboratorio y gabinete completos; Se valoraron exámenes de laboratorio completos, que incluyeran perfil tiroideo en busca de hipotiroidismo subclínico y diagnóstico de algún grado de EHGNA a través de ultrasonido hepático.

RESULTADOS: Se analizaron 72 pacientes, de los cuales se excluyó 1 paciente por no contar con el reporte del perfil tiroideo. Se dividieron en dos grupos según la presencia o no de hipotiroidismo subclínico. Quedando 54 (76%) pacientes con perfil tiroideo normal y 17 (24%) pacientes con hipotiroidismo subclínico. Se encontraron 29 (53%) pacientes de género femenino y 25 (47%) masculino con perfil tiroideo normal y 9 pacientes (53%) género femenino y 8 (47%) masculino. se encontró la mayor parte entre 11 y 15 años en ambos grupos, siendo el 68.6% de los pacientes eutiroideos y el 70.6% de los de hipotiroidismo subclínico. Se encontró diferencia estadísticamente significativa solo en los niveles de triglicéridos. De los pacientes con hipotiroidismo subclínico 14 (82.3%) se encontraron con diagnóstico de EHGNA y 3 (17.7%) con reporte de ultrasonido hepático normal, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

Conclusiones: Se encontró un mayor número de adolescentes en ambos grupos estudiados y un ligero predominio de género masculino. Se encontró resistencia a la insulina con índice de HOMA elevado, transaminasemia e hipertrigliceridemia como principales alteraciones. No se encontró relación entre la presencia de hipotiroidismo subclínico con la EHGNA en nuestro estudio.

MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

La creciente prevalencia de la EHGNA va de la mano con el marcado aumento de la frecuencia de obesidad en la infancia y adolescencia en las últimas décadas.

El rol central del exceso de peso corporal como factor de riesgo para la EHGNA pediátrica es resaltada por estudios de cohorte en niños y adolescentes que informaron tasas que van desde 10% al 77%.

El espectro de la enfermedad oscila desde simple esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica hasta cirrosis del hígado. Si bien el pronóstico para la esteatosis simple es favorable, con un curso benigno, la esteatohepatitis tiende a progresar, o incluso puede resultar en un proceso hepático maligno. La EHGNA puede jugar un papel fundamental como factor asociado a diabetes tipo 2 y enfermedad metabólica, por lo cual existe considerable interés científico en la identificación de potenciales marcadores de riesgo de hígado graso no alcohólico en los últimos años.¹

Las hormonas tiroideas son reguladoras clave del metabolismo de la energía, por lo que diversas alteraciones adversas del organismo como dislipidemias, disfunción cardíaca, hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular están asociados con diversos grados de disfunción tiroidea, que van desde una entidad subclínica a hipotiroidismo manifiesto.²

Los niveles elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) son un hallazgo común en los niños y adolescentes obesos. En la actualidad, no está claro si la hipertirotropinemia es consecuencia secundaria de la obesidad o si es un factor

independiente en la patogénesis de la obesidad, la dislipidemia y la resistencia a la insulina. Curiosamente, el hipotiroidismo y la EHGNA se caracterizan por alteraciones metabólicas muy similares, particularmente con respecto a dislipidemias, la disminución de la oxidación de ácidos grasos, el aumento de lípidos hepáticos y resistencia a la insulina. Por lo tanto resulta interesante la hipótesis de una posible relación entre disfunción tiroidea y la patogénesis de la EHGNA.²

1.2 Enfermedad por hígado graso no alcohólica

La Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólica (EHGNA) o esteatosis hepática se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, encontrándose en alrededor del 20 al 74% de los niños y adolescentes con obesidad, lo que indica que puede iniciar en etapas tempranas de la vida, con importantes consecuencias cardiovasculares en la edad adulta. ^{1,2.}

EHGNA es un término clínico utilizado por los anatómo-patólogos para describir la condición del parénquima hepático que abarca un amplio espectro de enfermedad. En etapas iniciales la esteatosis es una condición reversible, caracterizada por infiltración grasa intrahepática, pero en su progresión puede presentarse hasta en un 28% de los pacientes, la cual se caracteriza por inflamación, alteraciones histológicas y funcionales incluso llegando a cirrosis o a cáncer hepatocelular con apoptosis, necrosis del hepatocito y obliteración de la vena hepática. Estos cambios son modulados en gran parte por la resistencia a la insulina, concentración de glucocorticoides intrahepáticos e inflamación crónica. ^{2,3.}

Su fisiopatología hasta la fecha no se comprende completamente, pero se sabe que los depósitos de grasa en el hígado correspondientes a un 5 a 10% del peso del órgano, ocurren cuando el grado de lipogénesis es mayor al grado de lipólisis, lo cual puede ser resultado del transporte de ácidos grasos al hígado en mayor cantidad de lo que éste necesita para llevar a cabo la oxidación mitocondrial para producir energía y síntesis de los lípidos y fosfolípidos necesarios. ^{2,3.}

Se han identificado dos etapas: la primera se relaciona con obesidad y resistencia a la insulina, causando el desarrollo de esteatosis debido al acúmulo de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos. La enfermedad no progresa a menos que ocurran eventos celulares adicionales, pasando a la segunda etapa que involucra al estrés oxidativo (implicando al factor de necrosis tumoral alfa, el cual es una citoquina inflamatoria, y al citocromo P450E1 inducido por los triglicéridos almacenados), lo que resulta en la peroxidación lipídica, activando una respuesta inflamatoria, muerte celular y fibrosis (fibrogénesis) causando esteatohepatitis. ^{2,3,4,5}

Como se mencionó la EGHNA en algunos pacientes pueden desarrollar secuelas hepáticas severas, caracterizada por la aparición de fibrosis, cirrosis, hipertensión portal, falla hepática terminal y carcinoma hepatocelular. Un posible mecanismo que puede contribuir a la fibrosis hepática es vía angiotensina II, lo que facilita la producción de citoquinas profibrogénicas transformando el factor de crecimiento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), lo que contribuye a una estela de activación celular hepática. ³

Se clasifica en grados según la magnitud de la afección: esteatosis hepática simple o clase 1, la cual se caracteriza por simple acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. La esteatohepatitis o clase 2 por una esteatosis con inflamación lobulillar. La clase 3 por esteatosis más degeneración balonizante, la cual consiste en cambios celulares inflamatorios, con células más grandes de 2 a 3 veces el tamaño normal, amplio citoplasma claro, vacuolado con acúmulo de filamentos en el citoplasma, que traduce en edema mitocondrial y la clase 4 por esteatosis con degeneración balonizante más cuerpos hialinos de Mallory, que son inclusiones citoplasmáticas irregulares, eosinofílicas, con un patrón de queratinas tipo I y II;

pudiéndose encontrar en esta etapa también la presencia de fibrosis. Esta clasificación es clínicamente importante, ya que los tipos 3 y 4 son reconocidos como una enfermedad potencialmente progresiva que puede causar cirrosis y muerte relacionada a hepatopatía. ^{1,2, 3, 6, 7.}

Desde el punto de vista morfológico es posible distinguir dos formas de esteatosis: macro y microvesicular. La esteatosis macrovesicular es una de las anormalidades metabólicas reversibles más comunes del hígado y, por lo tanto, es una condición benigna, observada en la EHGNA, en la enfermedad de hígado graso alcohólica, obesidad, diabetes, enfermedades relacionadas con metabolismo de los lípidos, hepatitis C, malnutrición o toxicidad medicamentosa; consiste en la acumulación de lípidos neutros en el citoplasma de los hepatocitos como en las células de Kupffer formando vacuolas lipídicas de gran tamaño que desplazan el núcleo celular a la periferia, dando lugar a la formación de las células en anillo. La acumulación de gran cantidad de grasa puede provocar la ruptura de la membrana celular con la formación de quistes de lípidos, los cuales, por compresión de las vías biliares, pueden dañar el flujo biliar causando colestasis. ^{5,7}

La esteatosis microvesicular es menos frecuente y es una condición característicamente aguda. La deficiencia de enzimas (acilcoenzima A oxidasa) para la β -oxidación peroxisomal ha sido reconocida como una causa importante de este tipo de esteatosis. Ésta involucra la formación de microvacuolas llenas de lípidos en el citoplasma del hepatocito, sin causar desplazamiento del núcleo celular hacia la periferia. Este tipo de esteatosis se relaciona con pobre pronóstico, ya que puede

progresar rápidamente, provocando lesiones inflamatorias (esteatohepatitis) y degenerativas, resultando en cirrosis e insuficiencia hepática, se presenta en los casos hígado graso agudo del embarazo, síndrome de Reye, en la toxicidad por ácido valproico o por tetraciclinas y en la enfermedad hepática alcohólica.^{3, 5, 6, 7}

Se ha estimado que aproximadamente un 3% de la población pediátrica general tiene esta condición, lo que aumenta de 30 – 40% en personas con obesidad. La gravedad de la EHGNA está asociada a alteraciones en el metabolismo de la glucosa independientemente del grado de obesidad, hasta el momento no está claro si es causa y/o consecuencia de la resistencia a la insulina. En los pacientes con obesidad la resistencia a la insulina y altas concentraciones circulantes de citoquinas participan en la patogénesis de la EHGNA, recientemente las adipocitoquinas, péptidos derivados del tejido adiposo, han cobrado un rol fundamental en la patogénesis de la resistencia a la insulina, obesidad y la EHGNA, aunque su relación no ha sido establecida claramente en el paciente pediátrico.^{1,3}

El diagnóstico de la EHGNA es histológico, siendo el estándar de oro la biopsia hepática, ya que proporciona información acerca del grado de daño hepático, en particular de la severidad de la actividad necroinflamatoria. Los hallazgos de esteatosis macrovesicular con cambios vacuolares de los hepatocitos y/o fibrosis perisinusoidal constituye el patrón histológico característico de la esteatohepatitis. Tiene como desventajas el ser un procedimiento invasivo, de alto costo con riesgo de complicaciones, por lo que su uso rutinario sobre todo en la población pediátrica es controvertido por la poca factibilidad y accesibilidad. De tal modo que se han utilizado métodos de imagen para realizar el diagnóstico como son el Ultrasonido,

encontrando en estudios realizados una buena correlación con los hallazgos histológicos, con una sensibilidad de 85% y una especificidad del 94%, con mejor correlación en el grado severo ^{2, 3, 4, 6.}

Los criterios ultrasonográficos que deben evaluarse son: aumento de la ecogenicidad respecto al riñón, áreas no comprometidas; definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa, visualización de la pared de los vasos portales y diafragma, atenuación del sonido y hepatomegalia. Se consideran diferentes grados según los hallazgos, considerándose leve cuando se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia. Moderada cuando se agrega atenuación del sonido y severa cuando no se visualiza la pared de los vasos portales y diafragma. ⁴

Dentro de los exámenes de laboratorio de utilidad en el diagnóstico de EHGNA, se encuentra la medición de transaminasas, de las cuales las concentraciones alcanzadas están determinadas por la concentración intracelular y localización de la enzima, la cantidad liberada por la célula, y el grado de depuración de la circulación. En la EHGNA se puede encontrar una elevación poco significativa generalmente menor de 120U/L, a diferencia de otras causas de hepatitis en las cuales la elevación es significativa, sin embargo, si se ha encontrado que la concentración de TGP es más alta en personas con sobrepeso y obesidad que en la población con peso normal, por lo que se considera un fuerte predictor de DM2 en la población adulta y sirve como marcador de EHGNA, lo cual aún es controvertido en la población pediátrica. ^{3,5}

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en Estados Unidos realizada entre 1999 y 2004, la elevación de TGP se observó en 6 % de las personas con sobrepeso y en 11% de las personas con obesidad. Un estudio realizado de Schimmer y cols. demostró en autopsias una prevalencia promedio de esteatosis de 9.6%, la cual incrementaba con la edad de 0.7% en preescolares hasta 17.3% en adolescentes.

2,3,5

1.3 Hormonas tiroideas e Hipotiroidismo

En estudios recientes se ha asociado al hipotiroidismo con la EHGNA, por lo que la valoración de las hormonas tiroideas en los pacientes con obesidad ha adquirido importancia y ha sido motivo de controversia, por lo que es importante definir su papel como regulador del metabolismo.

Definiremos primero su fisiología, las principales hormonas tiroideas son la tetrayodotironina (T4) Y la triyodotironina (T3), su síntesis está regulada por el eje hipotálamo hipófisis tiroides, en el cual se involucran la hormonas hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH), la cual estimula la secreción de la hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH), encargada de la regular la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas, al fijarse específicamente a los receptores de la membrana hipofisaria, activar el sistema adenilciclase, lo cual se controla mediante un sistema de retroalimentación autorregulado. ^{8,9,10}

La síntesis de hormonas tiroideas en la glándula tiroides se realiza siguiendo varias etapas: atrapamiento del yodo, síntesis de tiroglobulina, organificación del yoduro e hidrólisis de la tiroglobulina. La tiroglobulina (TG) es la proteína precursora y de almacenaje de la síntesis de hormonas tiroideas dentro de la glándula tiroides. El 80 % de la T3 se deriva de la conversión extra tiroidea de T4 por monodeyodinación en tejidos periféricos; el resto se segrega por la glándula tiroides. La T4 se convierte también en pequeñas cantidades de T3 inversa (rT3). ^{8,10,11.}

Las hormonas tiroideas T3 Y T4 están unidas reversiblemente en sangre a proteínas transportadoras, principalmente globulinas fijadoras de tiroxina (TBG) y en menor proporción a prealbúminas fijadoras de tiroxina (TBPA) y albúmina. La T4 libre (FT4) y la T3 libre (FT3) son las formas metabólicas activas y son los mejores indicadores del estado de las hormonas tiroideas. La FT4 se aproxima al 0,03 % de la T4 total y la FT3 al 0,3 % de la T3 total. ⁸

Las funciones de las hormonas tiroideas son muy variadas. A nivel pulmonar aumentan la ventilación, incrementan la capacidad de transporte de oxígeno; A nivel cardiaco incrementan la frecuencia, gasto cardiaco, el volumen sistólico y la fuerza y velocidad de la contracción. Como consecuencia del incremento metabólico la resistencia vascular periférica disminuye por dilatación vascular, teniendo especial importancia en la piel como medio de eliminación de calor. En el aparato digestivo, las hormonas tiroideas estimulan la secreción gástrica y favorecen la absorción intestinal. Otro efecto importante es en el crecimiento, actuando directamente sobre los condrocitos de la lámina epifisiaria y además estimulando la secreción de Hormona de Crecimiento. El desarrollo del sistema nervioso fetal está también mediado por las hormonas tiroideas, causando daños irreversibles su déficit. Además, potencian la capacidad de respuesta a los estímulos y la velocidad de los reflejos⁸

De importancia para este trabajo deben mencionarse las acciones sobre el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. Intervienen en la movilización de lípidos y lipólisis, aumentan la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y posteriormente estimulan su oxidación en los tejidos, favoreciendo la conversión del

colesterol en ácidos biliares y disminuyendo su concentración en plasma. Intervienen en la gluconeogénesis, actuando sobre la glucólisis y glucogenólisis y favorecen la síntesis proteica, con efecto sobre los sistemas enzimáticos celulares, la actividad mitocondrial y el transporte transmembrana. ^{8,12}

Para su estudio debe realizarse el análisis de las principales hormonas mencionadas:

La T4 libre, como ya se mencionó es el mejor indicador de la disponibilidad de hormonas para los tejidos periféricos, ya que es independiente de la concentración de TBG, es fisiológicamente activa y regula la secreción de TSH. Su nivel se corresponde estrechamente con el estado tiroideo. Es el parámetro idóneo para medir la T4, ya que es un indicador exacto. Actualmente se utilizan técnicas de segunda generación, mediante análogos de T4 en un inmunoensayo competitivo. ⁸

La T3 total y T3 libre: El 80 % de la T3 proviene de la T4 por monodeyodinación en tejidos periféricos; el resto se segrega por la glándula tiroides. Dado que solamente el 0,3 % de la T3 total es T3 libre en plasma, ésta última no se suele medir rutinariamente. Conviene tener en consideración a la hora de interpretar los resultados que se puede alterar la conversión periférica de T4 a T3 en varias circunstancias como son enfermedades no tiroideas y drogas como amiodarona, propanolol y carbamacepina. ⁸

La Tiroxina total (T4): Dado que el 99 % de la T4 total está ligada a proteínas, la mayoría a TBG, debe ser medida conjuntamente con la TBG, ya que si existe una elevación o disminución de la TBG da lugar a resultados erróneos de la T4 total, sin embargo, esta medición no está disponible en la mayoría de los laboratorios. ⁸

TSH: La medición de su concentración plasmática se ha convertido en la piedra angular en la evaluación del estado funcional tiroideo en pediatría. Toda alteración de T4L Y T3L da lugar a cambios en la concentración de TSH. Hay una correlación logarítmica entre los niveles séricos de TSH y FT4. Actualmente se dispone de tres variedades de análisis de TSH: Un RIA estándar; un RIA de alta sensibilidad de segunda generación, que es sensible a concentraciones de 0,1-0,3 μ U/ml, y técnicas de tercera generación utilizando ensayos inmunométricos que utilizan habitualmente uno o más anticuerpos monoclonales con alta especificidad para la molécula de TSH, que pueden medir concentraciones de 0,005 μ U/ml. Estas técnicas ultrasensibles son necesarias para la valoración del estado eutiroideo en el control evolutivo del hipotiroidismo.^{8,12, 13}

En pediatría existe la dificultad para el diagnóstico de que las concentraciones hormonales normales varían con la edad, y a pesar de que existen intervalos de normalidad en las diferentes edades infantiles, existen discrepancias entre los distintos autores, metodología utilizada y laboratorios que hacen necesario establecer los valores propios.^{8, 12, 14.}

El hipotiroidismo se define como la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas por disminución de la producción hormonal a nivel tiroideo o a nivel hipotálamo-hipofisario, o por resistencia a la acción. Su diagnóstico se basa en los resultados del perfil tiroideo encontrándose que el nivel de T4 está disminuido habitualmente en el hipotiroidismo de cualquier etiología. La concentración plasmática de TSH depende del nivel de afectación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Así, mientras que en el hipotiroidismo primario está

siempre elevada, en el hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario está descendida o norma ^{8, 15,16}

Diversas alteraciones en la composición corporal, estado lipídico, función cardíaca, presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular, se asocian con varios grados de disfunción tiroidea, lo cual se observa en los pacientes con hipotiroidismo primario, quienes tienen 3 veces más riesgo de desarrollar aterosclerosis temprana, aunque esto aún es controvertido en los casos de hipotiroidismo subclínico, el cual es comúnmente encontrado en niños y adolescentes con obesidad, se diagnóstica con una elevación de TSH con valores definidos por diversos autores entre 5 y 10mU/L, con hormonas tiroideas en límite normal; hasta la fecha no es claro si la hipertirotropinemia frecuentemente observada es una consecuencia de la obesidad o si tiene un papel independiente en la patogénesis de la misma así como del síndrome metabólico. ^{2, 3, 13,14,16,17}

Debido a esta asociación se han realizado estudios acerca del tema, de los más importantes se encuentra uno realizado en la ciudad de Cleveland en el que se analizaron pacientes con obesidad previo a procedimiento bariátrico en los cuales se observó hipotiroidismo subclínico en 10.5%, encontrando una disminución en los niveles de TSH posterior a pérdida de peso secundaria a la cirugía. ^{16,20.}

El hipotiroidismo y la EHGNA tienen características metabólicas similares, ya que las hormonas tiroideas tienen una participación importante en las vías metabólicas, por tanto, su disfunción se asocia con hiperlipidemia, disminución en la oxidación de ácidos grasos, aumento de la peroxidación lipídica intrahepática y la resistencia a la

insulina. Por lo que resulta posible que la disfunción tiroidea tenga un papel en la patogénesis de la EHGNA, lo cual se ha demostrado en estudios recientes, en los cuales se asocian los niveles de hormonas tiroideas con el riesgo y la severidad según USG de la EHGNA, encontrando elevación de TSH estadísticamente significativa en los pacientes con obesidad y EHGNA, comparado con pacientes control, además de correlacionar con el grado de infiltración grasa encontrado en el ultrasonido hepático, independientemente de la edad, género y estadio puberal sin demostrarse elevación de las hormonas tiroideas. Esto sugiere que el hipotiroidismo subclínico es un predictor de comorbilidades metabólicas en niños y adolescentes con obesidad. ^{2,10,11, 15,17,18, 20}

En otro estudio realizado por Sert, Aypar y cols. comparando pacientes sin obesidad con pacientes obesos con y sin EHGNA, encontraron una relación estadísticamente significativa entre el hipotiroidismo subclínico y los otros factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con obesidad y EHGNA principalmente con la dislipidemia y el índice HOMA ^{16,19}

Recientemente se ha observado que personas delgadas aparentemente sanas presentan dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo que dio origen a la clasificación de personas con peso normal pero metabólicamente obesas, sin contar criterios para definirlos en la población pediátrica, se han realizado estudios para identificar los factores de riesgo cardiovascular en población pediátrica sin obesidad encontrando que al menos 35 % de los niños sin obesidad tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular, 7% tiene algún tipo de dislipidemia y 6.4% alteración de la glucosa en ayuno. Estos factores pueden asociarse a la proporción

de grasa visceral, por lo que es posible que algunos niños a pesar de tener un peso normal, tengan distribución anormal de adiposidad que contribuya al desarrollo de los factores de riesgo cardiovascular, por lo que realizar esta determinación aunada a pruebas de función tiroidea resulta de utilidad para identificarlos y darles un tratamiento oportuno. ¹⁰

1.3 Antecedentes

Se han realizado estudios para valorar la relación entre el hipotiroidismo subclínico con el riesgo, la presencia y severidad de la EHGNA en niños y adolescentes.

Uno es el que realizaron Kaltenbach y cols., en Alemania, publicado en 2015, analizaron los datos de 332 niños y adolescentes participantes de un programa de reducción de peso, se valoró peso, talla, IMC, presión arterial, circunferencia de cintura, estadio de Tanner, se solicitó ultrasonido hepático, exámenes de laboratorio posterior a doce horas de ayuno, que incluían: glucosa, colesterol total, C-HDL, triglicéridos, colesterol de baja densidad (C-LDL), insulina, TGO, TGP, GGT, perfil tiroideo que incluyera TSH, T3, T4. Se encontraron 35 pacientes, que equivale a 10.5% con hipotiroidismo subclínico, 99 paciente con EHGNA mediante ultrasonido, se dividieron de acuerdo a la presencia o no de EHGNA, encontrando en el grupo que presentaba enfermedad hepática elevación significativa de enzimas hepáticas, índice de HOMA más elevado, elevación de la presión arterial sistólica y en el perfil tiroideo la única diferencia significativa encontrada fue una elevación de la TSH en éste grupo, encontrando una relación entre los niveles de TSH y el grado de esteatosis hepática, independiente a las demás características analizadas como edad, genero, IMC. ²

Otros estudios conocidos son el realizado por Torun y cols., en Europa Central en que también encontraron asociación entre la elevación de TSH con la severidad de la EHGNA. En el realizado por Pacifico y cols., se encontró una elevación de TSH

por arriba de 4, manteniéndose en límites normales las hormonas tiroideas asociadas a la esteatosis hepática, sin encontrar elevación de enzimas hepáticas.

En 2013 se publicó el estudio realizado por Sert y cols., en el que se analizó la relación entre el hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo asociados para desarrollar enfermedad cardiovascular en adolescentes con obesidad con y sin EHGNA. Se incluyeron 111 pacientes con obesidad y 42 con peso normal, se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de EHGNA detectada por ultrasonido, se definió igual que en estudios previos como hipotiroidismo subclínico a una elevación de TSH por arriba de 4 mUI/l con hormonas tiroideas normales, se valoró masa de ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma y grosor de intima media de la carótida, además de solicitar exámenes de laboratorio incluyendo enzimas hepáticas, insulina y glucosa para calcular en índice HOMA.

Sus resultados fueron que encontraron en el grupo con EHGNA con valor de TSH mayor de 4 mUI/l una mayor masa de ventrículo izquierdo, grosor de intima media carotídea e índice HOMA mayor que en el otro grupo, correlacionándose con los demás parámetros del síndrome metabólico. Concluyendo que los pacientes con EHGNA asociado a hipotiroidismo subclínico tienen un mayor riesgo cardiovascular y peor pronóstico.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones de la obesidad que pudiéramos englobarlas dentro del síndrome metabólico son un grave problema de salud, que ha adquirido importancia en los últimos años al incrementarse el número de casos en la población pediátrica. El Síndrome Metabólico está definido por la presencia de obesidad visceral, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, en el perfil de lípidos y elevación de la presión arterial. Su asociación con la enfermedad de hígado graso no alcohólica y las consecuencias a las que esta puede llegar ha sido motivo de múltiples investigaciones, así como la relación del hipotiroidismo subclínico con el pronóstico y riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes.

En nuestro país que es el primer lugar mundial con obesidad infantil no cuenta con estudios que muestren la asociación entre la obesidad, la EHGNA y el hipotiroidismo subclínico.

Por lo que nos realizamos la siguiente **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Existe asociación entre el hipotiroidismo subclínico y la Enfermedad por hígado graso no alcohólica en pacientes pediátricos obesos?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud:

Se ha encontrado un alto número de casos de obesidad en nuestro país con reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2012 de que en escolares de ambos sexos de 5 a 11 años hay una prevalencia combinada para sobrepeso y obesidad de 34.4%, lo cual se asocia a incremento de riesgo cardiovascular al agregarse los demás componentes del síndrome metabólico y a la EHGNA.

Trascendencia:

El Síndrome metabólico es un problema de salud a nivel mundial, con un incremento alarmante en el número de casos en la edad pediátrica, por lo que el contar con las características de la población mexicana con síndrome metabólico y determinar factores de riesgo asociados a complicaciones, como son la EHGNA y el hipotiroidismo es de utilidad para realizar medidas terapéuticas oportunas.

Factibilidad:

El servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) cuenta con una población de pacientes con Síndrome metabólico y EHGNA. En el año 2014 se realizó un censo donde se reportaron 172 pacientes que acudieron a la consulta de obesidad.

No se cuenta con descripciones que permitan evaluar la asociación entre el síndrome metabólico, la EHGNA y la presencia de hipotiroidismo subclínico.

La UMAE, Hospital de Pediatría de CMNO cuenta con recursos humanos y la infraestructura para la determinación de la relación entre el síndrome metabólico, la EHGNA y el hipotiroidismo subclínico.

Vulnerabilidad:

Al ser un estudio transversal- analítico solo evaluaremos asociación pero no causalidad. No contaremos con un grupo de pacientes con peso normal por lo que nuestros resultados solo podrán ser extrapolados para pacientes con sobrepeso u obesidad.

HIPÓTESIS

El hipotiroidismo subclínico está asociado a La Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes pediátricos obesos.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la asociación del hipotiroidismo sub-clínico con la Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes pediátricos obesos.

Objetivos específicos

- Describir las características socio-demográficas de los pacientes pediátricos obesos.
- Determinar los índices antropométricos como peso, talla, índice de masa corporal, cintura, abdomen, cadera, ICE e ICC en los pacientes pediátricos obesos.
- Evaluar los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes pediátricos obesos: Presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, glucosa, insulina, HOMA, lípidos, ácido úrico, TGO, TGP, PCR, THS.
- Evaluar mediante Ultrasonido hepático la presencia de Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes pediátricos obesos.
- Analizar si existe asociación entre Enfermedad por hígado graso no alcohólico con la presencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes pediátricos obesos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio transversal analítico.

Universo de estudio

Pacientes pediátricos de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO.

Población de estudio

Pacientes pediátricos que acuden a la Clínica de Obesidad de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO en el período de 1º Enero al 31 de Julio del 2016.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes de 6 a 16 años con índice de masa corporal mayor al percentil 85 acorde a la CDC para edad y género.
- Pacientes con expediente y exámenes de laboratorio y gabinete completos.
- Pacientes que tengan reporte completo de pruebas de función tiroidea para evaluar cuando se trate de hipotiroidismo subclínico que será cuando la TSH se encuentre por arriba de 4 mIU/l y la T4 en rangos normales 0.6 – 1.8 ng/dl

- Paciente que se diagnostique con algún grado de EHGNA a través de ultrasonido hepático y que se descarte mediante valoración por gastroenterología pediátrica del hospital de alguna otra etiología de hepatopatía crónica como medicamentos, enfermedades metabólicas o infecciosas.

Criterios de exclusión.

- No aceptación ni asentimiento de la toma de exámenes de laboratorio.
- Pacientes que se detecten con obesidad endógena, hipotiroidismo primario, Síndrome de Prader-Willi, pubertad precoz, tumores del sistema nervioso central que generen obesidad, Síndrome de Cushing.
- Pacientes con silla de ruedas o aparatos de yeso que impidan la medición antropométrica.

Criterios de eliminación

- Pacientes con expedientes o exámenes de laboratorio incompletos.

Tamaño de muestra

Fórmula para comparar dos proporciones de acuerdo a porcentajes reportados en un estudio realizado en población infantil por Kaltenbach y col. ²

$$N = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2) (K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

P1= proporción de casos

Q1= Complemento de p1

P2=proporción de controles

Q2= complemento de p2

K= $(Z\alpha + Z\beta)^2$ con un nivel de confianza del 5% y potencia del 80%= 6.2

$$N = \frac{[(0.35) (0.65) + (0.5) (0.95)] (6.2)}{(0.35 - 0.05)^2}$$

N= 47 pacientes para cada grupo.

Variables

Variable dependiente: Niveles séricos de TSH, T4 libre, T4 total, T3 total.

Variable independiente: Enfermedad por hígado graso no alcohólico

Variables intervinientes: Género, Edad, Peso, Talla, Índice de masa corporal, Percentil de índice de masa corporal, Circunferencia de cintura, Circunferencia de abdomen, Circunferencia de cadera, Índice de cintura/ cadera, diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Pre-hipertensión arterial, Acantosis nigricans, Glucosa, Insulina, HOMA, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos, Ácido úrico, Transaminasa glutámico oxalacética, Transaminasa glutámico pirúvica, Proteína C reactiva.

Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICO
Género	Hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Frecuencias, porcentajes
Edad	Años cumplidos al momento de la medición	Cuantitativa	Continua	Años	Media, desviación estándar
Peso	Peso registrado en báscula calibrada, descalzos, de pie en el centro de la balanza, con los brazos a los costados sin apoyo, y con peso distribuido en los 2 pies	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Media, desviación estándar

Talla	Medición de estatura con estadímetro de piso, pacinete de pie descalzos, con la cabeza con alimeamineto plano de Frankfurt, que une el borde inferior de la orbita de los ojos, y el superior oído externo de manera horizontal, con los pies juntos, rodillas estiradas, talones, gluteos y espalda en contacto con la pieza del aparato medidor	Cuantitativa	Continua	Metros	Media, desviación estándar
Índice de masa corporal	Peso / talla al cuadrado	Cuantitativa	Continua	Kg/m ²	Media, desviación estándar
Percentil de índice de masa corporal	Comparación de índice de masa corporal medido en el paciente y comparado con el correspondiente por edad y sexo acorde a los percentiles de la CDC incluido en los anexos	Cuantitativa	Discreta	Número entero entre 0 y 100	Mediana, rangos

Circunferencia de cintura	Paciente de pie, relajado y con abdomen descubierto, la persona que toma la medición se ubica frente al niño y con la cinta alrededor de la cintura, se palpa el punto medio entre el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ilíaca, al final de una espiración normal, sin comprimir la piel con la cinta, toma de la lectura.	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Media, desviación estándar
Circunferencia de cadera	El niño debe de estar relajado y descubierto de la parte que comprende la cadera, de frente, el medidor y con la cinta alrededor de la cadera palpa los trocánteres mayores de la cabeza del fémur procediendo a tomar lectura	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Media, desviación estándar

Índice de cintura/cadera	ICC= Cintura cm / Cadera cm	Cualitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar
Índice cintura-estatura	IC/E= Cintura cm / talla cm	Cualitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar
Presencia de diabetes mellitus	Se utilizarán los criterios de la ADA, que incluyen: -Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl -Glucosa al azar >200 mg/dl -Curva tolerancia a carbohidratos con 100 gr, con glucose ≥ 200 mg/dl a las dos horas -HbA1c $>6.5\%$	Cualitativa	Nominales	Sí No	Frecuencias, porcentajes
Presencia de pre y de Hipertensión arterial	Mayor al percentil 90 de acuerdo a género y percentil de talla.	Cualitativa	Nominales	Sí No	Frecuencias, porcentajes
Presencia de Acantosis nigricans	Examinación directa visual de cuello	Cualitativa	Nominal	Sí No	Frecuencias, porcentajes
Grado de Acantosis nigricans	Examinación visual directa de cuello	Cualitativa	Ordinal	0. Ausente: no detectable a inspección cercana I. Presente: claramente presente a inspección visual cercana.	Frecuencias y porcentajes

				<p>II. Leve: limitada a la base del cráneo, no se extiende a los márgenes laterales del cuello menor de 7.62 cm de ancho.</p> <p>III. Moderado : se extiende a los márgenes laterales del cuello usualmente de 7.62 cm- 15.21 cm</p> <p>IV. Severa: se extiende anteriormente es mayor a 15.21 cm, suele ser visible al frente.</p>	
Glucosa	Nivel de glucosa en suero en ayuno	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Insulina	Nivel de insulina en suero en ayuno	Cuantitativa	Continua	mU/L	Media, desviación estándar
HOMA IR	$\text{Insulina (mU/L)} \times \text{Glucosa (mg/dL)} / 405$	Cuantitativa	Continua	Números	Media, desviación estándar
Colesterol total	Nivel de colesterol total en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar

HDL	Nivel de HDL en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
LDL	Nivel de LDL en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Triglicéridos	Nivel de triglicéridos en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Ácido úrico	Nivel de ácido úrico en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Transaminasa glutámico oxalacética	Nivel de transaminasa glutámico oxalacética en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Transaminasa glutámico pirúvica	Nivel de transaminasa glutámico pirúvica en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
Proteína C reactiva	Nivel de proteína C reactiva en suero	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Media, desviación estándar
TSH	Nivel de TSH en suero	Cuantitativa	Continua	μU/mL	Media, desviación estándar

T4 Libre	Nivel de T4I en suero	Cuantitativa	Continua	ng/dL	Media, desviación estándar
-----------------	-----------------------	--------------	----------	-------	----------------------------

Estrategia de trabajo

- Se revisaron los expedientes de los pacientes citados y de nuevo ingreso a la clínica de obesidad de la consulta externa de endocrinología.
- Se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos en cuanto a variables obtenidas por interrogatorio y exploración física. Se revisó resultados de exámenes de laboratorio y de ultrasonido hepático y de vías biliares reportados en el expediente.
- Se registraron los resultados de la hoja de captura de datos en una base de datos de Excel, para posteriormente importarla en el programa SPSS 22 para el análisis de la información.

Recursos

Humanos

- Tesista: Dra. Alba Georgina Portillo. Médico Pediatra, Residente del Segundo año de la Sub-especialidad de Endocrinología pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Investigador responsable: Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas, Doctorante en Ciencias Médicas. Servicio de Quemados de UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Director de tesis: Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Materiales

- Computadora, impresora, calculadora, hojas blancas, lápiz, y diverso material de oficina.
- Insumos y personal del laboratorio de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO
- Software: Microsoft Office 2016 (Word, Excel), Windows 10 version Professional. Programa estadístico IBM SPSS versión 22 para Windows.

Financieros

- Los gastos generales para realizar este protocolo, se cubrieron por el investigador principal, la directora de tesis y la tesista, ya que el hospital cuenta con todos los materiales e insumos necesarios para la realización de la investigación además que son exámenes que de manera rutinaria se realizan en el diagnóstico, control y seguimiento de los niños obesos.

Método de recolección de la información:

- La información se registró directamente en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2016 en Windows 10.
- Al finalizar, se importó para su análisis en el Programa estadístico IBM SPSS versión 22 para Windows. Se realizarán las gráficas en este mismo programa.
- La elaboración del manuscrito final se realizó en el programa Microsoft Word 2016 en Windows.

Análisis estadístico:

- Los resultados se sometieron a un análisis estadístico descriptivo e inferencial.
- **Para la estadística descriptiva:**
 - **Variables cualitativas:**
 - Frecuencias y proporciones.
 - **Variables cuantitativas:**
 - Medias y desviaciones estándar en caso de ser paramétrica.
 - Medianas y rangos si no son paramétricas.

- **Para la estadística inferencial:**

- **Variables cualitativas con** Chi cuadrada o Corrección de Yates acorde a los valores esperados en las casillas (una frecuencia esperada menor de 5). En caso de tener un tamaño de muestra reducido se utilizará la prueba exacta de Fisher. Para determinar el poder de asociación entre las variables se determinará el OR (Odds ratio) o Razón de probabilidades.

- **Variables cuantitativas**
 - **Comparación de los 2 Grupos:** Si presenta distribución paramétrica: t de Student. Si no presenta distribución paramétrica: U de Mann-Withney.

Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$ con un IC 95%.

5. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo se evaluó por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente (CLIES 1302), conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud. Se llenará consentimiento informado que será firmado por los padres y se obtendrá también el asentimiento de los niños, previo asesoramiento sobre el objetivo del cuestionario y del proyecto de investigación. En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se clasifica como una investigación de riesgo mínimo, por la toma de exámenes de sangre.

El desarrollo del estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 2013; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declaró que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

6. RESULTADOS

Datos sociodemográficos

Se analizaron 72 pacientes, de los cuales se excluyó 1 paciente por no contar con el reporte del perfil tiroideo. Se dividieron en dos grupos según la presencia o no de hipotiroidismo subclínico. Quedando 54 (76%) pacientes con perfil tiroideo normal y 17 (24%) pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Se encontraron 29 (53%) pacientes de género femenino y 25 (47%) masculino con perfil tiroideo normal y 9 pacientes (53%) género femenino y 8 (47%) masculino con hipotiroidismo subclínico. Sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos, con un valor de p de 0.95. De acuerdo al grupo de edad, se encontró la mayor parte entre 11 y 15 años en ambos grupos, siendo el 68.6% de los pacientes eutiroideos y el 70.6% de los de hipotiroidismo subclínico, seguidos por pacientes entre 6 y 10 años con 31.4% de los eutiroideos y 23.5% de los de hipotiroidismo subclínico. Se encontró un paciente de 4 años con hipotiroidismo subclínico, sin encontrar ningún niño menor de 6 años entre los eutiroideos. Sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos Como se observa en la tabla 1.

Tabla 1 Características sociodemográficas de acuerdo a grupo de estudio

	Eutiroideos (n=54)	Hipotiroidismo subclínico (n=17)	p
Género			
Femenino	29 (53%)	9 (53%)	0.95
Masculino	25 (47%)	8 (47%)	
Grupo de edad			
3 – 5 años	0	1 (5.9%)	0.53*
6 -10 años	17 (31.4%)	4 (23.5%)	0.75*
11 – 15 años	37 (68.6%)	12 (70.6%)	0.87

Datos antropométricos

Se valoraron las medidas antropométricas de los pacientes, incluyendo peso, talla, circunferencia de cintura, abdomen, cadera y se calcularon IMC e ICC. Los valores principalmente para la CC y abdomen fueron un poco más altos en el grupo de hipotiroidismo subclínico, pero sin encontrar diferencias significativas entre los grupos en ningún parámetro antropométrico. Se muestran el total de las variables antropométricas en la tabla 2.

Tabla 2 Características antropométricas de acuerdo a grupo de estudio			
Variable antropométrica	Eutiroideos (n=54)	Hipotiroidismo subclínico (n=17)	p*
	Media	Media	
Peso (kg)	70.4 (19.3)	73.7 (25.86)	0.63
Talla (m)	1.52 (0.13)	1.53 (0.17)	0.90
IMC (kg/m²)	29.7 (4.9)	30.2 (6.03)	0.74
IMC (desviación estándar)	2.82 (0.64)	2.91 (0.70)	0.63
CC (cm)	92 (12.8)	96 (16.30)	0.31
Cadera (cm)	99.5 (12.2)	104.7 (20.4)	0.21
Abdomen (cm)	98.1 (13.6)	105.1 (22.5)	0.15
ICC	0.92 (0.06)	0.92 (0.07)	0.94

*Prueba t de student

Características clínicas

Dentro de las características físicas valoradas destaca la presencia de acantosis nigricans, la cual se clasificó según los grados descritos en la literatura, encontrando

que la mayor parte de los pacientes en ambos grupos se encontraban con grado 4 con 25 pacientes (46.2%) en el grupo con perfil tiroideo normal y 8 pacientes (47.05%) en el grupo con hipotiroidismo subclínico. Seguidos de grado 3 con 12 pacientes en el grupo con perfil tiroideo normal (22.2%) y 3 pacientes en el grupo con hipotiroidismo subclínico (17.7%). Tabla 3

Tabla 3 Características clínicas de acuerdo a grupo de estudio			
Variable clínica	Eutiroideos (n=54)	Hipotiroidismo subclínico (n=17)	p
Acantosis nigricans			
No	9 (16.6%)	1 (5.9%)	0.47*
Grado I	4 (7.5%)	3 (17.6%)	0.44*
Grado II	4 (7.5%)	2 (11.7%)	0.94*
Grado III	12 (22.2%)	3 (17.7%)	0.95*
Grado IV	25 (46.2%)	8 (47.1%)	0.95
TAS	104.4 (13.2)	109.2 (17.7)	0.24
TAD	64.9 (10.4)	67.5 (16.3)	0.45

Datos bioquímicos

Dentro de los parámetros bioquímicos se analizaron niveles séricos de glucosa, insulina, colesterol, triglicéridos, c- HDL, c- LDL, c- VLDL, ácido úrico, TGO, TGP, PCR, TSH y T4L. Se calculó índice de HOMA. Se encontró diferencia estadísticamente significativa solo en los niveles de triglicéridos y como es lógico en los niveles de TSH por tratarse del valor requerido para realizar diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. El resto de las comparaciones se muestran en la Tabla 4

Tabla 4 características bioquímicas de acuerdo a grupo de estudio			
Variable bioquímica	Eutiroideos (n=54)	Hipotiroidismo subclínico (n=17)	p (tde student)
	Media	Media	
Glucosa	87 (7.9)	87.9 (8.9)	0.69

Insulina	41.1 (30.7)	32.4 (11.5)	0.32
HOMA*	5.7 (0.5-40)	5.27 (3.78)	0.12
Col	147.9 (30)	160.2 (31.2)	0.15
Tgs	139.7 (60.6)	192.8 (89.5)	0.007
HDL	36.6 (8.6)	37.7 (9.7)	0.67
LDL	79.2 (23.6)	84.9 (23.8)	0.39
VLDL	29.4 (14.1)	36.5 (19.4)	0.11
A. Úrico	5.4 (1.6)	5.7 (1.4)	0.56
TGO	37.4 (23.2)	49.1 (36.1)	0.12
TGP	51.4 (33.4)	63.8 (45.8)	0.23
TSH	2.87 (1.0)	6.51 (2.6)	0.0001
T4L	1.22 (0.18)	1.23 (0.28)	0.93

Co-morbilidades asociadas

Se analizaron alteraciones en el perfil bioquímico en ambos grupos encontrando solo diferencia significativa en la transaminasemia con un valor de p de 003, como se observa en la tabla 5 junto con el resto de los datos. El resto de las alteraciones analizadas en ambos grupos fue similar, sin encontrar diferencias.

Tabla 5. Comorbilidades asociadas de acuerdo a grupo de estudio

Variable bioquímica	Eutiroideos (n=54)	Hipotiroidismo subclínico (n=17)	P(X²)
Hipercolesterolemia	2 (3.7%)	2 (11.8%)	0.51*
HAS	8 (14.8%)	4 (23.5%)	0.64*
Hiperinsulinemia	42 (77.7%)	15 (88.2%)	0.55*
c- HDL bajo	34 (63%)	11 (64.7%)	0.86
Hipertrigliceridemia	20 (37%)	10 (58.8%)	0.11
Hiperglucemia	2 (3.7%)	2 (11.8%)	0.51*
c- LDL alto	9 (16.7%)	3 (17.64%)	0.78*
Elevación TGO	5 (9.25%)	5 (29.4%)	0.03
Elevación TGP	11 (20.4%)	6 (35.29%)	0.20
Elevación TGO y TGP	5 (9.25%)	5 (29.4%)	0.03
Resistencia a Insulina	49 (90.7%)	16 (94.1%)	0.94*

*Prueba exacta de Fisher.

Asociación entre Hipotiroidismo con EHGNA

De los pacientes con perfil tiroideo normal 38(70.4%) tenían diagnóstico de EHGNA por ultrasonido y 16 (29.6%) se reportaron con ultrasonido normal. De los pacientes con hipotiroidismo subclínico 14 (82.3%) se encontraron con diagnóstico de EHGNA y 3 (17.7%) con reporte de ultrasonido hepático normal, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.50$) como se observa en la Tabla 6.

Tabla 6 Asociación entre hipotiroidismo y EHGNA

Variable bioquímica	Eutiroideos (n=54)	Hipotiroidismo subclínico (n=17)	p
EHGNA +	38 (70.4%)	14 (82.3%)	0.50*
EHGNA -	16 (29.6%)	3 (17.7%)	

*Prueba exacta de Fisher

Se analizó además de la presencia de EHGNA, el grado de la misma encontrando al mayor número de pacientes en ambos grupos con EHGNA grado 1, con 24 pacientes (54.4%) en el grupo con perfil tiroideo normal y 10 pacientes (58.82%) con hipotiroidismo subclínico. Con grado 2 se encontraron 14 pacientes (25.92%) y 3 pacientes (17.64%) respectivamente. Se encontró solo un paciente con EHGNA grado 3 en el grupo con hipotiroidismo subclínico y ninguno con grado 4. Tabla 7.

Tabla 7 Clasificación de EHGNA de acuerdo a grupo de estudio

Variable bioquímica	Eutiroideos (n=54)	Hipotiroidismo subclínico (n=17)	$p(X^2)$
EHGNA			
No	16 (29.6%)	3 (17.64%)	0.50*
Grado 1	24 (54.4%)	10 (58.82%)	0.30
Grado 2	14 (25,92%)	3 (17.64%)	0.71*
Grado 3	0	1 (5.88%)	0.53 *
Grado 4	0	0	

*Prueba exacta de Fisher

Correlación entre variables clínicas de interés

Se buscó correlación entre las variables de interés para nuestro trabajo, encontrando significativas las siguientes: Una relación negativa de la circunferencia de cintura con el valor de T4L leve con valor de r de -0.375 p de 0.002, relación circunferencia de la cadera con T4L negativa leve con r de -0.399 p de 0.001, circunferencia de abdomen con valores de T4L una relación negativa con r de -0.415 p de 0.001, relación leve del índice de cintura cadera con los niveles de TGO con r de 0.259 p de 0.034 relación leve del índice cintura cadera con los niveles de TGP con r de 0.317 p de 0.009 relación negativa leve del IMC con los niveles de T4L con r de -0.39 p de 0.001, los niveles de triglicéridos con los niveles de TSH con r de 0.378 p 0.001, relación leve de los niveles de TGO con la Tensión arterial diastólica con r de 0.277 p de 0.021, relación leve de los niveles de colesterol con TGP con r de 0.251 p de 0.038, relación de niveles de TSH con niveles de colesterol leve con r de 0.305 p de 0.011, relación de los niveles de TSH con el colesterol VLDL con r de 0.311 p de 0.004 relación de los niveles de T4L con Pc R con r de 0.415 p menor de 0.001. El resto de las correlaciones encontradas se muestran en la tabla 8.

Tabla 8 Relaciones entre variables analizadas

Variables		R	p
Cintura	Insulina	0.597	≤0.0001
Cintura	HOMA	0.447	≤0.0001
Cintura	T4L	-0.375	0.002
Cadera	T4L	-0.399	0.001
Cadera	Insulina	0.514	≤0.0001
Cadera	Triglicéridos	0.443	≤0.0001
Abdomen	TAS	0.440	≤0.0001
Abdomen	TAD	0.391	0.001
Abdomen	c-VLDL	0.403	0.001
Abdomen	T4L	-0.415	0.001
ICC	TGO	0.259	0.034
ICC	TGP	0.317	0.009
IMC	T4L	-0.39	0.001
IMC	Insulina	0.458	≤0.0001
IMC pz	PCR	0.331	0.023
TGS	TSH	0.378	0.001
Tgs	c-VLDL	0.821	≤0.0001
TGO	TAD	0.277	0.021
Col	TGP	0.251	0.038
Col	Tgs	0.509	≤0.0001
TSH	Col	0.305	0.011
TSH	c-VLDL	0.311	0.011
T4L	PCR	0.415	0.004
Insulina	Tgs	0.487	≤0.0001

7. DISCUSIÓN

Se analizaron las características sociodemográficas de los pacientes encontrando un ligero predominio de género masculino con un 53% en ambos grupos, lo cual concuerda con lo reportado en un estudio realizado en Monterrey, NL en el 2014, en donde se reporta la misma distribución por género. Respecto a la edad se encontró un mayor número de pacientes entre 11 y 15 años en ambos grupos con 68.6% en el grupo de pacientes con perfil tiroideo normal y 70.6% en el grupo con hipotiroidismo subclínico, lo cual concuerda con la literatura, en el estudio realizado por Huseyin y cols²², quienes encontraron un promedio de edad de 12 años en todos los pacientes encontrados. Se encontró un paciente de 4 años en el grupo de hipotiroidismo subclínico, a quien se dará seguimiento estrecho para evitar complicaciones a temprana edad, ya que en la literatura hay pocos estudios con niños de esta edad.

En nuestro estudio se analizó la presencia de hipotiroidismo subclínico como parámetro principal para determinar los grupos de control, según estudios realizados como el mencionado previamente realizado por Kaltenbach y cols., en Alemania, publicado en 2015, se encontró una prevalencia de 10.5% en los pacientes con obesidad, y en el estudio por Huseyin y cols se había encontrado solo un 7.5 %, en nuestro estudio se encontró una cifra mayor con un 24% de los pacientes estudiados.

La elevación de transaminasas en nuestro estudio en un 20.4% en el grupo de pacientes eutiroideos y 34.2% en el otro grupo, lo cual fue mucho mayor que lo reportado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en Estados Unidos entre

1999 y 2004 con un 11% de las personas con obesidad y en un estudio realizado de Schimmer y cols. demostró una prevalencia promedio de esteatosis de 9.6%.

En las relaciones obtenidas entre las variables, se encontró una relación negativa entre las medidas de la circunferencia de cintura, abdomen y cadera con los niveles de T4L, esta relación se ha estudiado ampliamente según lo reportado por Sánchez T y col, las citoquinas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo podrían disminuir la producción de hormonas tiroideas, con lo cual concuerdan las relaciones encontradas.²²

Otras relaciones encontradas son la elevación de TSH con dislipidemia sobre todo con los niveles de triglicéridos y colesterol VLDL, lo que coincide con lo reportado según Set y col en su estudio en donde reportan asociación de la TSH con hiperlipidemia, disminución de la oxidación de ácidos grasos y salida hepática de triglicéridos, lo cual también se ha reportó en el estudio de Paoli Valeri y cols., quienes encontraron además disminución en los niveles de colesterol HDL, sin encontrarla nosotros en nuestro grupo de estudio.¹⁶

Se encontró una relación de la TGP con el colesterol y con el índice cintura cadera, la cual coincide con lo reportado por Loureiro y col., quienes encontraron relación entre la TGP y el IMC, índice cintura estatura, triglicéridos, colesterol, además de su relación con niveles de glucosa, insulina, índice HOMA, colesterol HDL, las cuales no se encontraron en nuestro estudio.

Dentro de los parámetros bioquímicos se analizaron glucosa e insulina, calculando el índice HOMA, encontrándolo elevado en el 90.7%, con una media de 5.7 en los

pacientes con perfil tiroideo normal y 94.1% con una media de 5.2 en los pacientes con hipotiroidismo subclínico, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos, a diferencia de lo reportado por Sert y cols quienes encontraron valores del índice de HOMA significativamente mayores en los pacientes con hipotiroidismo, con una media de 3.59 y 6.24 respectivamente, lo cual se ha asociado según Loueiro y cols., a que el aumento de grasa visceral disminuye la utilización de glucosa en musculo liso y aumenta la resistencia periférica a la insulina, sin estar aún claro si esta resistencia es una causa o consecuencia del acumulo de grasa.^{16, 22}

La relación entre hipotiroidismo subclínico y la presencia de EHGNA no fue significativa en nuestro estudio con una p de 0.50. A diferencia de lo reportado en la literatura por Bilgin H y cols., quienes encontraron elevación en los niveles de TSH significativa en los pacientes con EHGNA con una p de 0.002. asi como en el estudio realizado por Pacifico en 2013 encontraron concentraciones de TSH mayores en los pacientes con EHGNA, sin encontrar diferencias en los valores de TSH.^{14, 24}

Además, se analizó el perfil de lípidos, encontrando elevación en los niveles de triglicéridos, con una diferencia significativa entre ambos grupos con un 37.1% de los pacientes con perfil tiroideo normal y 58.8% con hipotiroidismo subclínico, ambos factores se han relacionado con el desarrollo de EHGNA en estudios previos realizados en Japón.²²

Dentro del análisis de la EHGNA se encontró una un 70.4% de los pacientes eutiroides y 82.3% con hipotiroidismo subclínico, lo cual es mayor en lo reportado

por Singer et al en donde se menciona una prevalencia de hasta 80% en pacientes con obesidad.

8. CONCLUSIONES

1. Dentro de las características sociodemográficas de los pacientes se encontró un mayor número de adolescentes en ambos grupos estudiados y un ligero predominio de género masculino. Sin embargo, se encontró un paciente de 4 años con datos de hipotiroidismo y EHGNA, por lo que se dará seguimiento estrecho a los pacientes de menor edad para evitar complicaciones a corto plazo.
2. Dentro de las características bioquímicas analizadas se encontró resistencia a la insulina con índice de HOMA elevado, transaminasemia e hipertrigliceridemia como principales alteraciones.
3. No se encontró relación entre la presencia de hipotiroidismo subclínico con la EHGNA en nuestro estudio, por lo que se deberá buscar un mayor número de pacientes que presente hipotiroidismo subclínico y en quienes se descarte EHGNA para lograr grupos más uniformes y analizar de manera más precisa la relación entre estas patologías

9. REFERENCIAS

1. Loureiro C, Martinez – Aguayo A, Campino C, Carvajal C, Fardella C, Garcia H. Esteatosis hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población Pediatría? Nutr Hosp. 2014; 29 (2): 350 – 358.
2. Kaltenbach T, Graeter T, Oeztuerk D, Holzner D, Kratzer W, Wabitsch M, et al. Thyroid dysfunction and hepatic steatosis in overweight children and adolescents. Rev Ped Obes 2016; (10).
3. Barba- Evia J. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. Rev Mex Patol Clin, 2008; 55.(4): 216 – 232.
- 4 Csendes P, Paolinelli P, Busel D, Venturelli V, Rodríguez J, Hígado graso: ultrasonido y correlación anatomopatológica. Rev Chilena de Radiología. 2004; 10 (2): 50- 52.
- 5 Singer C, Stancu P, Cosoveneanu S, Botu A. Current Health Sciences Journal 2014; 40 (3); 170 – 176. Non Alcoholic fatty Liver Disease in Children.
- 6 López – Panqueva R. Hepatopatología para gastroenterólogos y hepatólogos, terminología útil en la interpretación de los hallazgos histopatológicos. Rev Col Gastroenterol, 2013; 28 (3): 247 – 255. v28n3a10
- 7 Mitchel E, Lavine J. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 1155 – 1170. Review Article: the management of Paediatric nonalcoholic fatty liver disease.
8. Dehesa E. Exploración de la función hipotálamo hipófisis tiroides. Rev Esp Endocrinol Pediatric, 1995; Suppl 07: 10 – 22
9. Brufani C, Manco M, Nobili V, Fintini D, Barbetti F, Cappa M. Thyroid function tests in obese prepubertal children: correlations with insulin sensitivity and body fat distribution. Horm Res Paediatr 2012; 78: 100–105.

10. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl. 2): S109–S112.
- 11 Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1206–1211
- 12 Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 340–343
- 13 Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012; 57: 150–156
- 14 Pacifico L, Bonci E, Ferraro F, Andreoli G, Bascetta S, Chiesa C. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children. *Int J Endocrinol* 2013; 381014
15. Torun E, Ozgen IT, Gokce S, Aydin S, Cesur Y. Thyroid hormone levels in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6: 34–39
- 16.(9) Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yilmaz H, Odabas D. Subclinical Hypothyroidism as a Risk Factor for the Development of Cardiovascular Disease in Obese Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatr Cardiol*, 2013; 34: 1166-1174.
- 17 Denzer C, Karges B, Nake A, et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 601–608.

- 18 Kaplowitz P. Subclinical Hypothyroidism in children: Normal variation or sign of a failing Thyroid Gland? *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2010; 10: 10– 18.
- 19 Acosta A.M., Escalona O. M., MaizG. A., et al. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1227-
Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile.
- 20 Reinehr T, Andler W. *Arch Dis child* 2002; 87: 320 – 323. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity.
- 21 Ghergherehchi R, Hazhir N. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6 (2): 51- 55. Thyroid hormonal status among children with obesity.
22. Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Takahashi H, Achiyama M. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 24 (3): 317- 321.
23. Sánchez T, Godoy J, Garcia H, Barja S. Niveles de hormonas tiroideas en niños obesos. *Rev. Chil Pediatr* 2014; 85 (3): 288 – 297.
- 24 Bilgin H, Ozgur P, Thyroid function in obese children with non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6(3): 152 – 157.
- 25 Loureiro C, Martinez A, Campino C, Carvajal C, Fardella C, Garcia H, Esteatosis hepática ¿preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica? *Nutr Hosp* 2014; 29(2): 350-358.

10. ANEXOS

ANEXO 10. 1 Hoja de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA.

***Hipotiroidismo subclínico asociado a Enfermedad por hígado graso no
alcohólico en pacientes pediátricos obesos.***

FECHA: _____ FECHA DE CITA: _____

NOMBRE: _____

NSS: _____

GÉNERO: _____

LUGAR DE ORIGEN _____

TELÉFONO _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

EDAD EN AÑOS Y MESES: _____

DATOS CLINICOS:

PESO _____ KG TALLA _____ MTS IMC _____ kg/talla² PERCENTIL IMC _____

CINTURA _____ CADERA _____

INDICE C/C _____ INDICE C/E _____

TABAQUISMO: SI _____ NO _____

DIABETES MELLITUS SI _____ NO _____

SÍNDROME METABÓLICO SI _____ NO _____

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SI _____ NO _____ TAS _____ mmHg
TAD _____ mmHg

ACANTOSIS NIGRICANS SI _____ NO _____ GRADO

USG HEPATICO: _____

GLUCOSA _____ mg/dL INSULINA _____
HOMA _____

COLESTEROL TOTAL _____ mg/dL HDL _____ mg/dL
LDL _____ mg/dL TRIGLICÉRIDOS _____ mg/dL ACIDO
URICO _____

TGO _____ TGP _____ GGT _____

PCR _____ mg/dL INTERLEUCINA 6 _____

CREATININA _____ mg/dL SCHWARTZ _____ ml/min

TSH _____ T4 Libre _____ T4T _____
T3T _____

PLAN DE ALIMENTACIÓN SI _____ NO _____

KCAL _____

OTROS COMORBILIDADES:

Anexo 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES													
Actividades	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Agos t	Sep	Oct	Nov	Dic
Planeación	X												
Diseño	X	X	X	X	X	X							
Autorización							X						
Ejecución								X	X				
Análisis									X				
Redacción									X				
Entrega									X				
Presentación												X	