



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**DETERMINACIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

T E S I S D E P O S G R A D O

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

EMMANUEL ANTONIO JEREZ ROSARIO

ASESOR DE TESIS

DR. JUAN ANTONIO PERALTA CALCÁNEO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018





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.



Ciudad de México, 30 de julio del 2018

DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
PRESENTE

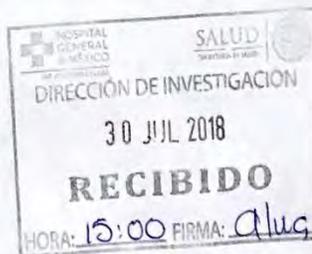
Por medio de la presente me permito presentarle a usted el reporte final y producción científica generada del protocolo "Determinación de la resistencia a la insulina en pacientes con hipotiroidismo subclínico del servicio de endocrinología", con clave de registro: **DI/18/404-A/03/007**.

Dicho trabajo originó una tesis para obtener el grado de Especialización En Endocrinología, titulada: "Determinación de la resistencia a la insulina en pacientes con hipotiroidismo subclínico del servicio de endocrinología", por el alumno Emmanuel Antonio Jerez Rosario, la cual se presentará y brindará el Grado De Especialización, con apoyo del asesor: Dr. Juan Antonio Peralta Calcáneo, por medio de la Unidad De Servicios Escolares De Posgrado, De La Universidad Nacional Autonoma De México, 2019.

Investigador Principal:

Dr. Juan Antonio Peralta Calcáneo :

Este Proyecto inició en el mes de diciembre del 2017 y finalizó en junio de 2018. Fue un estudio, observacional, analítico, prospectivo y transversal y se realizó en el servicio de Endocrinología del Hospital General De México "Dr. Eduardo Liceaga".



ENDOCRINOLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06726

T +52 (55) 5004 3851
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1354

CONTENIDO

LISTADO DE GRÁFICAS	5
RESUMEN	7
1. ANTECEDENTES.....	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3. JUSTIFICACION	12
4. HIPOTESIS	12
5. OBJETIVOS	12
5.1 OBJETIVO GENERAL	12
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	12
6. METODOLOGÍA	13
6.1 TIPO DE ESTUDIO:	13
6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA:	13
6.3 TAMAÑO Y MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:	13
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	13
6.4.1 Criterios de inclusión:.....	14
6.4.2 Criterios de exclusión de los pacientes:	14
6.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	14
6.6 PROCEDIMIENTO	15
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
6.7.1 Plan de análisis	16
6.7.2 Cruce de variables y pruebas estadísticas:	16
6.8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:	16
6.9 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	17
6.9.1 RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS).....	17
7. RESULTADOS.....	19
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	19
8. DISCUSIÓN	25
9. CONCLUSIONES.....	27

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 28

ANEXOS 34

LISTADO DE TABLAS

1. TABLA 1: Características sociodemográficas de los pacientes con hipotiroidismo subclínico pág. 16
2. TABLA 2: Prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con hipotiroidismo subclínico mediante la determinación del HOMA IR. Pág. 16
3. TABLA 3: Prevalencia de resistencia a la insulina pacientes con hipotiroidismo subclínico mediante la realización del Matsuda. Pág. 17
4. TABLA 4: Relación entre la resistencia a la insulina según Matsuda y HOMA IR en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Pág. 18
5. TABLA 5: Relación entre la resistencia a la insulina y el sexo de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Pág. 19
6. TABLA 6: Relación entre la resistencia a la insulina y la edad de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Pág. 20
7. TABLA 7: Relación entre la resistencia a la insulina y estatus ponderal de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Pág. 21

LISTADO DE GRÁFICAS

1. GRAFICA 1: Prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con hipotiroidismo subclínico mediante la determinación del HOMA IR. Pág. 17
2. GRAFICA 2: Prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con hipotiroidismo subclínico mediante la realización del Matsuda. Pág. 18
3. GRAFICA 3: Relación entre la resistencia a la insulina según Matsuda y HOMA IR en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Pág. 19
4. GRAFICA 4: Relación entre la resistencia a la insulina y el sexo de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Pág. 20
5. GRAFICA 5: Relación entre la resistencia a la insulina y la edad de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Pág. 21
6. GRAFICA 6: Relación entre la resistencia a la insulina y estatus ponderal de los pacientes con hipotiroidismo subclínico. Pág. 22

Agradecimientos

A Dios. Porque Él nos ilumina y dirige a lo largo de la vida, gracias Señor por permitirnos continuar a pesar de los tropiezos, por las experiencias y los logros, porque sólo tú Señor le das sentido a nuestro existir.

A mis padres. Teófilo Jerez y Teresa Rosario, fieles cómplices de todas y cada una de las aventuras en el viaje, su ejemplo es indeleble y su sabiduría ha dejado huellas.

A mis hermanos. Yulissa, Marieliz, Juan Luis, Elizabeth y Gisselle gracias por acompañarme en todo el trayecto de mi vida.

A Consuelo Ramírez. Porque un vínculo sanguíneo no solo constituye parentesco, gracias por estar ahí pendiente de todo sin siquiera esperar solicitud.

A Anderis Contreras y su familia. Porque su apoyo ha sido incondicional en este proceso, muy agradecido con todos ustedes.

A mis familiares. Por ser entes de cambio y críticos positivos de las diversas escenas.

A mis amigos y compañeros. Porque su apoyo ha sido el pie amigo que ha hecho la diferencia.

Al Dr. Juan Antonio Peralta. Por su apoyo tesonero a este proyecto.

Y a todas las personas especiales que Dios ha designado para hacer posible el éxito en cada una de las batallas.

“Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores”

EMMANUEL ANTONIO JEREZ ROSARIO

“Determinación de la resistencia a la insulina en pacientes con Hipotiroidismo Subclínico del Servicio de Endocrinología”

RESUMEN

El Hipotiroidismo Subclínico (HSC) es una entidad frecuente en la práctica clínica diaria y se ha asociado con un perfil de riesgo cardiovascular adverso entre ellos la Resistencia a la Insulina (RI), que puede determinarse por HOMA-IR y Matsuda, que son índices prácticos y asequibles. Sin embargo, en nuestra institución y país no hay antecedentes de estudios que revelen la realidad de prevalencia y/o incidencia de la proporción de pacientes con HSC que presentan grados de RI, que pudiera traducirse este conocimiento como identificar y prevenir potencial riesgo cardiovascular.

Objetivo: Determinar el grado de resistencia a la insulina en pacientes con Hipotiroidismo subclínico del servicio de Endocrinología del Hospital General de México.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, prospectivo, en pacientes con HSC de la consulta externa del servicio de Endocrinología en el período enero – abril 2018.

Población de estudio: pacientes adultos con diagnóstico de HSC atendidos en la consulta externa de Endocrinología del Hospital General de México desde enero 2018 hasta abril del 2018, que cumplan con los **Criterios de inclusión:** mayor de 18 años, recién diagnosticados con hipotiroidismo subclínico y sin tratamiento, que acepten formar parte del estudio mediante firma de consentimiento informado. **Criterios de Exclusión:** diabetes mellitus, poliquistosis ovárica, tuberculosis; otras enfermedades sistémicas: Trastornos hepáticos, trastornos renales e insuficiencia cardíaca congestiva; Ingesta de píldoras anticonceptivas orales, estatinas y otros medicamentos que alteren las funciones de la tiroides y los niveles de lípidos; embarazo y menopausia.

Resultados: Se recolectaron los datos de 30 pacientes con hipotiroidismo subclínico en la consulta de Endocrinología en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga entre febrero y junio 2018, a los que aún no se les había iniciado tratamiento antitiroideo. Se encontró una población en su mayoría mujeres (66.7%), con una edad entre 24 y 76 años con un promedio de 45.47 ± 12.46 años. El tiempo promedio de diagnóstico del hipotiroidismo subclínico fue de 13.23 ± 23.15 meses. El índice de masa corporal promedio fue de 27.94 ± 6.11 Kg/m². La glicemia basal promedio 100.70 ± 19.45 mg/dL y la insulina basal 10.84 ± 7.75 μ U / mL.

La prevalencia de resistencia a la insulina fue de un 56.7% (17/30), medida por un índice de evaluación de resistencia a la insulina del modelo de homeostasis (HOMA-IR) mayor a 2.5 y/o un índice de Matsuda menor de 4.

Conclusión: La alta prevalencia de resistencia a la insulina encontrada en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y las importantes implicaciones conocidas de esta entidad para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares hace proponerse que ante el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico la búsqueda de la resistencia a la insulina se realice como parte del abordaje inicial de los pacientes.

Palabras Clave: resistencia a la insulina, hipotiroidismo sub clínico, HOMA, Matsuda.

1. ANTECEDENTES

La resistencia a la insulina (RI) es un fenómeno que subyace a un factor de riesgo cardiovascular, el síndrome metabólico, en una determinada cantidad de investigaciones han establecido el hipotiroidismo como un factor de riesgo para la resistencia a la insulina porque las hormonas tiroideas ejercen modificaciones de los niveles circulantes de insulina, hormonas contrarreguladoras, absorción intestinal, producción hepática y captación de glucosa por tejido periférico (grasa y músculo). Todos estos cambios producen resistencia a la insulina. (1)

Esto conllevó a Maratou et al., Singh et al, Purohit et al. Goswami et al., Vyakaranamy et al., Upadyaet al., Rameshwar et al., Yang et al., Basarikatti et al., Khan et al. evaluar la sensibilidad del metabolismo de la glucosa a la insulina llamado resistencia a la insulina en pacientes con hipotiroidismo subclínico (HSC). Teniendo que el índice de evaluación de resistencia a la insulina del modelo de homeostasis (HOMA-IR) se incrementó en el HSC versus controles con resultados estadísticamente significativos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), mientras que el índice de Matsuda disminuyó en HSC versus estado eutiroideo ($P < 0.001$), sugiriendo RI. (2)

En la literatura existe conflicto con respecto a los hallazgos relacionados a la incidencia de resistencia a la insulina en los pacientes con HSC. En este contexto Srideviet al. Maleki et al. evaluaron casos HSC comparados con controles de edad, sexo e IMC coincidentes, donde la resistencia a la insulina mediante HOMA –IR fue elevado pero sin significancia estadística. Mientras que, buscando la prevalencia de RI Enzevaeiyet al. encontraron una prevalencia de 22,7%. (11, 12, 13)

Considerando evaluar y correlacionar la RI en HSC según el género y la edad, Upadyaet al, en su estudio obtuvieron que la edad media fue $32,08 \pm 7,56$. Entre los pacientes con HSC el mayor número era femenino. (7). Mientras que la RI en HSC con relación al IMC, Aksoyet al. realizaron una investigación donde se encontró una correlación positiva pero no significativa entre el IMC y el HOMA-IR en los grupos con HSC ($p > 0,05$). (14) Sin embargo Pesic et al. si encontraron significancia estadística entre IMC y RI en HSC. (15)

En el 2014 se realizó un estudio de Síndrome metabólico e HSC en México pero no abordó la RI de forma directa, pero si consideraron que las alteraciones metabólicas en el HSC varían en relación con las características demográficas y geográficas, probablemente atribuibles no sólo a aspectos genéticos y estilo de vida. (16) Esto confirmado en otros países semejantes a México donde la patología tiroidea prevalece en un 28% de la población que supera la estadística mundial. (17)

MARCO TEORICO

Resistencia a la insulina

La RI indica la presencia de una respuesta tisular periférica alterada a la insulina secretada endógenamente (3). Además es un estado en el que una concentración dada de insulina produce un efecto biológico menor al esperado. También se ha definido arbitrariamente como el requisito de 200 o más unidades de insulina por día para lograr el control glucémico y prevenir la cetosis. Los síndromes de resistencia a la insulina en realidad conforman un amplio espectro clínico, que incluye la obesidad, la intolerancia a

la glucosa, la diabetes y el síndrome metabólico, así como un estado extremo resistente a la insulina. Muchos de estos trastornos están relacionados con diversas afecciones endocrinas, metabólicas y genéticas. (18)

La resistencia a la insulina conduce a un aumento de la producción de colesterol hepático, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y un aumento del aclaramiento de lipoproteína-colesterol de alta densidad (HDL-C). (3)

La resistencia a la insulina es un proceso complejo, que se caracteriza por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a las acciones biológicas de la insulina, lo cual provoca un aumento compensatorio de la insulina por las células beta del páncreas para mantener en la normalidad los niveles de glucemia. (19)

Fisiopatología de la resistencia a la insulina

En la RI, varias entidades clínicas de este estado son evidentes. La heterogeneidad clínica se puede explicar, sobre una base bioquímica. La insulina se une y actúa principalmente a través del receptor de insulina y también actúa a través del receptor del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1); las acciones celulares de la insulina implican una amplia variedad de efectos sobre las vías de señalización del receptor posterior dentro de las células diana. (18)

La subunidad b del receptor de insulina es una tirosina quinasa, que se activa cuando la insulina se une a la subunidad a; la actividad de la cinasa se autofosforila y media en múltiples acciones de la insulina. Los niveles de insulina ambiental, diversos estados fisiológicos y de enfermedad y los medicamentos regulan la concentración o afinidad del receptor de insulina. (18)

La sensibilidad a la insulina y la secreción están relacionadas recíprocamente; por lo tanto, la resistencia a la insulina resulta en una mayor secreción de insulina para mantener la homeostasis normal de glucosa y lípidos. (20, 21) La relación matemática entre sensibilidad y secreción es curvilínea o hiperbólica. Se cree que varios mediadores señalan a las células B pancreáticas para responder a la resistencia a la insulina; la falla de las señales o de las células B para adaptarse adecuadamente en relación con la sensibilidad a la insulina da como resultado niveles inapropiados de insulina, glucosa en ayunas alterada (IFG), intolerancia a la glucosa (IGT) y diabetes tipo 2. (20, 21)

Evaluación de la resistencia a la insulina

HOMA-IR

La evaluación del modelo homeostático (HOMA) es un método para evaluar la función celular y la resistencia a la insulina (IR) a partir de glucosa basal (en ayunas) e insulina o concentraciones de péptido C (7).

La fórmula inicial empleada por Matthews y otro utiliza 3 determinaciones de insulinemia y glucemia a intervalos de 5 minutos, con la persona a estudiar en condiciones basales en la mañana, las cuales se promedian y se les aplica la fórmula elaborada por esos autores. La justificación para realizar o utilizar 3 muestras para insulinemias y glucemias se basa en que en condiciones basales la insulinemia se mantiene con una liberación mínima con pulsos de secreción de aproximadamente cada 4 minutos, lo cual puede provocar que, al aplicarse la fórmula con una sola determinación de insulinemia, se

podrían modificar los resultados en el valor del índice en cuanto a su precisión para determinar la resistencia a la insulina. (19)

La resistencia a la insulina se calcula usando la fórmula (3):

	Glucose in mass units (mg/dL)	Glucose in molar units (mmol/L)
Lo	$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{405}$	$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{22.5}$

recomendable es que se determinen las glucemias e insulinemias en la mañana, posterior a 10-12 h de ayuno, en 3 oportunidades con intervalos de 5 minutos, ya que se ha podido comprobar que cerca del 70 % de la secreción normal de insulina depende de su liberación pulsátil cada 4-11 minutos. (22, 23)

Calcular el índice HOMA-IR con un solo valor de insulinemia pudiera presentar una mayor variabilidad, lo cual se trata de solucionar con al menos la media de 3 insulinemias, incluso el propio índice HOMA-IR presenta un elevado coeficiente de variación que puede alcanzar el 31 %. (24)

Matsuda

Se propuso un nuevo método para evaluar la sensibilidad a la insulina, que requería determinaciones seriadas de glucosa e insulina antes y después de una carga de glucosa y que tenía una buena correlación con los resultados de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica. Este método se conoce como el índice Matsuda De Fronzo, en el 1999. Comparado con la pinza euglucémica, es más simple de realizar y tiene una buena correlación con la pinza euglucémica. Se puede usar razonablemente como un estándar para comparar con las otras metodologías para estimar la resistencia a la insulina. Este método se conoce como índice Matsuda-DeFronzo o índice de sensibilidad a la insulina compuesto (ISI-Compuesto), que se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{ISI-compuesto} = 10,000 \div \sqrt{[(\text{IPA} \times \text{GPA}) \times (\text{xGPC} \times \text{xIPC})]}$$

Donde, IPA es la insulina plasmática en ayuno en $\mu\text{U/ml}$, GPA la glucosa plasmática en ayuno en mg/dl , xGPC es el promedio de la concentración de glucosa plasmática en todos los puntos de la curva y xIPC es el promedio de la concentración de insulina plasmática en todos los puntos de la curva. (25)

El ISI-Compuesto ha reportado niveles de correlación aceptables contra el clamp hiperinsulinémico en adultos y se ha propuesto un punto de corte 4.5 en adultos, valor útil para predecir la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en un futuro. (25)

Hipotiroidismo subclínico

El HSC se define como la concentración sérica elevada de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), mientras que los niveles de la hormona tiroidea circulante se encuentran dentro del rango normal. (15) La incidencia de HSC varía entre 4% y 10% según el sexo y la edad. (3, 15) La frecuencia de esta leve disfunción tiroidea aumenta con la edad y su frecuencia es significativamente mayor en las mujeres. Se informa que HSC ocurre en el 5% de las mujeres y el 4% de los hombres. En las personas mayores de 60 años, la prevalencia aumenta significativamente y alcanza el 15% en las mujeres y el 8% en la parte masculina de la población. (4, 15, 26,27, 28, 29).

Presentación Clínica

El hipotiroidismo tiene un comienzo insidioso y el diagnóstico puede retrasarse, las manifestaciones cardiovasculares no son reconocidas o son subclínicas (30, 31). El músculo cardíaco y el sistema arterial son los más afectados en el hipotiroidismo. El gasto cardíaco en reposo disminuye, lo que refleja la pérdida de los efectos inotrópicos y cronotrópicos de la hormona tiroidea. Estas alteraciones causan el estrechamiento de la presión del pulso, la prolongación del tiempo de circulación y la disminución del flujo sanguíneo al tejido (32).

Hipotiroidismo y resistencia a la insulina

El hipotiroidismo se ha asociado con trastornos del metabolismo de la glucosa y la insulina que implican una secreción defectuosa de insulina en respuesta a la glucosa, hiperinsulinemia, eliminación alterada de glucosa periférica y resistencia a la insulina (33, 34, 35, 36). La resistencia a la insulina aumenta el efecto nocivo del hipotiroidismo en el perfil lipídico (3, 35).

La evidencia científica temprana ha establecido el papel de las hormonas tiroideas en la regulación de la tasa metabólica basal al influir en la actividad de bombas de cotransporte a nivel celular en casi todos los órganos del cuerpo (37). Estas hormonas influyen en la síntesis de proteínas, las funciones nerviosas, sensibilizan el cuerpo a los efectos de las catecolaminas, metabolizan lípidos, proteínas e hidratos de carbono. Se ha demostrado que el hipotiroidismo manifiesto está asociado con el enlentecimiento del metabolismo, lo que provoca mortalidad y morbilidad a través de varios mecanismos (2).

La insulina y el péptido C son las hormonas pancreáticas que ayudan a estabilizar el nivel de azúcar en la sangre a niveles normales. El hipotiroidismo muestra niveles más altos de insulina en plasma (4). En adultos eutiroideos no diabéticos, la relación entre la TSH sérica y el colesterol parece estar modificada por la RI, de modo que aquellos con mayor TSH sérica y resistencia relativa a la insulina tienen un mayor riesgo de dislipidemia(38). Esto demuestra que el hipotiroidismo es un factor de riesgo de RI, hiperlipidemia, hipercoagulabilidad e inflamación de bajo grado que conduce a enfermedades cardiovasculares (3, 40).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HSC es una entidad común en la práctica clínica diaria y se ha asociado con un perfil de riesgo cardiovascular adverso en adultos y niños.(3, 7, 39) Esto debido a una asociación entre el HSC y una serie de factores que conforman el síndrome metabólico entre ellos la RI, algunos escasos estudios basados en la evaluación por HOMA-IR, un índice práctico y asequible. Convirtiendoen conveniente identificar cuáles pacientes con HSC presentan grados de RI, ya que en nuestro contexto no hay antecedentes de valoración de esta condición en los pacientes diagnosticados.

Debido a que en una minoría continúan datos contradictorios con respecto al HSC y a evaluación de la RI, el efecto en el riesgo cardiovascular y la necesidad de conocer la realidad del paciente mexicano, se hace necesario investigar y utilizar diferentes mecanismos para comparar la RI y disminuir al máximo resultados contradictorios. Por esto se comparan diferentes modelos con son: la evaluación del modelo de homeostasis

(HOMA), la relación glucosa a insulina (G: I), la relación glucosa-péptido C (G: C) y la ferritina en los sujetos hipotiroideos.

Además se hace pertinente la necesidad de utilizar poblaciones con HSC que no se acompañen de otras enfermedades sistémicas para obtener resultados más convincentes de dicha realidad, así de igual forma comparar diferentes características del sujeto con dicha prevalencia.

3. JUSTIFICACION

Ya esclarecido el riesgo de la RI y el HSC (3, 4, 13) se torna relevante la necesidad de identificar la realidad de nuestra población para reducir el riesgo inminente. Pero en nuestra Institución al igual que el país no se han realizado estudios que evidencien la prevalencia de dichas condiciones de salud ni las características que poseen los sujetos que pudiesen padecerlas.

En la actualidad no existe literatura suficiente ni actualizada que aborde este tema y es más que evidente que la realidad varía en cuanto a las características geográficas, demográficas, culturales y de desarrollo para el desarrollo de ciertas enfermedades crónicas no transmisibles.

Se concluye además que el método de determinación de RI en HSC es práctico y aplicable a todas las sociedades, porque una sola determinación de insulinemia para aplicar el HOMA-IR resulta de utilidad en la práctica diaria.

4. HIPOTESIS

Si los pacientes con trastornos tiroideos manifiestos cursan con resistencia a la insulina, entonces, los pacientes con Hipotiroidismo subclínico presentan resistencia a la insulina determinado mediante métodos HOMA-IR y Matsuda.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar el grado de resistencia a la insulina en pacientes con Hipotiroidismo subclínico del servicio de Endocrinología del Hospital General de México.

5.2 Objetivos específicos:

1. Establecer la resistencia a la insulina mediante la determinación del HOMA IR de los pacientes con Hipotiroidismo subclínico.

2. Conocer la resistencia a la insulina mediante la realización del Matsuda de los pacientes con Hipotiroidismo subclínico.
3. Comparar la efectividad de los métodos HOMA IR y Matsuda para determinar la resistencia a la insulina.
4. Determinar la relación entre la resistencia de insulina y el sexo en pacientes con hipotiroidismo subclínico.
5. Identificar la relación la resistencia de insulina y la edad en pacientes con hipotiroidismo subclínico.
6. Determinar la relación la resistencia de insulina y el IMC en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo de estudio:

Se realizó un estudio analítico, de corte transversal, prospectivo, para determinar el grado de resistencia a la insulina en pacientes con Hipotiroidismo subclínico del servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período febrero – junio 2018.

6.2 Población y muestra:

El universo objeto de estudio estuvo compuesto por todos los pacientes que acudieron a la consulta del servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período febrero – junio 2018 y que resultaron con Diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

La población objeto de estudio estuvo compuesta por todos los pacientes que acudieron a la consulta del servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período establecido, con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y que cumplieron con los criterios de inclusión.

6.3 Tamaño y método de Selección de la muestra:

Para la determinación del tamaño de la muestra se utilizó el método de proporción, en donde se espera que la proporción que presente resistencia a la insulina, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión sea del 70%, con un nivel de confianza del 90% y un poder estadístico del 80% y una delta de 0.1, con estas características el tamaño de la muestra es de 81 pacientes.

6.4 Criterios de Inclusión y exclusión

Fueron incluidos los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

6.4.1 Criterios de inclusión:

- 1) Paciente mayor de 18 años de edad.
- 2) Paciente que acudiera a la consulta de Endocrinología en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga entre febrero y junio 2018.
- 3) Casos recién diagnosticados y no tratados de hipotiroidismo subclínico.
- 4) Paciente que acepte la participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

6.4.2 Criterios de exclusión de los pacientes:

- Diabetes mellitus
- Poliquistosis ovárica
- Tuberculosis
- Otras enfermedades sistémicas: Trastornos hepáticos, trastornos renales e insuficiencia cardíaca congestiva
- Ingesta de píldoras anticonceptivas orales, estatinas y otros medicamentos que alteren las funciones de la tiroides y los niveles de lípidos.
- El embarazo y la menopausia.

6.5 Definición de las variables

Las variables que fueron medidas en la investigación propuesta son:

- a. Características demográficas (sexo, edad, IMC)
- b. Hipotiroidismo subclínico
- c. Resistencia a la insulina
- d. Resistencia a la insulina por HOMA-IR
- e. Resistencia a la insulina por Matsuda

Independientes: edad, sexo, IMC, hipotiroidismo subclínico

Dependientes: Resistencia a la insulina

Tabla de operacionalización de las variables (Ver anexo)

6.6 Procedimiento

Con el propósito de delimitar y ejecutar el proyecto de investigación se solicitaron y cumplieron con una serie de requisitos para obtener la aprobación por parte de los organismos incumbentes.

Por esto, previo al inicio de la ejecución del trabajo, se procedió a cumplir con lo siguiente:

Procedimiento previo a la recolección de la muestra:

Se solicitó el consentimiento y autorización por parte del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, el servicio de endocrinología para la realización de la investigación en el Hospital. Luego se sometió el protocolo de investigación para la solicitud de evaluación por el Comité de Bioética de Investigaciones Médicas del Hospital y la universidad.

Solicitud de Aprobación del tema de investigación:

Se solicitó al Comité de Bioética de Investigación la aprobación del tema: Resistencia a la insulina en pacientes con Hipotiroidismo subclínico del servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período febrero – junio 2018.

Se realizó un cronograma de actividades, en el cual se distribuyeron las tareas y así se aseguró el cumplimiento de cada actividad. La recolección de los datos se obtuvo por los integrantes de la investigación. Se llevó a cabo de la siguiente manera:

- Se procedió a la captación de la población objeto de estudio en el área de consulta de endocrinología del Hospital General de México. La metodología usada fue que en ésta área se encuentran residentes y adscritos, quienes notificarán al investigador la presencia de un sujeto con HSC.
- Se le explicó a cada individuo el objetivo del estudio, para así contar con su aprobación mediante la firma del consentimiento informado correspondiente a la investigación propuesta. Recalcándose el hecho de que no se modificaría la evaluación o manejo si no que sólo se le llenará un formulario y un breve examen físico para determinar los objetivos propuestos.
- Se evaluó al paciente de forma habitual en la consulta y se pasó luego al espacio de examen físico y se evaluó el paciente de igual forma, para proceder a llenar el instrumento de recolección de la información, , que constaba de:
 - Número de historia clínica del paciente (ECU)/orden de selección del paciente.
 - Fecha: día y mes del encuentro con el paciente.
 - Datos generales: iniciales del nombre, edad, sexo
 - Antecedentes personales (HTA, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hábito tabáquico)
 - Examen físico completo incluyendo TA, Índice de masa corporal.

- Resultados de pruebas de laboratorios

Luego se procedió a tabular los hallazgos en las variables, con los cuales se procedió al análisis de los datos.

6.7 Análisis estadístico

Finalizada la recolección, los datos se tabularon y se desarrolló una base de datos en Microsoft Excel 2010, para Windows Vista Home Edition y para redactar el trabajo se utilizó Microsoft Word. Los gráficos también se realizaron en dichos programas. Para el análisis estadístico y el procesamiento de los datos mediante tablas de contingencia se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19.0.

6.7.1 Plan de análisis

Se procesó la información recolectada de manera electrónica en el programa estadístico SPSS versión 19.0, y se integró la información obtenida en distintos esquemas (cuadros y gráficos). En los cuadros se esquematizaron los datos arrojados por el formulario y los gráficos representaron la información tabulada en los cuadros.

6.7.2 Cruce de variables y pruebas estadísticas:

Los cruces de variables analizados se establecieron de forma que respondan a las preguntas de investigación. Los resultados de cruces de dos variables cualitativas se presentaron mediante las pruebas estadísticas, que estimaron su significancia estadística de acuerdo a cada caso.

A continuación se presentan los cruces de variables:

Cruce de Variables

1. Resistencia por HOMA-IR, frecuencia.
2. Resistencia a la insulina por Matsuda, frecuencia.
3. Resistencia a la insulina vs. sexo, Chi²
4. Resistencia a la insulina vs. edad, Chi².
5. Resistencia a la insulina vs. IMC, Chi².

6.8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

El estudio propuesto para la investigación se consideró ético porque respeta la integridad física de cada individuo, ya que no realiza pruebas o experimentos en los sujetos, además se les aplica el procedimiento diagnóstico adecuado y equitativo en cada individuo y así no se les limita de recibir un procedimiento diagnóstico para poder lograr sus objetivos. No se interferirá en la metodología de manejo sino que se le explicará el destino de la información obtenida.

Al igual que la mayoría de las investigaciones relacionadas, el presente trabajo de investigación se realizó con estricto apego a la declaración de Helsinki (35), promulgada en la 64ava Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013, Asociación Médica Mundial (AMM), tomando en cuenta los siguientes párrafos:

Donde en su *Párrafo 11* dice “En la investigación médica es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación”.

Así como en su *Párrafo 27* dice “Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal, esta persona no debe ser incluida en la investigación, que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica solo un riesgo y costo mínimo”.

6.9 RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Con base a este estudio se podrá tener ya un control sobre nuestros pacientes con hipotiroidismo subclínico ya que carecemos de dicho registro, así como poder obtener el registro de protocolo e inscripción al programa de titulación oportuna que ofrece la UNAM y así contar con el grado de especialista en endocrinología (Tesis) y probablemente la presentación oral del trabajo en el congreso nacional de la sociedad mexicana de nutrición y endocrinología, y continuar en las próximas generaciones con el registro y seguimiento de estos pacientes.

6.9.1 RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

RECURSOS Y FACTIBILIDAD.

Humanos:

El investigador principal y asociado detectarán a los pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo sub clínico reportados en el expediente, y se le solicitará al paciente previo firma consentimiento informado formar parte del protocolo RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO para realizar llenado de hoja de recolección de datos y curva de tolerancia oral a la glucosa con toma de muestra, además de la recolección y análisis de datos de hoja de registro.

Físicos:

Consulta Externa de primera vez y subsecuente de la unidad hospitalaria de tercer nivel, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Servicio de Endocrinología.

Equipo de cómputo.

Base de datos SPSS-Excel.

Financieros:

Propios de la institución, no se requiere financiamiento externo.

Factibilidad:

Estudio ampliamente factible ya que como se ha descrito, no requiere financiamiento.

7. RESULTADOS

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

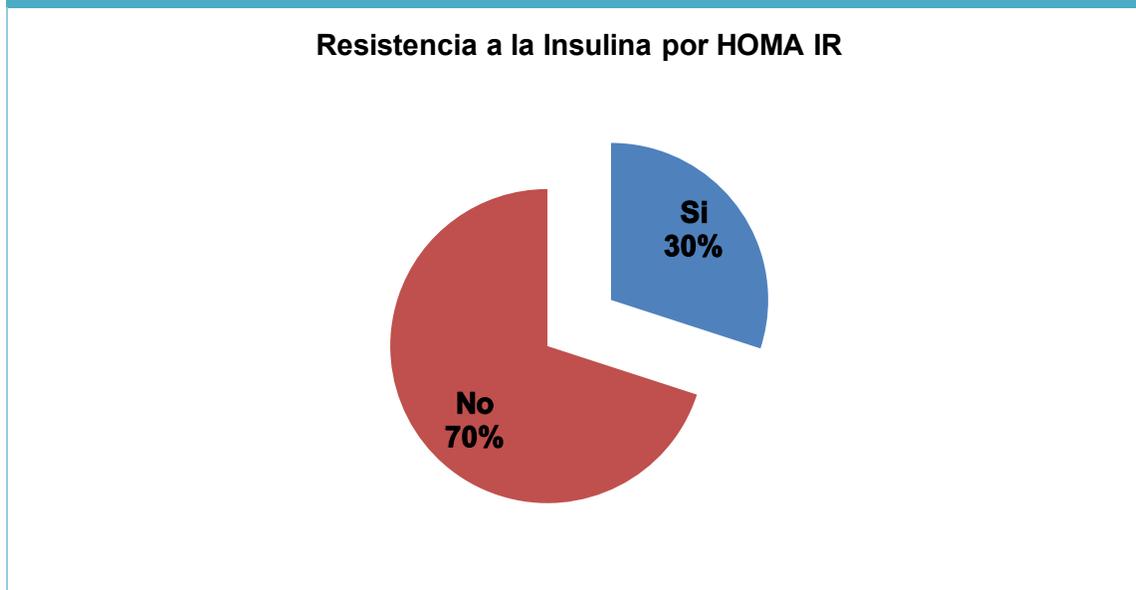
Para darle respuesta a los objetivos propuestos en secciones anteriores los datos recogidos durante el periodo de recolección de la información se organizaron en tablas y gráficas. Se reclutaron un total de 30 pacientes mayores de 18 años, recién diagnosticados y no tratados con hipotiroidismo subclínico en la consulta de Endocrinología en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga entre febrero y junio 2018, las características sociodemográficas de la población se describen en la tabla 1. Se encontró una población adulta joven con 2/3 partes de los individuos con una edad de 50 años ó menos, preponderantemente de sexo femenino (90%) y en su mayoría en sobrepeso (43.3%).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con hipotiroidismo subclínico			
		Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad	18-40 años	11	36.7
	41-50 años	9	30.0
	51-60 años	5	16.7
	Más de 60 años	5	16.7
Sexo	Masculino	3	10.0
	Femenino	27	90.0
Estatus ponderal	Insuficiencia Ponderal	0	0.0
	Normal	10	33.3
	Sobrepeso	13	43.3
	Obesidad	7	23.3

De los pacientes incluidos, 9 presentaron un índice de evaluación de resistencia a la insulina del modelo de homeostasis (HOMA-IR) mayor a 2.5 para una prevalencia de resistencia a la insulina de 30.0% (Tabla 2, gráfica 2).

Tabla 2. Prevalencia de resistencia a la insulina pacientes con hipotiroidismo subclínico mediante la determinación del HOMA IR		
	Resistencia a la Insulina por HOMA IR	
	Frec.	%
Si	9	30.0
No	21	70.0
Total	30	100.0

Gráfica 1. Prevalencia de resistencia a la insulina pacientes con hipotiroidismo subclínico mediante la determinación del HOMA IR



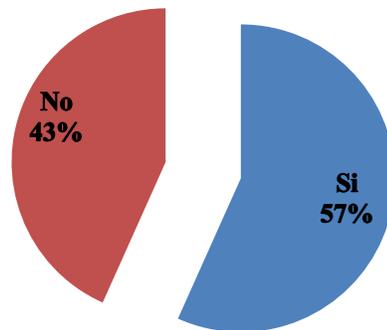
Diecisiete de los individuos incluidos presentaron un índice de Matsuda menor a 4, por lo que usando este índice se afirma que la prevalencia de resistencia a la insulina en los pacientes con hipotiroidismo subclínico fue de un 56.7% al momento del diagnóstico (Tabla 3, gráfica 2).

Tabla 3. Prevalencia de resistencia a la insulina pacientes con hipotiroidismo subclínico mediante la realización del Matsuda

	Resistencia a la Insulina	
	Frec.	%
Si	17	56.7
No	13	43.3
Total	30	100.0

Gráfica 2. Prevalencia de resistencia a la insulina pacientes con hipotiroidismo subclínico mediante la realización del Matsuda

Resistencia a la Insulina por Matsuda



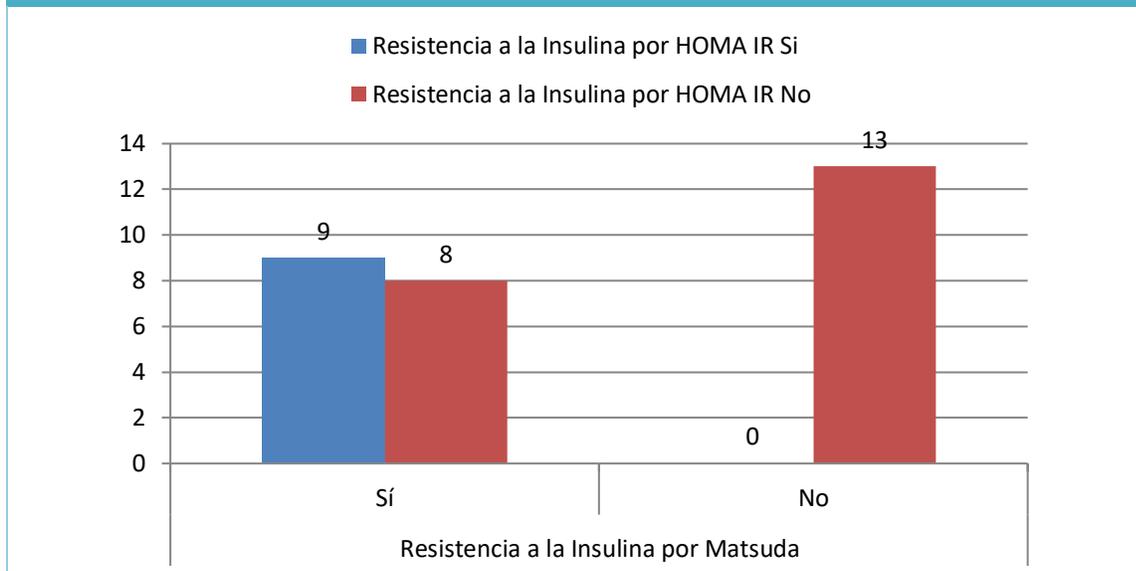
Cuando se compararon ambos índices para el diagnóstico de la resistencia a la insulina se encontró que si se combina el diagnóstico de resistencia a la insulina por la positividad de uno de los métodos, sea un índice de HOMA-IR mayor a 2.5 o un índice de Matsuda menor a 4, la resistencia a la insulina se identifica en 17 individuos para una prevalencia de 56.7% (Tabla 4, gráfica 3). Todos los pacientes con diagnóstico de resistencia a la insulina por HOMA IR fueron identificados también por Matsuda. De los 17 identificados por Matsuda, HOMA concordó en el diagnóstico de 9 (52.9%). Esta asociación fue estadísticamente significativa, al usarse Chi cuadrado como prueba se obtuvo una p menor al 0.05 colocado como límite de confianza.

Tabla 4. Relación entre la resistencia a la insulina según Matsuda y HOMA IR en los pacientes con hipotiroidismo subclínico

Resistencia a la Insulina por HOMA IR	Resistencia a la Insulina por Matsuda				Total		p*
	Sí		No		Frec.	%	
	Frec.	%	Frec.	%			
Si	9	30.0	0	0.0	9	30.0	0.002
No	8	26.7	13	43.3	21	43.3	
Total	17	56.7	13	43.3	30	100.0	

* Valor de p obtenido con el uso de Chi cuadrado para estimar significancia estadística

Gráfica 3. Relación entre la resistencia a la insulina según Matsuda y HOMA IR en los pacientes con hipotiroidismo subclínico



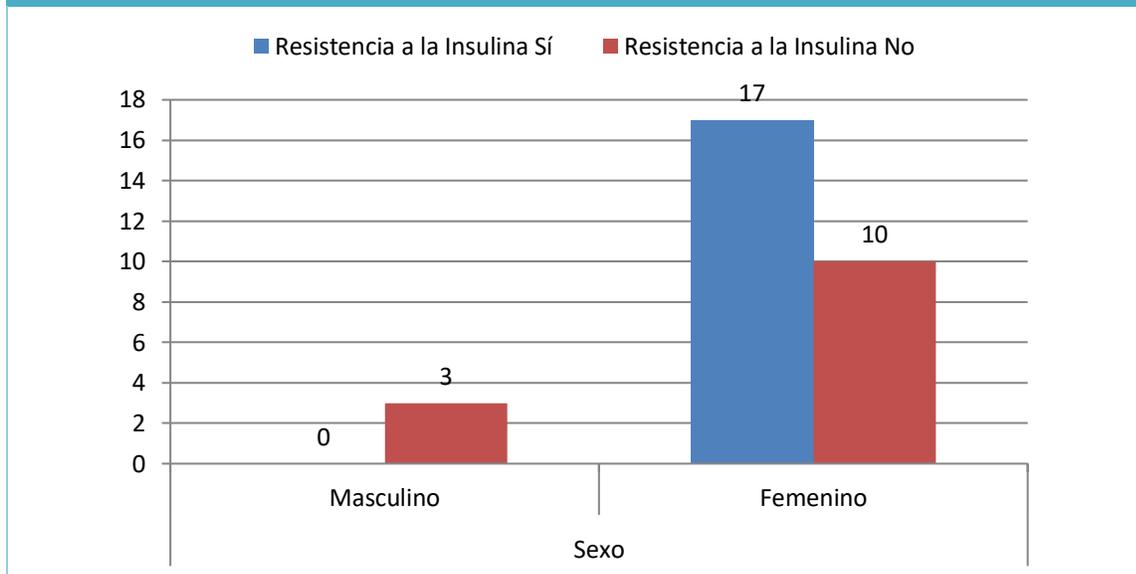
Una vez establecida la prevalencia de resistencia a la insulina en individuos con hipotiroidismo subclínico se quiso buscar si algunos factores tienen asociación con su aparición. El primer factor analizado fue el sexo (Tabla 5, gráfica 4), se encontró que en el grupo de individuos de sexo masculino no se presentaron casos de resistencia a la insulina, sin embargo esta entidad nosológica se aisló en el 63% (17/27) de las mujeres. La prevalencia de resistencia a la insulina fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres con prevalencia de 63.0% vs. 0.0%, respectivamente. Al usar Chi cuadrado como prueba para determinar la significancia estadística de esta asociación se obtuvo una $p = 0.037$, por lo que se afirma que las diferencias observadas en las distribuciones de frecuencia son estadísticamente significativas.

Tabla 5. Relación entre la resistencia a la insulina y el sexo de los pacientes con hipotiroidismo subclínico

Sexo	Resistencia a la Insulina				Total		p*
	Sí		No		Frec.	%	
	Frec.	%	Frec.	%			
Masculino	0	0.0	3	10.0	3	10.0	0.037
Femenino	17	56.7	10	33.3	27	90.0	
Total	17	56.7	13	43.3	30	100.0	

* Valor de p obtenido con el uso de Chi cuadrado para estimar significancia estadística

Gráfica 4. Relación entre la resistencia a la insulina y el sexo de los pacientes con hipotiroidismo subclínico



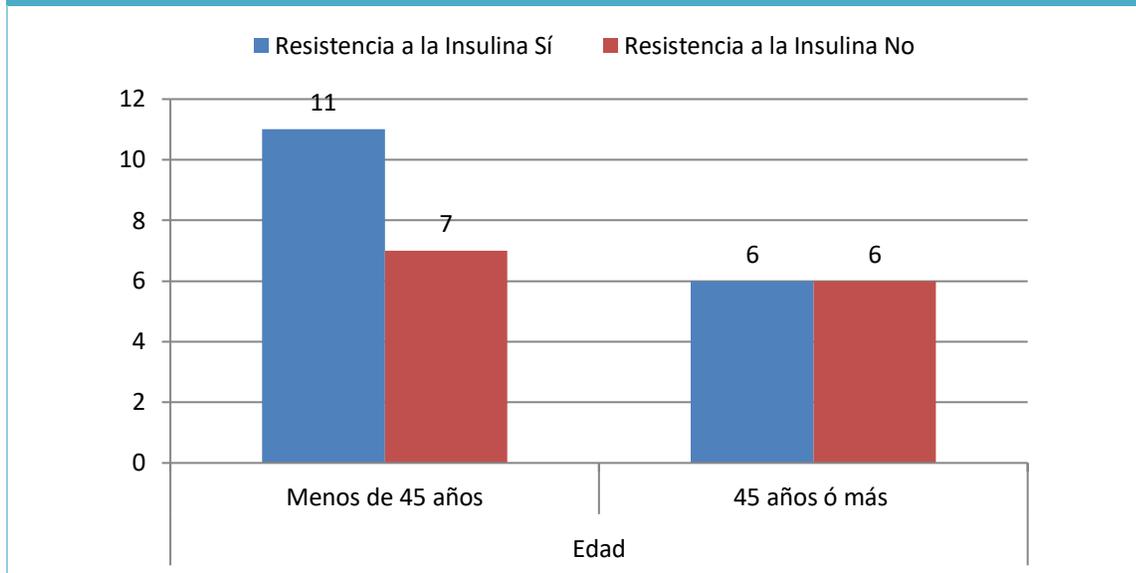
Otro factor con el que se buscó establecer la asociación de la aparición de la resistencia a la insulina en los pacientes con hipotiroidismo subclínico fue la edad, en este caso los individuos se dividieron en 2 grupos usando como corte la mediada de la edad, 44 años (Tabla 6, gráfica 5). En los individuos con 44 años ó menos la prevalencia de la resistencia a la insulina fue de 61.1% (11/18), en los individuos con más de 44 años el 50% (6/12) presentaron resistencia a la insulina. La mayor prevalencia de resistencia a la insulina observada en los individuos más jóvenes se debe a una distribución dada por el azar, pues al usar Chi cuadrado como prueba estadística se encontró una $p = 0.547$ valor que excede el 0.05 colocado como límite de confianza.

Tabla 6. Relación entre la resistencia a la insulina y la edad de los pacientes con hipotiroidismo subclínico

Edad	Resistencia a la Insulina				Total		p*
	Sí		No		Frec.	%	
	Frec.	%	Frec.	%			
≤ 44 años	11	36.7	7	23.3	18	60.0	0.547
> 44 años ó más	6	20.0	6	20.0	12	40.0	
Total	17	56.7	13	43.3	30	100.0	

* Valor de p obtenido con el uso de Chi cuadrado para estimar significancia estadística

Gráfica 5. Relación entre la resistencia a la insulina y la edad de los pacientes con hipotiroidismo subclínico



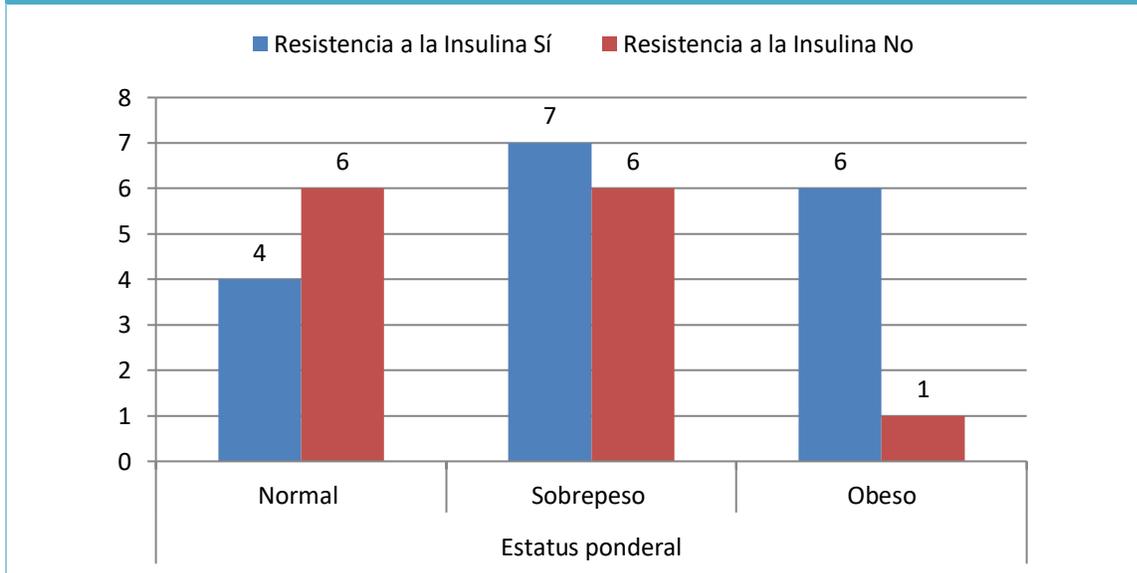
El último factor que se buscó asociar a la aparición de resistencia a la insulina en los pacientes con hipotiroidismo subclínico fue el estatus ponderal del paciente al momento del diagnóstico (Tabla 7, gráfica 6). El 33.3% (10/30) de los individuos tenían un peso normal, el restante 66.7% se encontraba compuesto en mayor proporción por individuos en sobrepeso (43.3%) y en menor cuantía por pacientes obesos (23.3%). La prevalencia de resistencia a la insulina aumentó conforme aumentó el estatus ponderal de los pacientes, en los individuos con un estatus ponderal normal la incidencia de resistencia a la insulina fue de un 40.0% (4/10), esta prevalencia alcanzó el 53.8% (7/13) en los pacientes con sobrepeso y hasta un 85.7% (6/7) en los individuos obesos. Sin embargo, las diferencias observadas en las distribuciones de frecuencia no alcanzaron significancia estadística al usar la prueba de Chi cuadrado como prueba pues se obtuvo una $p > 0.05$ (0.167), valor colocado como mayor error alfa admitido.

Tabla 7. Relación entre la resistencia a la insulina y estatus ponderal de los pacientes con hipotiroidismo subclínico

Estatus ponderal	Resistencia a la Insulina				Total		p*
	Sí		No		Frec.	%	
	Frec.	%	Frec.	%			
Normal	4	13.3	6	20.0	10	33.3	0.167
Sobrepeso	7	23.3	6	20.0	13	43.3	
Obeso	6	20.0	1	3.3	7	23.3	
Total	17	56.7	13	43.3	30	100.0	

* Valor de p obtenido con el uso de Chi cuadrado para estimar significancia estadística

Gráfica 6. Relación entre la resistencia a la insulina y estatus ponderal de los pacientes con hipotiroidismo subclínico



8. DISCUSIÓN

El hipotiroidismo subclínico es la forma más común del espectro de enfermedad tiroidea, su asociación con el aumento del riesgo cardiovascular ha sido controvertido, uno de los mecanismos probables para establecer esta relación es el aumento de la resistencia a la insulina pero esta asociación no ha podido ser demostrada en todas las series. Algunas investigaciones afirman la asociación entre ambas entidades nosológicas (6, 8, 9, 10); otras encuentran un aumento en los índices de resistencia a la insulina en los pacientes con hipotiroidismo subclínico pero sin que esta diferencia alcance significancia estadística (7, 11, 12) y otros no encuentran la asociación (14).

Se recolectaron los datos de 30 pacientes con hipotiroidismo subclínico en la consulta de Endocrinología en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga entre febrero y junio 2018, a los que aun no se les había iniciado tratamiento sustitutivo. Se encontró una población en su mayoría mujeres (66.7%), con una edad entre 24 y 76 años con un promedio de 45.47 ± 12.46 años. El tiempo promedio de diagnóstico del hipotiroidismo subclínico fue de 13.23 ± 23.15 meses. El índice de masa corporal promedio fue de 27.94 ± 6.11 Kg/m². La glicemia basal promedio 100.70 ± 19.45 mg/dL y la insulina basal 10.84 ± 7.75 μ U / mL.

La prevalencia de resistencia a la insulina fue de un 56.7% (17/30), medida por un índice de evaluación de resistencia a la insulina del modelo de homeostasis (HOMA-IR) mayor

a 2.5 y/o un índice de Matsuda menor de 4. Esta prevalencia es mucho mayor a la prevalencia reportada en la población general que varía de un 3 a un 16% (18). Esto puede explicarse por las características propias de la población estudiada, pero también deben tomarse en cuenta factores externos como la definición utilizada para definir resistencia a la insulina. En nuestra propia población si solo se utiliza el índice de HOMA IR mayor a 2.5 como parámetro la prevalencia de la resistencia a la insulina cae a un 30.0% (9/30).

El hipotiroidismo subclínico, como la mayoría de las enfermedades tiroideas, es más prevalente en mujeres por lo que no sorprende que dos tercios de la población estudiada fueran de sexo femenino. Igualmente la resistencia a la insulina, aunque ocurre en ambos sexos, es más común en el sexo femenino (18); los hallazgos de esta investigación concuerdan con la literatura con una prevalencia de resistencia a la insulina significativamente mayor en las mujeres que en los hombres con 63.0% vs. 0.0% ($p = 0.037$), respectivamente. Igualmente se encontró que los hombres tuvieron un índice de HOMA IR promedio de 1.42 ± 0.03 , valor significativamente menor al índice de HOMA IR promedio de 2.96 ± 2.45 encontrado en las mujeres ($p = 0.003$). No se observó diferencia entre los valores promedio del índice de Matsuda cuando los pacientes se agruparon por sexo (hombres 5.07 ± 1.52 vs. mujeres 3.66 ± 2.45 , $p = 2.45$).

En cuanto a la relación edad y resistencia a la insulina, la asociación más fuerte encontrada entre la resistencia a la insulina y los factores de riesgo cardiovasculares se encuentra en los adultos jóvenes más comúnmente que en aquellos individuos de menor edad (18). En nuestro caso la asociación entre la edad de los individuos y la aparición de resistencia a la insulina no pudo ser demostrado. Aunque la prevalencia en los individuos de 44 años ó menos fue mayor que en los mayores de 44 años esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.547$). Se observó además que el promedio de índice de HOMA IR en los individuos de menor edad fue mayor que en aquellos individuos de mayor edad, pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística (HOMA IR ≤ 44 años 3.18 ± 2.72 , HOMA IR > 44 años 2.25 ± 1.68 , $p = 0.258$). Visto de otra manera, la edad promedio en los individuos con resistencia a la insulina fue menor que en aquellos que no tienen esta entidad nosológica, sin que la diferencia alcanzara significancia estadística con edades promedio de 42.24 ± 11.64 años y 49.69 ± 12.66 años respectivamente ($p = 0.111$).

La prevalencia de resistencia a la insulina aumentó conforme aumentó el estatus ponderal de los pacientes. En los individuos con un estatus ponderal normal la incidencia de resistencia a la insulina fue de un 40.0%, valor que se elevó hasta un 53.8% en los pacientes con sobrepeso y hasta un 85.7% en los individuos obesos; sin que estas diferencias alcanzaran significancia, $p = 0.167$. Sin embargo, esta afirmación debe hacerse con precaución debido a que el poder de la prueba se ve limitado por el exceso de casillas con valores por debajo de 5. Por lo que se analizaron los datos desde un punto de vista cuantitativo, se encontró que en promedio el valor del índice de masa corporal de los pacientes fue significativamente mayor en los pacientes con resistencia a la insulina cuando fueron comparados con los pacientes que no tenían resistencia a la insulina con valores de 30.02 ± 7.16 Kg/m² vs. 25.26 ± 2.86 Kg/m², respectivamente ($p = 0.032$). Igualmente se encontró una correlación positiva moderada entre el índice de masa corporal de los pacientes y el índice de HOMA IR, $r = 0.681$, $p < 0.001$; y una correlación negativa débil entre el índice de masa corporal y el índice de Matsuda $r = -0.407$, $p = 0.026$.

La alta prevalencia de resistencia a la insulina encontrada en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y las importantes implicaciones conocidas de esta entidad para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares hace proponerse que ante el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico la búsqueda de la resistencia a la insulina se realice como parte del abordaje inicial de los pacientes.

9. CONCLUSIONES

La prevalencia de resistencia a la insulina fue de un 56.7%, medida (HOMA-IR) y/o Matsuda.

La frecuencia de resistencia a la insulina significativamente mayor en las mujeres que en los hombres con 63.0% vs. 0.0% ($p = 0.037$).

No se encontró relación entre la edad y la aparición de resistencia a la insulina ($p = 0.547$).

La frecuencia de resistencia a la insulina para pacientes normopeso, sobrepeso y obesos fue de 40.0%, 53,8% y 85.0%

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rameshwar S, Girish S, Shashikant G. Insulin resistance in sub clinical hypothyroidism. *Int J Res MedSci*. 2015 Jun; 3(6):1420-1425.
2. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, Mitrou P, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009 May;160(5):785-90. doi: 10.1530/EJE-08-0797.
3. Singh BM, B Goswami, V Mallika. Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital. *Indian J ClinBiochem*. 2010; 25(2):141-45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3453097/>
4. PurohitPurvo. La estimación de la insulina sérica, la evaluación del modelo de Homeostasis - resistencia a la insulina y péptido C puede ayudar a identificar el posible riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con trastorno tiroideo. *Indio J EndocrinolMetab*. 2012; 16 : S97-103. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354938/>
5. Goswami B, Singh B. Diabetes. *MetabSyndr*. 2012 de julio a septiembre; 6 (3): 163-6.
6. Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Bhongir AV. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *International journal of health sciences and research*. 2014;4(9):147-153. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286301/>
7. Upadya, Suma MN, Srinath KM, Prashant A, Doddamani P, SV S. Effect of Insulin Resistance in Assessing the Clinical Outcome of Clinical and Subclinical Hypothyroid Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2015; 9(2):OC01-OC04. doi:10.7860/JCDR/2015/9754.5513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378759/>

8. Yang N, Yao Z, Miao L, Liu J, Gao X, Fan H, Hu Y, Zhang H, Xu Y, Qu A, Wang G. Novela Evidencia Clínica de una Asociación entre Homocisteína e Insulina Resistencia en pacientes con hipotiroidismo o hipotiroidismo subclínico. PLoS Uno. 4 de mayo de 2015; 10 (5): e0125922. doi: 10.1371 / journal.pone.0125922. eCollection 2015.
9. Basarikatti R, Fatima F. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism patients. Indian J. Sci. Res. 2016; 7(1): 155-158. Available from: https://www.ijsr.in/upload/1837358063Chapter_23.pdf
10. Khan, Fazal S, Ijaz N, Manzoor A, Asif S, Rafi N, et al. Insulin Resistance and Glucose Levels in Subjects with Subclinical Hypothyroidism. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP. (2017). 27. 329-333.
11. Sridevi A, Vivekanand B, Giridhar G, Mythili A and Subrahmanyam, V. Insulin resistance and lipid alterations in subclinical hypothyroidism. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2012; 16(2), pp.345-347.
12. Maleki N, Kazerouni F, Hedayati M, Rahimpour A , Maleki H. Assessment of cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism. Acta cardiológica. 2016; 71 (6): 691-967. Availablefrom: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/AC.71.6.3178188>
13. Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. hipotiroidismo subclínico y resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: ¿existe alguna relación? *Revista iraní de medicina reproductiva* . 2014; 12 (7): 481-486.
14. Aksoy N, Yeler MT, Ayan NN, Ozkeskin A, Ozkan Z, Serin NO. Association between thyroid hormone levels and insulin resistance and body mass index. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2015;31(6):1417-1420. doi:10.12669/pjms.316.7560.
15. Pesic M, Radojkovic D, Antic S, Kocic R, Stankovic-Djordjevic D. Subclinical hypothyroidism: association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. Medical Biotechnology. (2015); 29 (1): 157-163. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2014.991136?scroll=top&needAccess=true#aHR0cDovL3d3dy50YW5kZm9ubGluZS5jb20vZG9pL3BkZi8xMC4xMDgwLzEzMTAyODE4LjIwMTQuOTkxMTM2P25lZWRY2Nlc3M9dHJ1ZUBAQDA=>

16. Monárrez C, Navarrete R, Martínez M, Hernández A, Villegas L. Hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome metabólico en la consulta de Medicina interna de un Hospital General en la ciudad de Chihuahua. *RevEspMédQuir*2014;19:23-29. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2014/rmq141e.pdf>
17. Páez Iturralde, Joanna Alexandra. Prevalencia de hipotiroidismo sub clínico y clínico y su asociación con el síndrome metabólico, Pablo Jaramillo Cuenca, 2016. Tesis previa a la obtención del Grado Académico de Magister en Investigación de la Salud. 2017. Dr. Jaime Rosendo Vintimilla Maldonado. <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/27303/1/TESIS.pdf>
18. Olatunbosu S, Griffing G. Insulin resistance. [Base de datos en Internet]. Copyright © 1994-2017 por WebMD LLC. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview?pa=nFLxtUYg9t57ilKWndWSE%2BAu19B7a6ZPJrp7O52hga4ic1tQthBVuM4IZN6C8fPcNFsYxDuz%2Fz2hge3aAwEFsw%3D%3D>
19. Hernández Yero José Arturo, Tuero Iglesias Ángela, Vargas González David. Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2011 Ago [citado 2017 Nov 29] ; 22(2): 69-77. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200002&lng=es
20. Ahrén B, Pacini G. Islet a la resistencia a la insulina: mecanismos e implicaciones para la intervención. *Diabetes ObesMetab* . 2005 7 de enero (1): 2-8. .
21. Mari A, Ahrén B, Pacini G. Evaluación de la secreción de insulina en relación con la resistencia a la insulina. *CurrOpinClinNutrMetabCare* . 2005 Sep. 8 (5): 529-33.
22. Haffner SM, Gonzalez C, Meittinen H, Kennedy E, Dtem M. A prospective analysis of the HOMA model. *Diabetes Care*. 1996;19:138-41.

23. Hernández Yero JA, Vargas González D. Utilidad de Diamel en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento combinado con glibenclamida. *AvDiabetologia*. 2007;23(1):284-90.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RL. Homeostatic model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
25. Martínez Basila, A., Maldonado Hernández, J. and López Alarcón, M. (2011). Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 68(5), pp.397-404.
26. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med*. 2000;160(4):526-534.
27. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *ClinEndocrinol*. 1995;43(1):55-68.
28. Makadia, MayurGoradhanbhai et al. "Study of Glycated Haemoglobin (HbA1c) In Non-Diabetic Subjects with Subclinical Hypothyroidism." *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR* 11.4 (2017): BC01–BC04. *PMC*. Web. 29 Nov. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449772/>
29. Sgarbi, J., Teixeira, P., M. Z. Maciel, L., Mazeto, G., Vaisman, M., Montenegro Junior, R. and Ward, L. (2013). The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Brasileira Endocrinologia Metabolismo*, 57(3), pp.166-183.
30. Reed LP, FD Terry, DH Ian. Thyroid physiology and Diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders and Hypothyroidism and Thyroiditis. In *Williams Text book of Endocrinology*. 10th Edition. W.B. Saunders Company; 2003; 331–355.

31. Larey JJ, Weetman Antony P. Disorders of thyroid gland, Harrison's principles of internal medicine. 16th Edition. The McGraw Hill Companies; 2005; pp. 2104–13.
32. Ellen WS, HW Gordon. The heart in endocrine disorders, A text book of Cardiovascular Medicine. 6th Edition. W.B. Saunders Company; 2001; pp. 2158–59.
33. Van Tienhoven-Wind LJ, Dullaart RP. Low-normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. *Nutrients*. 2015 Feb 16; 7(2):1352-77. doi: 10.3390/nu7021352.
34. Peppas M, C Koliaki, SP Nikolopoulou, SA Raptis. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J BiomedBiotechnol*. 2010;2:1–13. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/527850/>
35. Yu Q, Wang J. Subclinical Hypothyroidism in PCOS: Impact on Presentation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk. *Biomed Research International*. (2016, July 12); 2016:1-7. Available from: CINAHL with Full Text. <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=14&sid=66a66199-abac-4200-8f81-f1f9a7aa71c5%40sessionmgr4006>
36. Yang L, Lv X, Yue F, Wei D, Liu W, Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocrine Research* [serial on the Internet]. (2016, May), [cited January 20, 2018]; 41(2): 158-165. Available from: Academic Search Complete. <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=3f3c6e6c-ada1-46da-9ea6-49567a627ed6%40sessionmgr4009>
37. Ahmed, Al Sayed and Al Ali Nadia. (2006). Subclinical Hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwait women. *Endocrine journal*, 53 (5), pp. 653-657.
38. Chubb SAP, WA Davis, TME Davis. Interacciones entre la función tiroidea, la sensibilidad a la insulina y las concentraciones séricas de lípidos; El estudio de Fremantle Diabetes. *J ClinEndocrinolMetab*. 2005; 90 (9): 5317-20.
39. Yadav Y, Saikia U, Sarma D, Hazarika M. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. *Indian Journal Of Endocrinology & Metabolism*. (2017, Nov); 21(6): 823-829. Available from:

Academic

Search

Complete.

<http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=15&sid=66a66199-abac-4200-8f81-f1f9a7aa71c5%40sessionmgr4006>

40. Arranz C, González RM, Álvarez A, Rodríguez B, Reyes A. Reference criteria for insulin secretion indicators and of the lipid parameters in a hospital mixed population. Rev Cubana Endocrinol. 2010;21:1-12.

ANEXOS

	4,2pg / ml, T4: 0,89-1,76 ng / dl).			
3. Resistencia a la insulina	La resistencia a la insulina se estimará utilizando la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-IR) se deriva del producto de: glucosa en ayunas (mg / dL) insulina en ayunas (μ U / mL) /22.5 y Matsuda=10,000 \div $\sqrt{[(IPA*GPA)*(xGPC * xIPC)]}$;	Cuantitativa	Nominal	Si No

Abreviaturas: IPA es la insulina plasmática en ayuno en μ U/ml, GPA la glucosa plasmática en ayuno en mg/dl, xGPC es el promedio de la concentración de glucosa plasmática en todos los puntos de la curva y xIPC es el promedio de la concentración de insulina plasmática en todos los puntos de la curva.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

No. Paciente:

Fecha:

I. INFORMACION PERSONAL:

Instrucciones: Completa la siguiente información poniendo una "X" en las casillas o escribiendo la información requerida.

1. Iniciales del paciente
2. Sexo: M F
3. Edad:
4. IMC: _____
5. Tiempo de diagnóstico del Hipotiroidismo subclínico _____

37

II. CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

Hora	Glucosa	Insulina
Basal		
30 minutos		
60 minutos		
90 minutos		
120 minutos		

Indices de resistencia

HOMA IR	
Matsuda	

OBSERVACIONES: _____

AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Of. No. DI/03/18/59

Ciudad de México, a 12 de febrero de 2018

DR. JUAN ANTONIO PERALTA CALCANEÓ
Servicio de Endocrinología
Presente

Estimado Dr. Peralta:

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: **"DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SUB CLÍNICO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA"**, con clave de registro **DI/18/404-A/03/007**, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**.

Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"
Atentamente
Director de Investigación


DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE

39

SAIA/adg*



**DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN**
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06726

T +52 (55) 5004 3842
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1164