



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MEDICO
NACIONAL "LA RAZA"

**"NIVELES DE TIROTROPINA Y TRIYODOTIRONINA LIBRE EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD EXÓGENA EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA CMNR".**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARTHA PATRICIA CECEÑA GONZÁLEZ

ASESOR TEMÁTICO:

DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA



MÉXICO, D.F

2012



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 22/06/2012

DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**NIVELES DE TIROTROPINA Y TRIYODOTIRONINA LIBRE EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON OBESIDAD EXOGENA EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRCIA CMNR**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3502-45

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

“NIVELES DE TIROTROPINA Y TRIYODOTIRONINA LIBRE EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD EXÓGENA EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA CMNR”.

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. HÉCTOR MANUEL CÁRDENAS TIRADO

TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS

ASESOR TEMÁTICO TESIS Y MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA

ASESOR DE METODOLÓGICO Y MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Luz Elena Bravo Ríos

Pediatra Endocrinólogo. Matricula 6863736.

U.M.A.E. Hospital General “Gaudencio González Garza”

Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. de México D.F.

Domicilio: Vallejo y Jacarandas, Col. La Raza, CP 02960, Del. Azcapotzalco, México D.F.

Teléfono: 57-24-59-00 Ext 23499. Departamento de Endocrinología Pediátrica.

E-mail: lebravo@yahoo.com

INVESTIGADOR METODOLÓGICO

Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera

Pediatra Endocrinólogo. Matricula 5998476

U.M.A.E. Hospital General “Gaudencio González Garza”

Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. de México D.F.

Domicilio: Vallejo y Jacarandas, Col. La Raza, CP 02960, Del. Azcapotzalco, México D.F.

Teléfono: 57-24-59-00 Ext 23499. Departamento de Endocrinología Pediátrica.

E-mail: nesba@prodigy.net.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Martha Patricia Ceceña González

Residente de endocrinología pediátrica. Matricula 99264828.

U.M.A.E. Hospital General “Gaudencio González Garza”

Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cd. de México D.F.

Domicilio: Vallejo y Jacarandas, Col. La Raza, CP 02960, Del. Azcapotzalco, México D.F.

Teléfono: 57-24-59-00 Ext 23499. Departamento de Endocrinología Pediátrica.

E-mail: patsy750@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

Agradezco con el corazón en especial a Dios que me otorgo el privilegio de vivir

A mi hijo porque su presencia aún en mi vientre, con cada una de sus pataditas ha sido y será siempre el motivo más grande que me ha impulsado para lograr esta meta.

A Manuel Osuna por ser mi compañero de vida, su comprensión, apoyo , constante estímulo y sobre todo por compartir juntos esta nueva etapa que será maravillosa.. Te amo.

A la Dra Luz Elena Bravo y a la Blanca Estela Aguilar Herrera por su valiosa asesoría, paciencia y tiempo, sobre todo por apoyo incondicional en la elaboración del presente trabajo de investigación sin ustedes no hubiera sido posible.

A las doctoras Paty Montero Cecilia Gutiérrez, , Lorena Lizarraga y los doctores Héctor Cárdenas y Agustín Guzmán por sus valiosas enseñanzas.

A mis padres Ma. Consuelo y Luis Humberto a quienes amo tanto, quienes han sido un ejemplo de vida. Que me han heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo: amor. A quienes sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme.. A quienes nunca podré pagar todos sus desvelos ni aún con las riquezas más grandes del mundo. Por esto y más... Gracias

A mis hermanos Flor Vianney y Luis Humberto por estar siempre conmigo sin importar la distancia, por su cariño, apoyo, risas y alegría. Los quiero mucho.

A mis compañeros y amigos (Edith, Lucy, Eduardo, Irene, Oscar, Evelina y Lilith) que hemos recorrido juntos este sendero de arduo trabajo y que compartimos momentos maravillosos gracias por su amistad y sobre todo su apoyo incondicional.

A mis pacientes por enseñarme endocrinología pediátrica.

Patricia Ceceña
Agosto del 2012

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXOS.....	34

RESUMEN

TÍTULO: Niveles de tirotropina y triyodotironina libre en pacientes pediátricos con obesidad exógena en el servicio de Endocrinología Pediátrica CMNR.

CONTEXTO: Mientras que la prevalencia de la obesidad incrementa mundialmente, hay avances importantes de la comprensión de su patogenia y consecuencias metabólicas. El tejido adiposo ejerce un papel importante en la homeostasis y la regulación de la hormona tiroidea. En los últimos años hay un creciente interés en la relación entre la obesidad y función tiroidea algunos estudios han encontrado relación de la obesidad con hipertirotoxinemia, sin embargo otros han encontrado relación entre la obesidad y aumentos de la T3.

METODOLOGÍA: Se realizó un proyecto de investigación clínica, bajo un diseño transversal, prospectivo, observacional, no comparativo y descriptivo, en pacientes pediátricos con obesidad exógena de Consulta Externa del servicio de Endocrinología Pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza del IMSS, en México, D.F. realizado de Febrero a Julio de 2012. Con el objetivo de conocer la frecuencia de presentación de la hipertirotoxinemia y/o elevación de triyodotironina libre en pacientes pediátricos con obesidad exógena. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de obesidad exógena, de 2 años a 15 años 11 meses, se eliminaron aquellos en tratamiento con hormonas tiroideas, sensibilizadores de la acción de la insulina e insulina, así como los pacientes con datos clínicos de falla tiroidea. Se realizó somatometría y examen físico completo, así como toma de muestra sanguínea para medición de niveles de hormonas tiroideas, glucosa e insulina. Con los resultados obtenidos se realizó estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión.

RESULTADOS: De un total de 92 pacientes evaluados se eliminaron 5 pacientes en quienes se estableció el diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo. De los 87 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se encontró una frecuencia de presentación alteraciones tiroideas compensatorias en el 21.8% de los pacientes, con una frecuencia de 9.19% para modificaciones de la TSH, del 12.6% para T3L y para la combinación de ambas en 1.14%.

CONCLUSIONES: Los cambios compensatorios en los niveles de hormonas tiroideas en los pacientes con obesidad exógena, son variables en las diferentes poblaciones estudiadas; en este trabajo no se sustenta la existencia de asociación entre los niveles de hormonas tiroideas con el IMC ni su relación con otros factores evaluados. Se encontró un menor promedio del perímetro de cintura en los pacientes con alteraciones tiroideas, que podría sugerir que probablemente el aumento de la TSH y T3L sirven para evitar la ganancia progresiva de grasa central.

MARCO TEÓRICO

Desde su nacimiento la civilización humana, se ha enfrentado a varios períodos de hambruna y escasez. Las personas que sobrevivieron a esas condiciones probablemente tenían una mayor capacidad de almacenamiento de energía, siempre que la comida estaba disponible, llenaban sus reservas para enfrentar la falta de alimento hasta que éste llegaba a estarlo de nuevo. Sin embargo, las mismas propiedades que alguna vez constituyeron una ventaja evolutiva, en estos días aumentan la susceptibilidad a la obesidad.

De hecho, este genotipo ahorrador expuesto a modernas sociedades industrializadas, que se caracterizan por la seguridad alimentaria y niveles de actividad física reducida, culminaron recientemente en una epidemia de obesidad de gigantescas proporciones.^{1,2} Aún más alarmante que las cifras relativas a la obesidad del adulto es la tasa creciente de niños obesos.³

La prevalencia de la obesidad incrementa mundialmente, hay avances marcados en la comprensión de su patogenia y consecuencias metabólicas. El tejido adiposo, que antes se consideraba el más grande almacén de energía inerte en el cuerpo, produce activamente varias hormonas, citocinas y quimiocinas, que en conjunto ejercen un papel importante en la homeostasis y la regulación de la hormona tiroidea.⁴ En los últimos años, ha habido un creciente interés en la relación entre el estado de sobrepeso y función tiroidea.

Son diversas las causas del aumento de los niveles de TSH en la obesidad que han sido propuestas, entre ellas el hipotiroidismo subclínico, degeneración del eje hipotálamo hipofisario, resistencia a la hormona tiroidea y proceso adaptativo al incremento de la energía expedita. En grandes cohortes de adultos y en escasas y pequeñas cohortes de niños estudiados se ha demostrado que solo una pequeña parte ha sufrido tiroiditis autoinmune, mientras que la mayoría de los humanos obesos demostraron un aumento moderado de los niveles de TSH sin detectar ninguna enfermedad tiroidea^{5,6}.

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento patológico de grasa corporal que se asocia a un mayor riesgo para la salud. Se produce por un balance calórico positivo, ya sea a consecuencia de la elevación en el aporte calórico o la reducción del gasto energético o bien la combinación de ambos.⁷

Actualmente se considera a la obesidad la epidemia del siglo XXI afectando a hombres y mujeres de todas las edades. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 en México

reveló que al menos 26.8 % de los niños de 5 a 11 años tiene sobrepeso, mientras que las niñas alcanzan 25.9 % con una clara tendencia al alza. El incremento más alarmante respecto a la encuesta realizada en 1997 fue en la prevalencia de obesidad en los niños, pasando de 5.3 a 9.4% lo cual representa un aumento de 77%; mientras que en las niñas el aumento fue de 47% pasando de 5.9 a 8.7%.⁸

La obesidad, especialmente la de tipo central o androide, se asocia a una mayor prevalencia de patologías crónicas, tales como la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, colelitiasis, hígado graso no alcohólico, dislipidemia, cardiopatía coronaria, cáncer, enfermedades respiratorias, psiquiátricas, osteoarticulares y anormalidades endocrinas las cuales limitan las expectativas y calidad de vida representando un problema de salud pública mundial.^{7,9}

La mayoría de los casos son de origen multifactorial, reconociéndose factores genéticos, metabólicos, endocrinológicos y también ambientales. Solo del 2-3% de los pacientes obesos tendrá como causa alguna patología endocrina entre las que destacan el hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo y lesiones hipotalámicas asociadas a hiperfagia.⁷

En los últimos años se ha comprobado que el tejido adiposo no solo almacena lípidos sino que secreta numerosas hormonas siendo el órgano endocrino de mayor tamaño del organismo equivalente del 10-60% del peso corporal total de un individuo según su composición corporal e índice de masa corporal (IMC)¹⁰. La TSH parece estar relacionada positivamente con el grado de obesidad¹¹⁻¹². Los estudios sobre los niveles de TSH han demostrado que se encuentra en el límite superior del rango normal o ligeramente mayor en niños, adolescentes y adultos con obesidad mostrando correlación positiva con el IMC.^{12,13,14}

La acumulación de grasa corporal es acompañada por adaptaciones hormonales y metabólicas “homeostasis” para prevenir ganancia de peso futura. Durante el desarrollo de resistencia a la insulina en el paciente obeso, con el fin de limitar la cifra de triglicéridos y promover lipólisis en el tejido adiposo, se aumenta la señalización de hormona de crecimiento a través de la inducción de receptores dada por la hiperinsulinemia presentada en estos pacientes. El apetito puede ser abolido por la disminución de péptidos orexigénicos producidos por el estómago (ghrelina) y el aumento de péptidos anorexígenos (leptina).¹⁵ Este aumento de los niveles de leptina encontrado en pacientes con obesidad se ha propuesto que desarrolla un papel fundamental en la presentación de la hipertirotropinemia.

Se ha identificado una correlación positiva entre los niveles séricos de TSH y leptina en individuos obesos¹², lo que podría reflejar la asociación positiva entre TSH y el IMC.¹⁶⁻¹⁷ Además se encontró correlación positiva de la leptina ajustada por IMC con TSH¹², lo que sugiere que el aumento de la TSH y la leptina en la obesidad severa podrían resultar de la mayor cantidad de grasa. La leptina es también un importante regulador neuroendocrino en el eje hipotálamo hipofisiario tiroideo, ya que se encarga de la regulación de la expresión del gen TRH en el núcleo paraventricular y a su vez la TSH estimula la secreción de leptina en el tejido adiposo humano; además promueve un menor número de receptores de T3 a nivel hipotalámico alterando el sistema de retroalimentación.^{18,19-20}

Los estudios son consistentes con el concepto de que el balance de energía negativo esta determinado por la baja regulación del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo, por el contrario del balance de energía positivo determinado por la sobrerregulación del mismo. Sin embargo, la regulación del eje per se no es suficiente para explicar los cambios metabólicos observados en la obesidad, ya que los niveles séricos de T4 y T3 no están elevados, a pesar de la TSH sérica mayor.²¹

En los sujetos obesos, se espera que los niveles circulantes altos de leptina, eleven las concentraciones séricas de T3 y T4, lo cual serviría como un mecanismo para promover disipación de energía y limitar el aumento de peso. Sin embargo, este no parece ser el caso, ya que no hay una clara evidencia de que las hormonas tiroideas circulantes se incrementan en obesos a pesar de un aumento significativo de las concentraciones de leptina en suero²².

Por otro lado, la leptina participa en la regulación de la homeostasis energética, influye en el metabolismo de hormonas tiroideas proporcionando un mecanismo fundamental a través del cual, actúa como un regulador de su acción en las células diana, dependiendo de las necesidades del organismo. Hoy en día, se ha convertido en un paradigma bien aceptado partiendo del hecho de que iodotironinas deionidasas son importantes enzimas implicadas en el control de la acción de la hormona tiroidea a nivel celular.²³

La tiroxina o 3, 5, 3', 5'-tetraiodotironina (T4) es el principal producto de la secreción tiroidea. Sin embargo, T4 es principalmente una prohormona que debe ser activada a través de deiodinación en T3 el metabolito activo de la T4, a través de la deiodinación de sus anillos.²³

Las iodotironinas deiodinasas constituyen una familia de enzimas diméricas, las cuales contienen selenoproteínas cuya función es eliminar el yodo de la tiroxina y sus derivados, por lo tanto producen procesos de activación o inactivación. Los pesos moleculares de deiodinasas varían entre 29 y 33 kDa, cuentan con menos del 50% de secuencia idéntica, sin embargo, comparten una secuencia aproximada de 15 aminoácidos conservando el contenido de la cadena de selenio, centro activo y dominio transmembrana. Su localización subcelular varía de acuerdo con el tipo de enzima. Las deiodinasas regulan funciones importantes en los procesos metabólicos, ejerciendo su acción durante el desarrollo y control de retroalimentación del eje tiroideo.²⁴

La deiodinasa 1 (D1) es una enzima que cataliza tanto el anillo exterior como interior de T4, las actividades de deiodación que realiza pueden dar lugar tanto a metabolitos activos (T3) o inactivos (rT3) de T4. Su localización subcelular en tejidos periféricos (hígado, riñón y tiroides) sugiere una función importante en el mantenimiento de los niveles plasmáticos de T3, ya que es la responsable del 80% de la síntesis periférica de T3.²⁵

La deiodinasa 2 (D2) exclusivamente cataliza deiodinación del anillo exterior de la molécula de T4 y se encuentra dentro del retículo endoplásmico una ubicación favorable para que la T3 entre al núcleo de la célula, dando lugar a la activación de receptores nucleares. Su localización es en la grasa parda, sistema nervioso central e hipófisis. Se encarga de mediar la retroalimentación de la secreción de TSH llevada a cabo por la conversión intrahipofisiaria de T4 en T3. Como resultado, la regulación específica de D2 se relaciona con un control de la expresión génica por T3.²⁴⁻²⁵

La deiodinasa 3 (D3) sólo cataliza la deiodinación del anillo interior, lo que resulta en la inactivación de la T4 en rT3 o la conversión de T3 en T2. D3 está situado en la membrana plasmática de tejidos en desarrollo y placenta, puede afectar la activación de receptores de hormona tiroidea por la T3 debido a su pobre contenido intracelular que da lugar a la inactivación de T4 o T3.²⁵

Recientemente se ha investigado los efectos de una dieta con alto contenido en grasa induciendo obesidad, se vigilaron parámetros relacionados con la función del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo en un modelo animal, y reportaron que los niveles circulantes tanto totales como libres de T4 y T3 no se alteran después de 8 semanas de dieta alta en grasa, a pesar de que se encontró una elevada expresión de ARNm o de TRH en el hipotálamo y

TSH circulante.²⁶ La capacidad de respuesta tiroidea a TSH fue normal y se estableció un aumento de la captación de yodo y la actividad de D1 en la glándula.

Una posible hipótesis para explicar el aumento de TSH en suero, es la baja regulación de la actividad D2 hipofisiaria. Hasta ahora, la disminución de la actividad D2 hipofisiaria conduce a la disminución de la producción de T3 local causando un hipotiroidismo local que conduce a un aumento secreción de TSH. La reducción de T3 dentro de la hipófisis se produce en dietas con alto contenido de grasa y obesidad inducida por dieta, incrementando la producción rT3, la cual actúa inhibiendo fisiológicamente la actividad D2.²⁷ Son necesarios más estudios con el fin de evaluar mejor la regulación D2 en la obesidad, ya que también se ha encontrado disminución de la actividad de D2 a nivel de tejido adiposo.

D1 en la obesidad puede servir como una enzima para la deiodinación de T4 en metabolitos inactivos, ya que los valores de rT3 se incrementaron, mientras que las concentraciones séricas de T3 no fueron alteradas, en tejidos que contienen D1.²⁷

Estas alteraciones derivadas de la sobrealimentación y dietas ricas en grasas se pueden deber a las alteraciones producidas en D1 y D2 las cuales compensan el aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo, la regulación en el metabolismo de hormonas tiroideas periféricas que conducen a la normalidad de T3 y del consumo de oxígeno. Estas adaptaciones metabólicas dan como resultado el mantenimiento de un balance energético positivo que podría desempeñar un papel importante en la etiopatogenia de la obesidad.

Como ya se menciona la tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), son metabolizadas principalmente por la deiodinación y menos importantemente por degradación oxidativa, sulfo y glucoronil conjugación. La monodeiodinación de T4 es el paso más importante produciendo hasta el 80% de T3 disponible, en cantidades iguales de T3 y T3r. Aproximadamente el 80% de T3 circulante es producto de la monodeiodinación extratiroidea de T4, sin embargo la producción de T3r es totalmente producto de la misma.²⁸

Desde hace más de 100 años existen evidencias del efecto de la hormona tiroidea (T3) sobre el gasto energético. Se ha demostrado que la T3 aumenta la producción y consumo de energía por parte de las células del organismo. Además estimula el recambio y oxidación de sustratos, incrementando el consumo de oxígeno. Existe evidencia de que el metabolismo basal puede subir el 50% en el hipertioridismo y bajarse un 30% en el hipotiroidismo.²⁹

En condiciones de un balance energético normal, las concentraciones séricas de hormonas tiroideas se mantienen relativamente estables, como resultado de un fino control entre: 1) hormona tiroidea almacenada en la glándula tiroidea, 2) sistema de retroalimentación negativa dependiente del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo 3) metabolismo periférico de hormonas tiroideas.

Como mecanismo de homeostasis, se ha reportado un aumento moderado de niveles de T3 total o T3 libre (FT3) en sujetos obesos⁵. La progresiva acumulación de grasa se asoció con un aumento paralelo de la TSH y niveles de T3L, independientes de la sensibilidad a la insulina y parámetros metabólicos. Se ha reportado asociación positiva entre T3L en relación a circunferencia de la cintura e IMC en pacientes obesos¹⁴. Este hallazgo sugiere una alta conversión de T4 a T3 en pacientes con obesidad central, debido al aumento de la actividad de la deiodinasa como un mecanismo compensatorio en respuesta a la acumulación de grasa cuyo fin es mejorar el gasto de energía¹⁴.

E.Roti y cols. encontraron en sujetos obesos, niveles de TSH normal con respuesta a TRH adecuada, por lo tanto demostraron que no hay una función tiroidea reducida o desviación del metabolismo periférico hacia la inactivación de T4. Sin embargo, es probable que la elevación de concentraciones séricas de T3 incremente la energía expedita, y en consecuencia, reduzcan la disponibilidad de acumulación de energía para la conversión de ésta a grasa. Esta última hipótesis también es apoyada por la observación de que un aumento de 1mU/L de la concentración de TSH en suero, dentro límites normales, se acompaña por una reducción de la energía expedita de 75 ± 150 kcal/ día lo que corresponde a $8,31 \pm 16,6$ g de grasa almacenada.²⁸

Por otro lado, hay estudios que muestran que en los individuos obesos el aumento de TSH se acompaña de elevación moderada de T3 y T3 libre, sin ningún tipo de alteración significativa en los niveles circulantes de T4¹⁴, mientras que otros han informado de que la obesidad se correlaciona con T3 normal y T4 disminuida.¹⁷

Durante la restricción calórica las concentraciones séricas de T3 disminuyen a consecuencia de la producción disminuida por la deiodinación periférica de T4. Mientras que los niveles de T3r en suero aumentan notablemente a consecuencia de la disminución en su tasa de depuración metabólica. Por el contrario durante la sobrealimentación calórica aumenta la concentración sérica de T3 mientras que disminuyen las concentraciones de T3r. Durante la

restricción calórica y la sobrealimentación las concentraciones séricas de T4 su producción y degradación no fueron modificadas.²⁸

De esta forma se puede considerar que la glándula tiroidea es otro órgano blanco impactado por el síndrome de resistencia a la insulina³⁰. Con respecto a la función tiroidea, se ha descrito en adultos y obesos una relación directa entre niveles de insulina y TSH, sobre todo con insulinemia basal de 21 U/mL.¹⁴

El aumento de TSH asociado con obesidad suele revertir después de la corrección del sobrepeso con dieta o con cirugía bariátrica, excepto en pacientes con marcadores de autoinmunidad tiroidea.³¹ Por otro lado el uso de metformina reduce niveles de TSH en mujeres diabéticas obesas con hipotiroidismo primario en terapia con levotiroxina lo que apoya la hipótesis de que la hiperinsulinemia es la responsable del aumento de la TSH cuyo mecanismo no está aun bien dilucidado.^{13, 14,32}

Reinehr et al. Estudió niveles de hormonas tiroideas en 118 niños obesos que fueron seguidos en un lapso de tiempo para determinar la eventual variación de los niveles hormonales al reducir el peso, resultando que los niveles de hormonas tiroideas eran moderadamente superiores en los pacientes obesos con respecto a los controles, y que al reducir su peso corporal las concentraciones de T3 y T4L se normalizaban pero no así las de TSH. Los mismos autores estudiaron la relación entre los niveles de leptina y hormonas tiroideas no encontrando ninguna asociación significativa. En otro estudio realizado por los mismos autores se incluyeron 246 pacientes sometidos a un programa de entrenamiento físico y terapia psicológica, como resultado obtuvieron niveles de hormonas tiroideas normales al reducir el peso, y no encontraron relación de estas alteraciones hormonales con el perfil de lípidos.³³

En el 2010 Grandone et al, reportó los resultados de su estudio realizado en un grupo de niños italianos con obesidad (938) resultando con hipertirotropinemia 12,8% y niveles de T3L aumentada en el grupo de pacientes con TSH elevada comparado con el grupo de TSH normal (p= 0.03). No encontrando relación entre los niveles de TSH y aumento de los factores metabólicos.³⁴

En el único estudio reportado en América latina (Chile) se evaluaron 54 pacientes pediátricos no sustentando asociación entre los niveles de hormonas tiroideas e IMC, en pacientes eutiroides, con sobrepeso u obesidad.³⁵

Una nueva línea de investigación respecto a la patogénesis de las alteraciones tiroideas en la obesidad estaría relacionada con la acción de la insulina, la cual como factor de crecimiento participaría en la carcinogénesis de los tumores diferenciados de tiroides.¹⁴ En un estudio realizado por Giorgio et al, en donde se evaluaron 186 niños con sobrepeso encontraron que los niños obesos frecuentemente presentan alteraciones de la estructura de la tiroides y su función.¹³

En oposición a la visión clínica tradicional de que una elevación de TSH o hipertirotropinemia implica algún grado de hipotiroidismo, se ha propuesto que esta en forma leve pudiese representar un mecanismo adaptativo a la obesidad y estar mediada por varios factores ya descritos anteriormente.

La obesidad es un problema de salud pública mundial que recientemente se ha convertido en la epidemia del siglo XXI, siendo México el 1er lugar mundial en obesidad infantil. Aun existe discrepancia sobre la presentación de los mecanismos adaptativos tiroideos, que anteriormente eran considerados erróneamente como la causa de la obesidad y no como cambios reguladores para aumentar la energía expedita con el fin de evitar más ganancia de peso.^{5,14} Algunos estudios mencionan a la hipertirotropinemia como mecanismo adaptativo único, otros autores han demostrado solo elevaciones de T3L,^{14,17} la mayoría de los artículos publicados hasta el momento son en población adulta y existen pocos reportes en niños.

Consideramos relevante conocer la frecuencia con que se presentan estos mecanismos adaptativos en nuestra población pediátrica con obesidad exógena, Por lo cual, nos hemos formulado la siguiente pregunta de investigación:

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal, prospectivo, observacional, no comparativo y descriptivo, en pacientes pediátricos con obesidad exógena de la Consulta Externa del servicio de Endocrinología Pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, D.F. durante el período de tiempo comprendido de Febrero de a Julio de 2012.

Se incluyeron todos los pacientes del servicio de Endocrinología Pediátrica con el diagnóstico de obesidad exógena por IMC para edad y sexo, en edades comprendidas de 2 años a 15 años 11 meses, se eliminaron todos aquellos que estuvieran en tratamiento con hormonas tiroideas, sensibilizadores de la acción de la insulina e insulina, así como los pacientes con datos clínicos y/o bioquímicos de falla tiroidea.

A los pacientes que reunían los criterios de inclusión se informó al padre o tutor sobre la realización del estudio, se solicitó la firma de consentimiento informado para su participación. Se otorgo una cita con ayuno previo de 8 horas para toma de muestra sanguínea. A su llegada a la unidad se evaluó peso, talla se calculo el IMC, todos estos parámetros se percentilaron de acuerdo a las graficas de edad y sexo del CDC. Se midió el perímetro de cintura el cual se percentiló de acuerdo a las tablas de Fernández. Se realizó examen físico completo con evaluación del grado de acantosis en cuello por visualización directa de un solo observador previamente entrenado, basado en la escala de Burke. Se procedió a llenar el formato de hoja de recolección de datos, y por último se tomo muestra sanguínea de 5ml. con el paciente en sedestación la cual se dividió en dos tubos secos para la medición de niveles de hormonas tiroideas, glucosa e insulina.

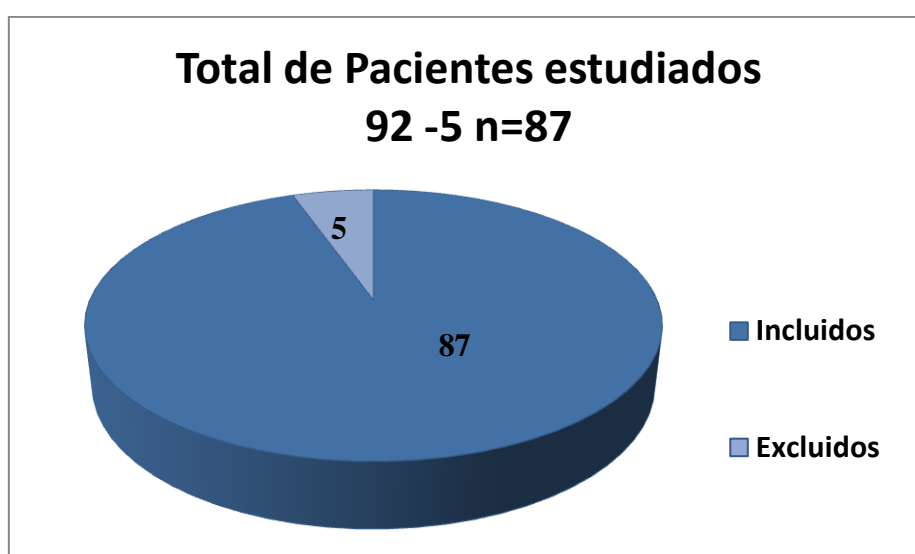
Se determinaron los niveles de glucosa en ayuno de 8 hrs con una prueba enzimática de colorimetría (GOD-PAP) por medio de un analizador Roche/Hitachi 912/917/MODULAR: ACN 525, con reactivos de Cobas, Roche. Los niveles de insulina en sangre fueron procesados a través de un analizador ARCHITEC por el método de inmunoensayo por quimioluminiscencia de micropartículas (CMIA). Para las determinaciones de hormonas tiroideas las cuales se realizaron por inmunoensayo por quimioluminiscencia de micropartículas (CMIA) con analizador ARCHITEC y reactivo marca Abbott, T4 reagen

Kit (7K62) en el caso de la TSH. En la determinación de T4L se uso T4 reagen Kit (7K65). En la determinación de T4 reagen Kit (7K66). Para la determinación de T3 se utilizo reactivo T3 reagen Kit (7K64). La determinación de T3L fue con reactivo T3 reagen Kit (7K63).

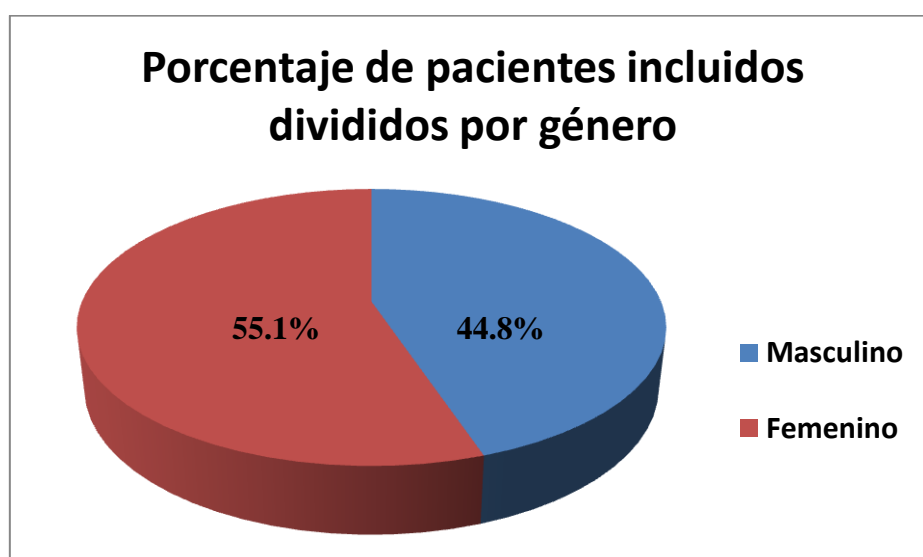
Los resultados reportados por el laboratorio central del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Medico Nacional La Raza fueron captados en hoja de recolección de datos, estos mismos se capturaron para construir una base de datos en un sistema computarizado a través de los programas Excel versión 2010, y posteriormente se realizo estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de cada una de las variables en el programa SPSS V.17.0.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 92 pacientes con obesidad exógena de los cuales se eliminaron 5 pacientes, los cuales carecían de datos clínicos de enfermedad tiroidea aunque de acuerdo con los resultados de laboratorio tomados en la unidad, cumplían con criterios bioquímicos para hipotiroidismo. Se incluyeron 87 pacientes que cumplieron con todos los criterios requeridos, 48 pertenecen al sexo femenino y 39 al masculino con una media de edad de 12 años \pm 2.58.



Gráfica 1



Gráfica 2

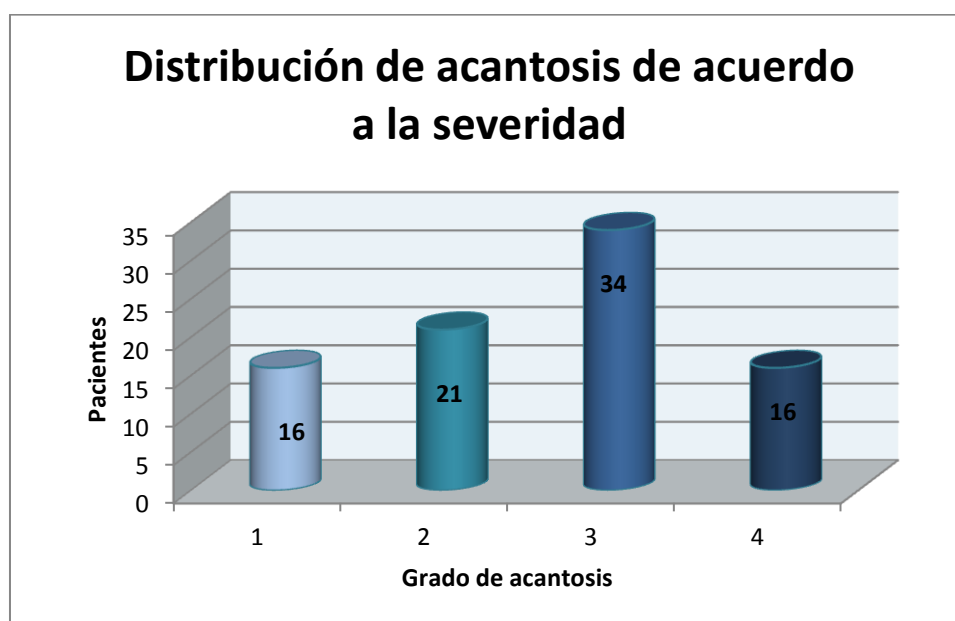
CARACTERISTICAS GENERALES

Características antropométricas de acuerdo al sexo

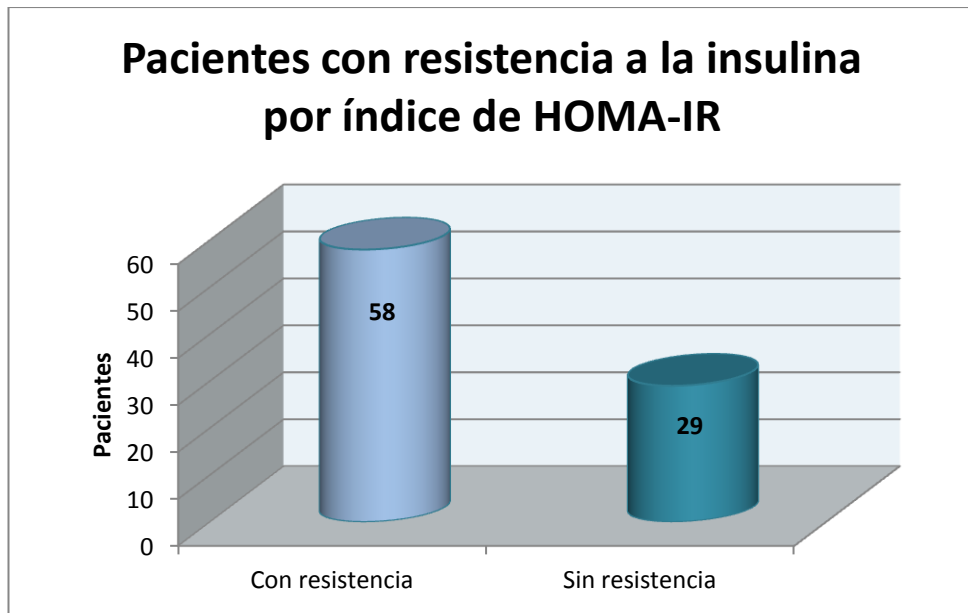
Femenino	Mínimo	Máximo	Media ± DE
Edad (Años)	4	15	2.89 ±2.89
Talla (cm)	104	176	14.85±14.85
Peso (Kg)	22.30	107.70	19.92±19.92
IMC	18.00	43.00	5.58±5.58
P. Cintura (cm)	63	117	13.45±13.45
Masculino			
Edad (Años)	8	15	11.82±2.19
Talla (cm)	128	174	154.28±11.6
Peso (Kg)	41.50	106.00	71.71±16.89
IMC	20.00	40.00	30.07±4.39
P. Cintura (cm)	75	111	93.87±8.55

Tabla 1

Todos los pacientes estudiados presentaban algún grado de acantosis nigricans, el 39.1% de los pacientes presentaban acantosis nigricans grado 3 en cuello, de acuerdo a la escala de Burke, como se puede observar en el gráfico 3. El 66.7% de los pacientes presentaban resistencia a la insulina por índice de HOMA-IR.

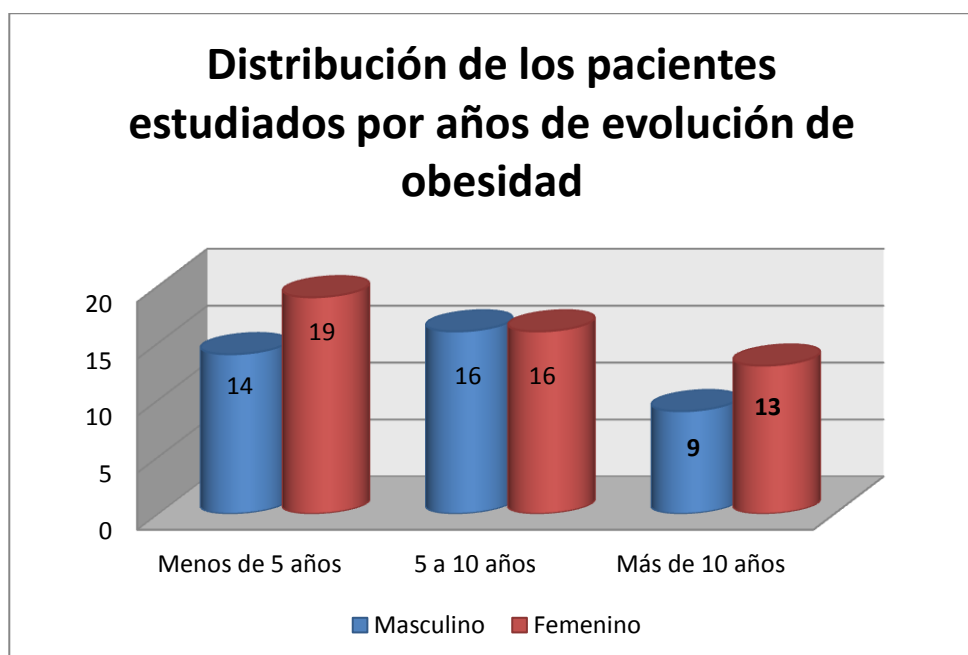


Gráfica 3



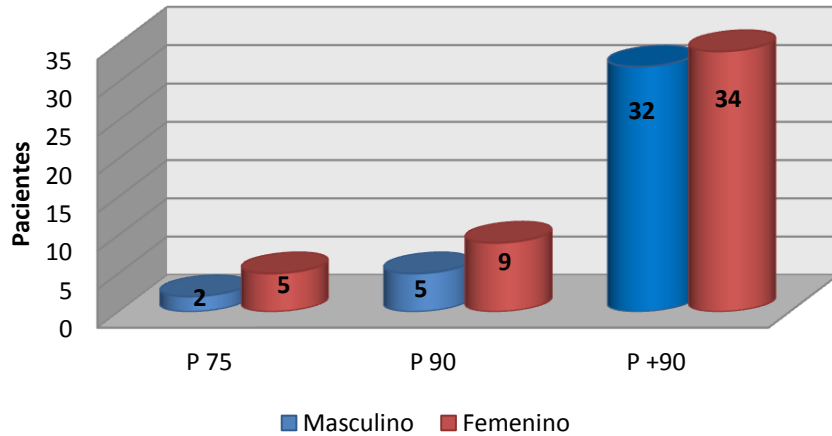
Gráfica 4

Se encontró una distribución muy uniforme en cuanto a los años de la evolución de la obesidad en los pacientes, tanto por edad como por sexo; en cuanto a la circunferencia de cintura, la mayoría de los pacientes presentó un perímetro por encima de la percentila 90, con una media de 99.3 cm.± 11.54cm, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas según el sexo ni estadio puberal.



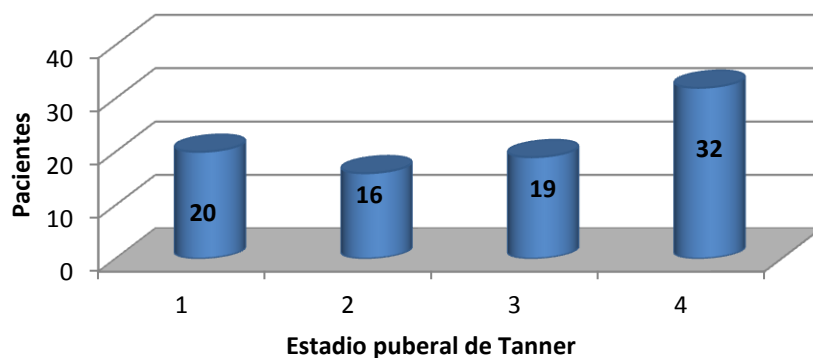
Gráfica 5

Distribución de los pacientes estudiados de acuerdo al percentil de perímetro de cintura



Gráfica 6

Distribución de los pacientes estudiados de acuerdo al estadio puberal



Gráfica 7

Medias antropométricas y de laboratorio por estadio puberal

	TANNER 1	TANNER 2	TANNER 3	TANNER 4
Score Z IMC*	3.16±0.85	2.63±0.39	2.55±0.40	2.86±0.83
P Cint. (cm)	84.05±13.2	89.66±6.36	94.82±9.22	97.37±10.7
Insulina (μU/mL)*	17.23±11.64	18.51±8.70	22.70±16.14	25.31±16.07
HOMA *	3.60±2.55	4.06±1.85	5.10±3.75	5.30±3.19
TSH (μUI/mL)*	2.93±1.36	2.31±0.94	2.77±1.58	2.33±1.66
T3T(ng/mL)	1.52±0.23	1.55±0.31	1.48±0.23	1.33±0.24
T3L (pg/ml)	4.24±0.71	4.22±0.95	3.92±0.58	3.48±0.67
T4T (μg/dL)	8.29±1.19	8.11±1.46	7.68±1.3	7.66±1.2
T4L(ng/dL)*	1.17±0.13	1.10±0.21	1.10±0.14	1.06±0.21

*Variables sin distribución normal.

Tabla 2

Parámetros Bioquímicos del grupo

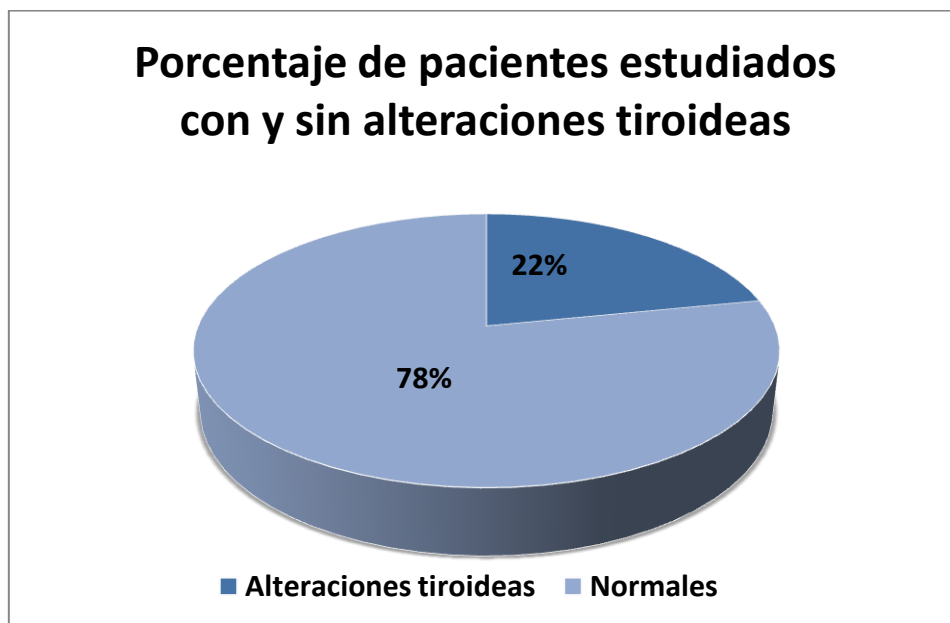
Femenino	Mínimo	Máximo	Media
Glucosa(mg/dL)	71.0	123.0	85.50±9.27
Insulina(μU/mL)	8.80	96.00	23.76±15.82
TSH (μUI/mL)	2.68	6.60	2.68±1.58
T3T(ng/mL)	0.80	2.00	1.39±0.27
T3L (pg/ml)	1.47	5.30	3.67±0.73
T4T (μg/dL)	4.80	10.00	7.94±1.30
T4L(ng/dL)	0.30	1.60	1.09±0.20
HOMA	1.21	18.40	5.04±3.33
Masculino			
Glucosa(mg/dL)	76.0	118.0	89.82±8.73
Insulina(μU/mL)	4.30	72.20	19.01±11.70
TSH (μUI/mL)	1.00	7.40	2.41±1.32
T3T(ng/mL)	1.10	2.00	1.51±0.23
T3L (pg/ml)	3.10	7.10	4.14±0.78
T4T (μg/dL)	5.50	11.00	7.84±1.26
T4L(ng/dL)	0.70	1.50	1.12±0.15
HOMA	1.21	16.70	4.14±3.62

Tabla 3

Se encontraron 19 pacientes con alteraciones tiroideas, 8 del sexo masculino y 11 del sexo femenino, pero solo una presentó elevación tanto de TSH como de T3L.

Quince pacientes con alteraciones tiroideas se encontraban con perímetro de cintura mayor a la p 90, 2 en la p 90 y 2 en la p 75, con una distribución muy similar a la del grupo que tenía resultados normales de hormonas tiroideas. Se realizó una prueba de chi² para los parámetros con distribución uniforme sin encontrar diferencias significativas entre el grupo con alteraciones tiroideas y el grupo que no las presentaba, salvo en el perímetro de cintura en donde se encontró una $p < 0.05$ estadísticamente significativa en los pacientes que presentaban aumento de TSH o de T3L comparada con el grupo sin enfermedad tiroidea.

De la misma manera, se encontraron 15 pacientes con resistencia a la insulina por índice de HOMA-IR, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con el grupo sin alteraciones tiroideas. En cuanto a la evolución de la obesidad se observó que en el grupo de pacientes con alteraciones tiroideas 11 (58%) presentaban un menor tiempo de evolución de la obesidad (menos de 5 años) aunque no se estableció diferencia significativa.



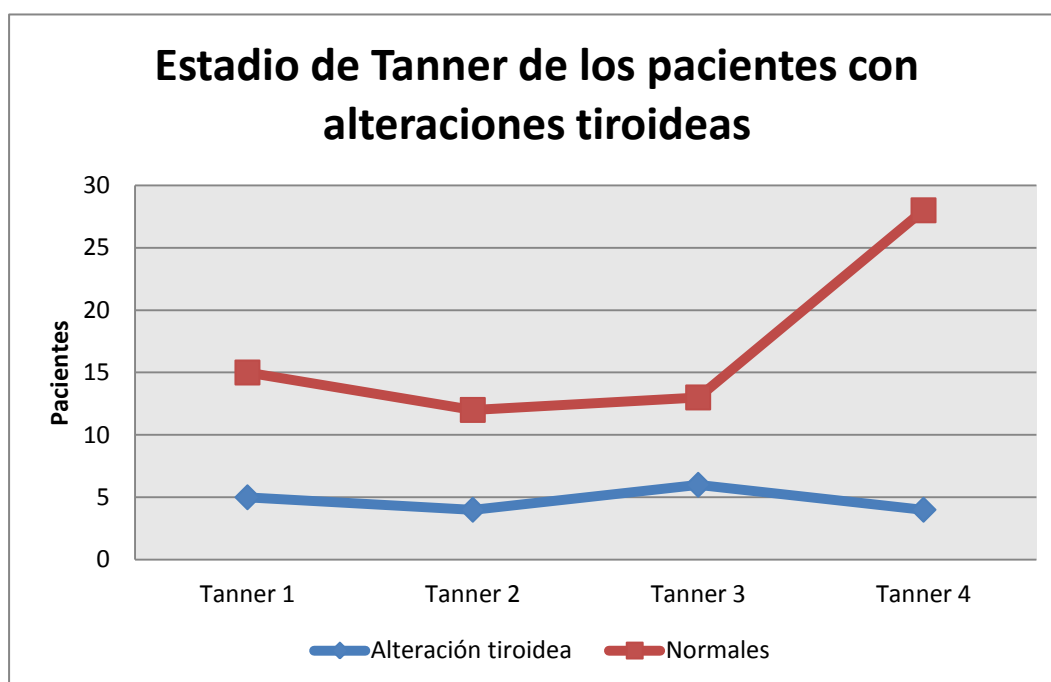
Gráfica 8

Características generales de los pacientes con alteraciones tiroideas

n=19	Mínimo	Máximo	Media ±DE
Edad (Años)	4	15	10.63 ± 2.87
Talla (Cm)	104	168	146.6 ±15.97
Peso (Kg)	22.30	106.00	66.58 ±23.96
IMC	20.00	42.00	29.00 ±6.65
Perímetro cintura (Cm)	63	113	87.34 ±14.4
Insulina(μU/mL)	6.80	37.90	21.23 ±8.53
TSH (μUI/mL)	1.50	7.40	3.84 ±1.95
T3T(ng/mL)	1.20	2.00	1.64 ±0.24
T3L (pg/ml)	3.30	7.10	4.67 ±.95
T4T (μg/dL)	6.40	11.00	8.26 ±1.43
T4L(ng/dL)	0.70	1.50	1.13 ±0.19
HOMA	1.49	9.07	4.63 ±2.09

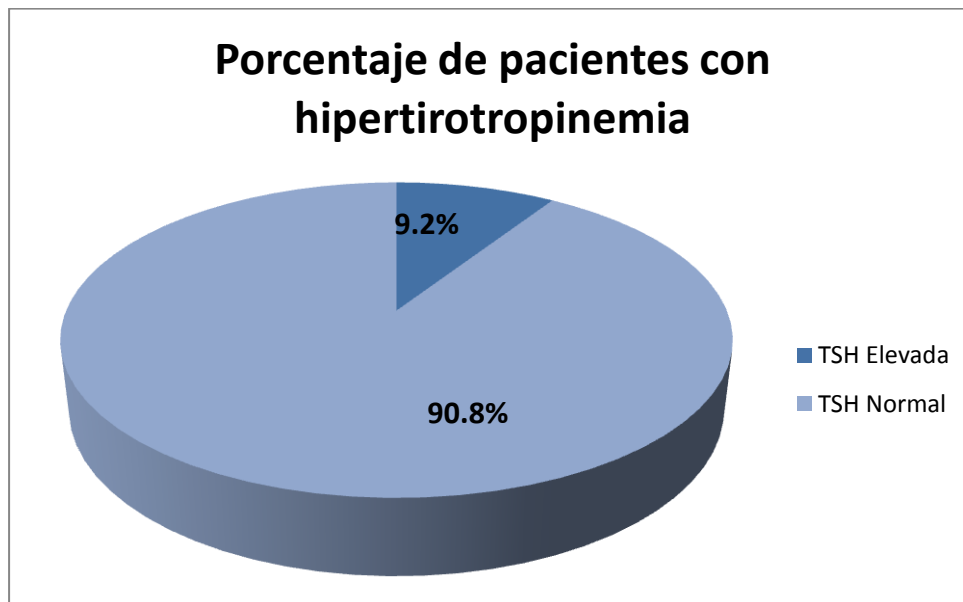
Tabla 4

La presentación de las alteraciones tiroideas respecto al estadio puberal en los pacientes fue muy uniforme a pesar de que la mayoría de los pacientes estudiados estaban en un tanner 4 por lo tanto no se encontró relación entre el estadio puberal y la presentación de las alteraciones tiroideas.



Gráfica 9

Se encontró hipertirotoxinemia en 8 pacientes 2 pertenecen al sexo masculino y 6 al sexo femenino. Los parámetros de TSH no presentaron distribución uniforme y no se encontró correlación con el IMC.

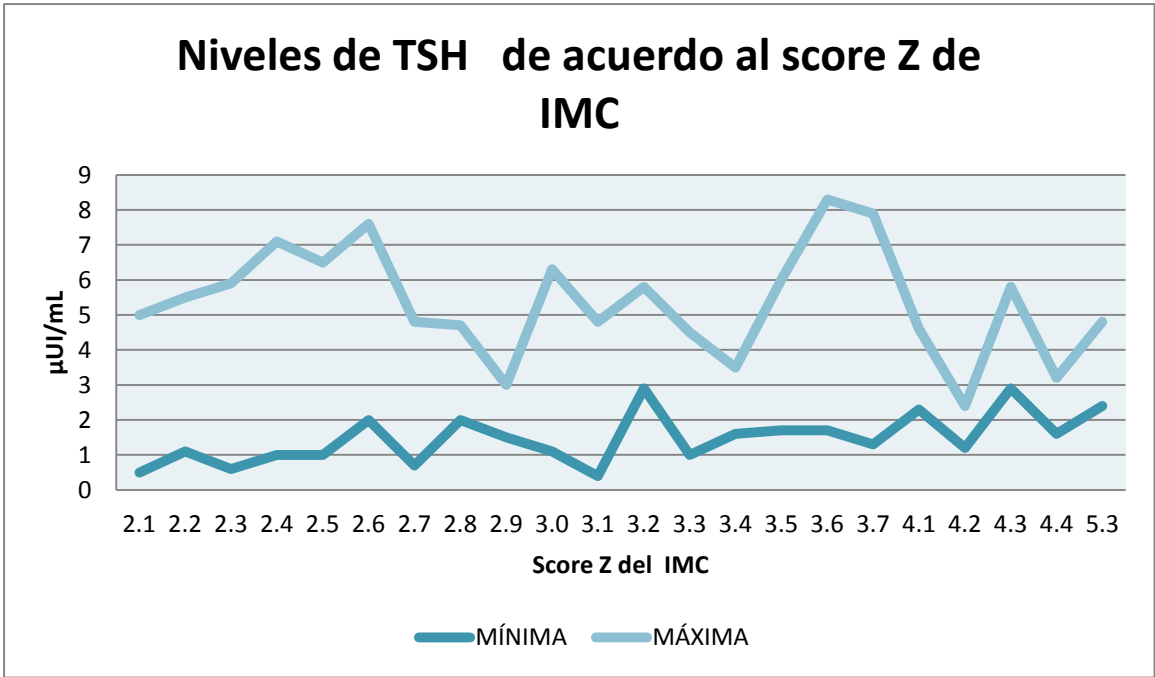


Gráfica 10

Características de los pacientes con TSH elevada

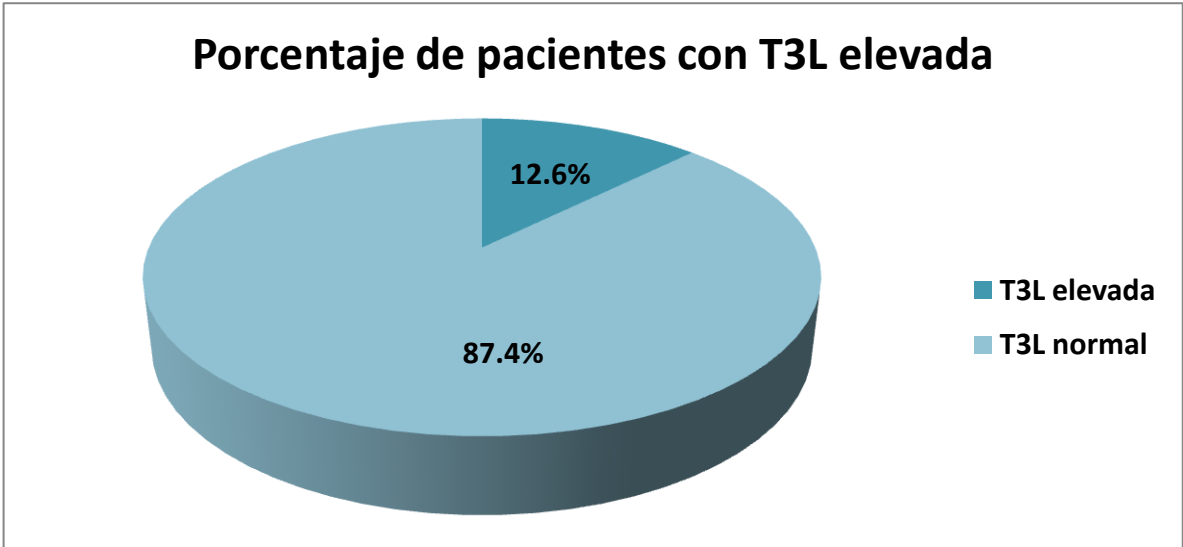
n=8	Mínimo	Máximo	Media ± D.E
Edad (Años)	7	15	11.38±3.02
Talla (cm)	135	168	152.88±12.25
Peso (Kg)	38.50	101.50	72.77±25.26
IMC	20.00	42.00	28.50±8.15
Perímetro cintura (cm)	63	113	91.13±17.29
Insulina(μU/mL)	6.80	37.90	20.96±10.31
TSH (μUI/mL)	5.20	7.40	5.87±0.77
T3T(ng/mL)	1.20	1.80	1.50±0.22
T3L (pg/ml)	3.30	6.60	4.17±1.07
T4T (μg/dL)	6.50	10.00	7.98±1.36
T4L(ng/dL)	.70	1.40	1.06±0.21
HOMA	1.49	9.07	4.60±2.45

Tabla 5



Gráfica 11

Se encontró T3L elevada en 11 pacientes (12.6% del grupo total), 6 (15.4%) de los varones y 5 (10.4%) de las mujeres en los que los niveles de T4T y T4L se mantuvieron normales; de ellos, el 90% se encontraba por encima de la p 90 de cintura para la edad, 9 presentaron resistencia a la insulina y el grado de acantosis tuvo una distribución muy similar a la del grupo total. La T3L presentó una distribución uniforme entre los pacientes por lo cual se realizó correlación con las demás variables analizadas, pero sólo se encontró que el perímetro de cintura era estadísticamente menor en los pacientes con T3L elevada, mientras que ningún otro resultado mostró diferencias estadísticamente significativas.

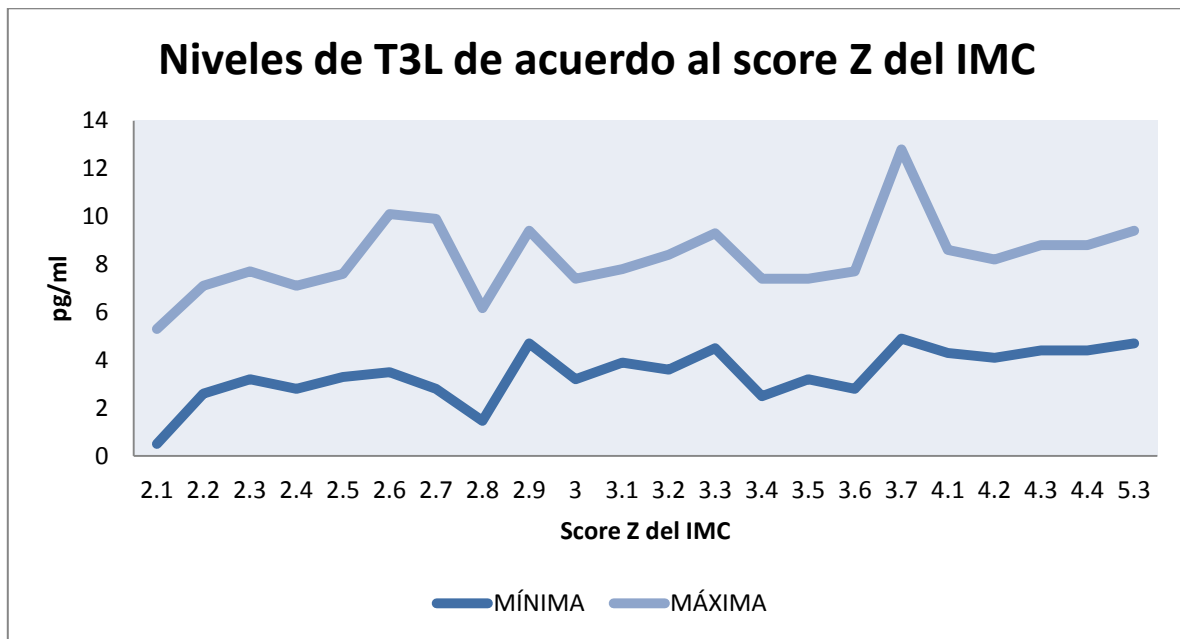


Gráfica 12

Características generales de los pacientes con T3L elevada

n=11	Mínimo	Máximo	Media ±D.E.
Edad (Años)	4	15	10.09±2.77
Talla (Cm)	104	164	141.27±17.07
Peso (Kg)	22.30	106.00	62.08±23.10
IMC	20.00	40.00	29.36±5.73
Perímetro cintura (Cm)	65	104	84.59±11.44
Insulina(μU/mL)	8.80	36.40	21.42±7.52
TSH (μUI/mL)	1.50	4.30	2.36±0.87
T3T(ng/mL)	1.30	2.00	1.75±0.21
T3L (pg/ml)	4.70	7.10	5.04±0.70
T4T (μg/dL)	6.40	11.00	8.46±1.51
T4L(ng/dL)	1.00	1.50	1.19±0.16
HOMA	1.54	8.71	4.65±1.91

Tabla 6



Gráfica 13

DISCUSIÓN

Los niveles de hormonas tiroideas en el paciente con obesidad exógena son muy variables y en los diversos estudios que existen hasta el momento se han encontrado diferentes correlaciones con la presencia de incrementos de TSH o de T3L, las cuales no han podido ser reproducidas por otros autores, salvo en el caso del perímetro de cintura, el cual ha sido estadísticamente significativo en varias poblaciones estudiadas

Reinehr et al⁵ estudiaron 118 niños con obesidad, los cuales fueron seguidos a lo largo del tiempo para determinar la eventual variación de los niveles hormonales al reducir el peso. Ellos encontraron que los niveles hormonales tiroideos eran moderadamente superiores en los pacientes obesos y que al reducir el peso estos niveles se normalizaban. En el nuestro la mayoría de los pacientes con obesidad exógena no presentaron concentraciones elevadas de hormonas tiroideas y solo un 21.8% presentó elevación de éstas por arriba de los rangos de normalidad.

Otro hallazgo de este estudio revela la asociación entre los niveles aumentados de T3L y un perímetro de cintura menor al promedio, al igual que en el estudio realizado por Pergola et al¹⁴ en el 2007, en el cual se estudiaron 201 mujeres con obesidad encontrando asociación significativa de la T3L con la disminución de el perímetro de cintura, sin encontrar relación para el HOMA-IR.

En esta investigación se encontraron estadísticas muy similares a las encontradas por Grandone³⁰ en el 2010, en su estudio se incluyeron 938 sujetos obesos, en los cuales encontró una frecuencia de hipertirotropinemia del 12.8% muy similar al 12.6% que se encontró en el nuestro, sin embargo Grandone si encontró correlación positiva entre el IMC y el aumento de TSH y T3L, que nosotros no pudimos establecer muy posiblemente por el tamaño de la muestra utilizada.

La prevalencia de hipertirotropinemia fue más baja en nuestro grupo en comparación con la reportada por Shatlin⁴⁰ en su estudio, en el que incluyó 207 pacientes de 5-18 años encontrando prevalencia del 22% para elevaciones de TSH y una correlación positiva entre los niveles aumentados TSH con T4T normal y con la concentración de cifras elevadas de triglicéridos, y al igual que en este estudio se encontró correlación significativa de los niveles aumentados de hormonas tiroideas con el menor promedio de perímetro de cintura.

Existen otros trabajos con reportes similares al nuestro como el realizado Chile por Loureiro³¹ en donde se incluyeron 49 niños eutiroideos clínica y bioquímicamente con sobrepeso u obesidad, en donde no se encontraron correlaciones significativas entre el IMC y niveles de hormonas tiroideas.

Taieneir⁴¹ quien estudió a 301 japoneses eutiroideos con resistencia a la insulina y encontró correlación significativa entre ésta y los niveles de T3L, a diferencia de nuestros hallazgos en donde a pesar de que la mayoría de nuestros pacientes presentaban algún grado de resistencia a la insulina, no se encontró ninguna correlación significativa con las alteraciones tiroideas.

Aunque hasta este momento no existe algún estudio que haya encontrado una correlación significativa entre los cambios ocasionados por la obesidad y la autoinmunidad seria de gran interés realizar anticuerpos antitiroideos y USG tiroideo en los pacientes que presentan estas alteraciones compensatorias, con el fin de descartar cualquier proceso patológico que pueda interferir con el conocimiento a fondo de estas alteraciones.

CONCLUSIONES

Este trabajo no sustenta la existencia de asociación entre los niveles de hormonas tiroideas con el IMC en pacientes con obesidad exógena, ya que no se encontró relación de las alteraciones tiroideas con el IMC, grado de obesidad, evolución de la obesidad, presencia de resistencia a la insulina por datos bioquímicos y/o clínicos ni según el estadio de desarrollo puberal.

Sin embargo entre el promedio del perímetro de cintura de los pacientes con alteraciones tiroideas contra el del grupo que no las presentaban se encontró diferencia de 5 cm, estadísticamente significativa, que podrían sugerir que probablemente el aumento de la TSH y T3L sirven para evitar la ganancia progresiva de grasa central independientemente de la sensibilidad de la insulina e IMC.

Aunque no fue estadísticamente significativo, llama la atención que, en su mayoría, los pacientes que presentan alteraciones tiroideas compensatorias tienen una evolución de la obesidad menor a 5 años, lo que sugiere que estas alteraciones pudieran ser adaptaciones tempranas.

A pesar de que la frecuencia de alteraciones tiroideas encontradas es baja y su presentación combinada es sumamente rara, consideramos que es importante investigarlas en el paciente con obesidad exógena ya que, sumando las frecuencias encontradas de ambas se incrementa casi hasta en un 22% y al incluir a los 5 pacientes que se eliminaron del estudio por diagnosticarse bioquímicamente con hipotiroidismo, tenemos una frecuencia de 26% de los pacientes con alteraciones tiroideas.

Bibliografía

- 1.Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087-2102.
- 2.Levin BE. Central regulation of energy homeostasis intelligent design: how to build the perfect survivor. *Obesity* (Silver Spring) 2006; 14: 192S-196S.
- 3.Ogden CL, Carroll, MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 29:1549-1555.
- 4.Rossen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444: 847-853.
- 5.Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J. Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3088-3091.
- 6.Rotondi M, Leporati, P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism?. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 403-408.
- 7.Baudrand BR, Arteaga UE, Moreno GM. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. *Rev Med Chile* 2010; 138:1294-1301.
- 8.Encuesta Nacional de Salud, México 2006 publicación electrónica obtenida de www.insp.mx/encuesta-nacional-salud-y-nutricion-2006.html el día 02/02/2012.
- 9.Kokkorus P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 895-914.
- 10.Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145:2273-2282.
11. Rocha VZ, Libby P. The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid* 2008; 18:175-183
- 12.Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, et al. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese woman. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:487-491.
- 13.Raddetti G, Kleon W, Buzi F, et al. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4749-4754.
14. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, et al. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (oxf)* 2007; 67:265-269.
- 15.Artz E, Haqq A, Freemark M,. Hormonal and metabolic consequences of childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:643-658

16. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:165-171
17. Knudsen N, Laurbeng P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population, *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4019-4029.
18. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. *Thyroid* 2007; 17:413-419
19. Menedez C, Baldelli R, Campiña JP, et al. THS stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes, *J. Endocrinol* 2003; 176: 7-12.
20. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3614-3616.
21. Araujo RL, Carvalho DP. Bioenergetic impact of tissue-specific regulation of iodothyronine deiodinases during nutritional imbalance. *J. Bioenerg Biomembr* 2011; 43:59-65
22. Tagliaferri M, Berselli ME, Calo G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation of resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. *Obes Res.* 2001; 9:196-201
23. Bianco AC, Maia AL, Da Silva WS, et al. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Biosci Rep* 2005; 25:191-208.
24. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 2008; 29: 898-938.
25. Baqui M, Botero D, Gereben B, et al. Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *J Biol Chem* 2003; 278: 1206-1211.
26. Araujo RL, Andrade BM, Padrón AS, et al. High-fat diet increases thyrotropin and oxygen consumption without altering circulating 3,5,3'-triiodothyronine (T3) and thyroxine in rats: the role of iodothyronine deiodinases, reverse T3 production, and whole-body fat oxidation. *Endocrinology* 2010; 151: 3460-3469.
27. Cettour-Rose P, Burger AG, Meier CA, et al. Central stimulatory effect of leptin on T3 production is mediated by brown adipose tissue type II deiodinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E980-E987.
28. Roti E, Minelli R, Salvi M. Thyroid hormone metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Disord* 2000; 24 :S113-115.
29. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, et al. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008; 18: 461-464.
30. Fazylov R, Soto E, Cohen S, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on morbidly obese patients with hypothyroidism. *Obes Surg* 2008; 18: 644-647.
31. Isidro ML, Penin MA, Nemiña R, et al. Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine* 2007; 321:79-82.

32. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch Dis Child* 2002; 87: 320-323.
33. Grandone A, Santoro N, Coppola F, et al. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocrine Disorders* 2010; 10:8.
34. Loureiro C, Martínez A. Concentraciones plasmáticas de TSH y tiroxina e índice de masa corporal en niños y adolescentes eutiroideos con sobrepeso u obesidad. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2008; 4: 246-251
35. Burger HG, Patel YC. The value of serum thyrotropin measurement in the diagnosis and management of hypothyroidism *Med J* 1972; 2:293-297.
36. Wahner HW, Gorman CA. Interpretation of serum Tri-iodothyronine levels measured by sterling technic. *N Engl J Med* 1971;284: 225-230.
37. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:439-444.
38. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115: 500-503.
39. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, et al. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999; 22:1655-1659.
40. Shalitin S, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Horm Res* 2009;71:155-161.
41. Taneichi H, Sasai T, Ohara M. Higher serum free triiodothyronine levels within the normal range are associated with metabolic syndrome components in type 2 diabetic subjects with euthyroidism. *Tohoku J Exp Med*. 2011; 224 :173-178.

ANEXOS

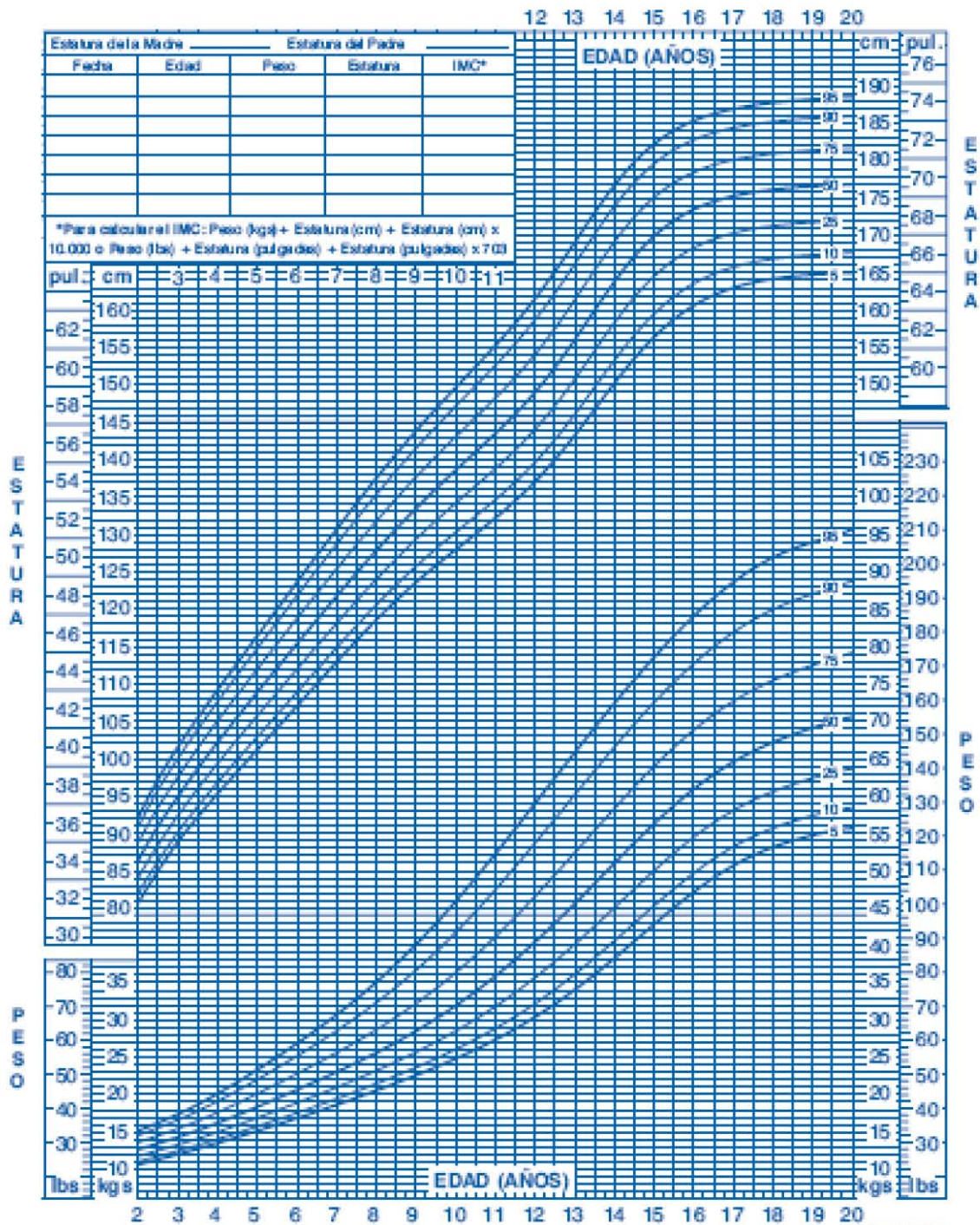
ANEXO 1:

2 a 20 años: Niños

Nombre _____

Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el
 Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades, Cuidado y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

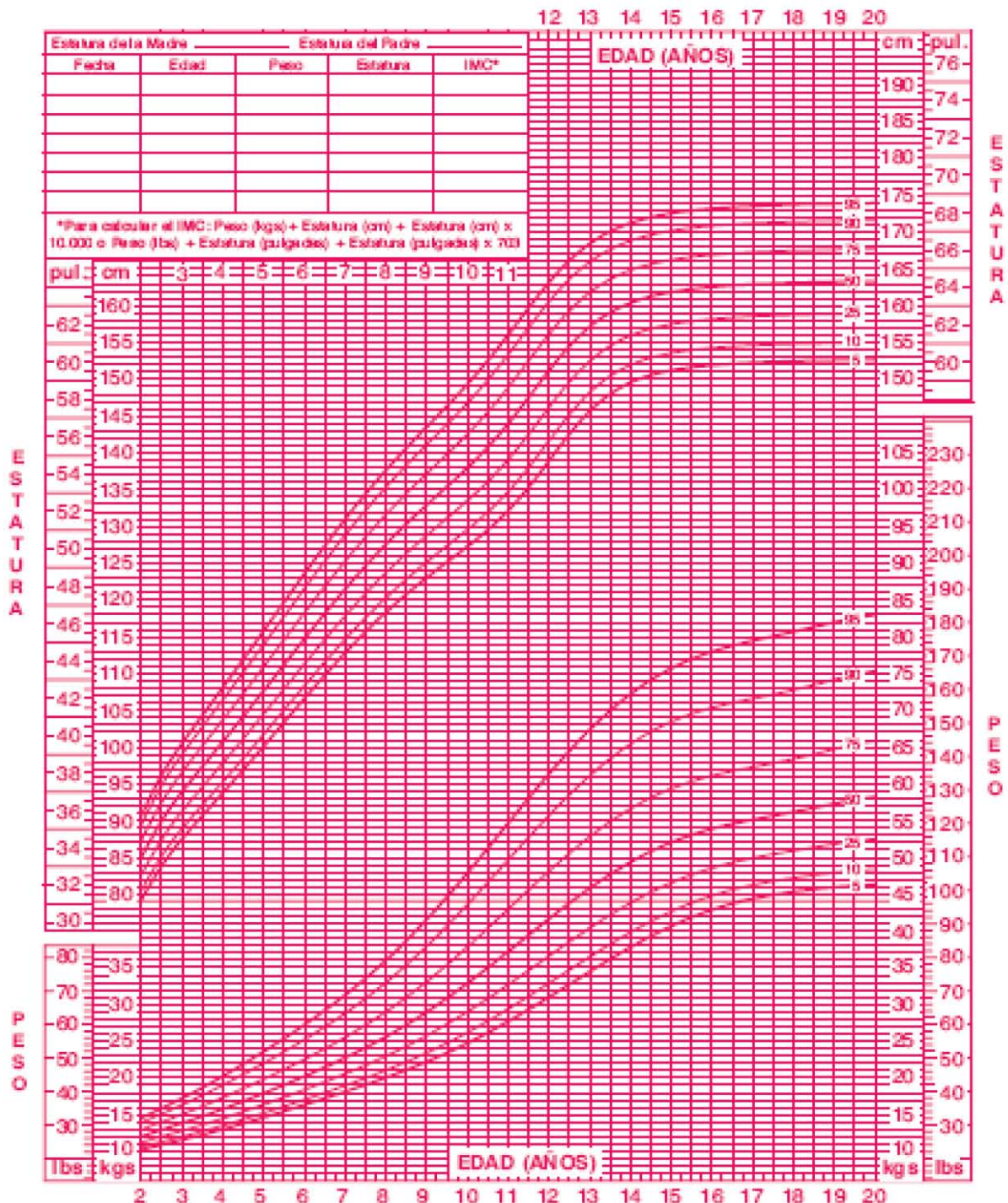
ANEXO 2:

2 a 20 años: Niñas

Nombre _____

Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo de 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el
 Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/nchs/data>

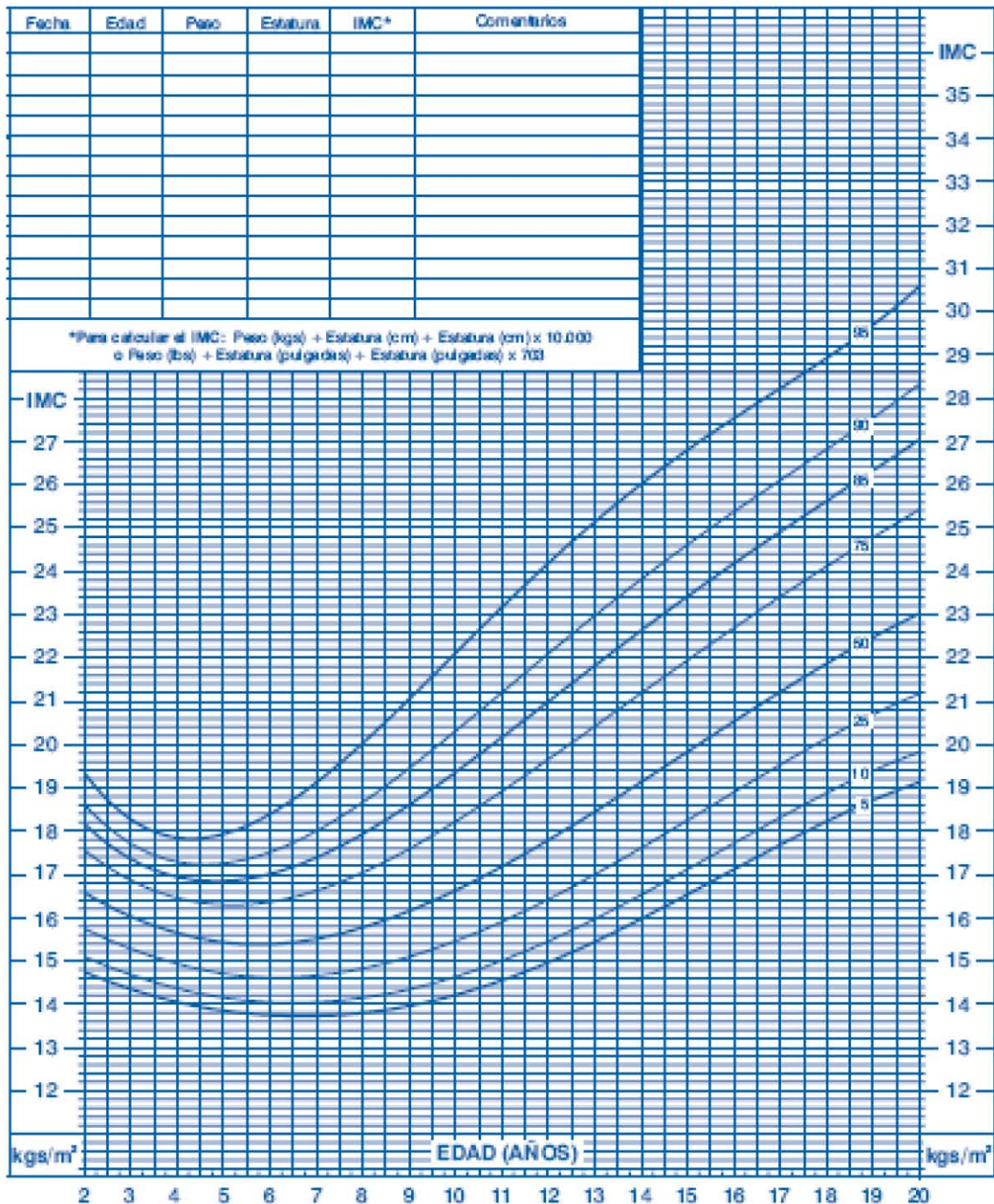


ANEXO 3:

2 a 20 años: Niños
Percentiles del Índice de Masa Corporal por edad

Nombre _____

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 16 de octubre del 2000).
FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



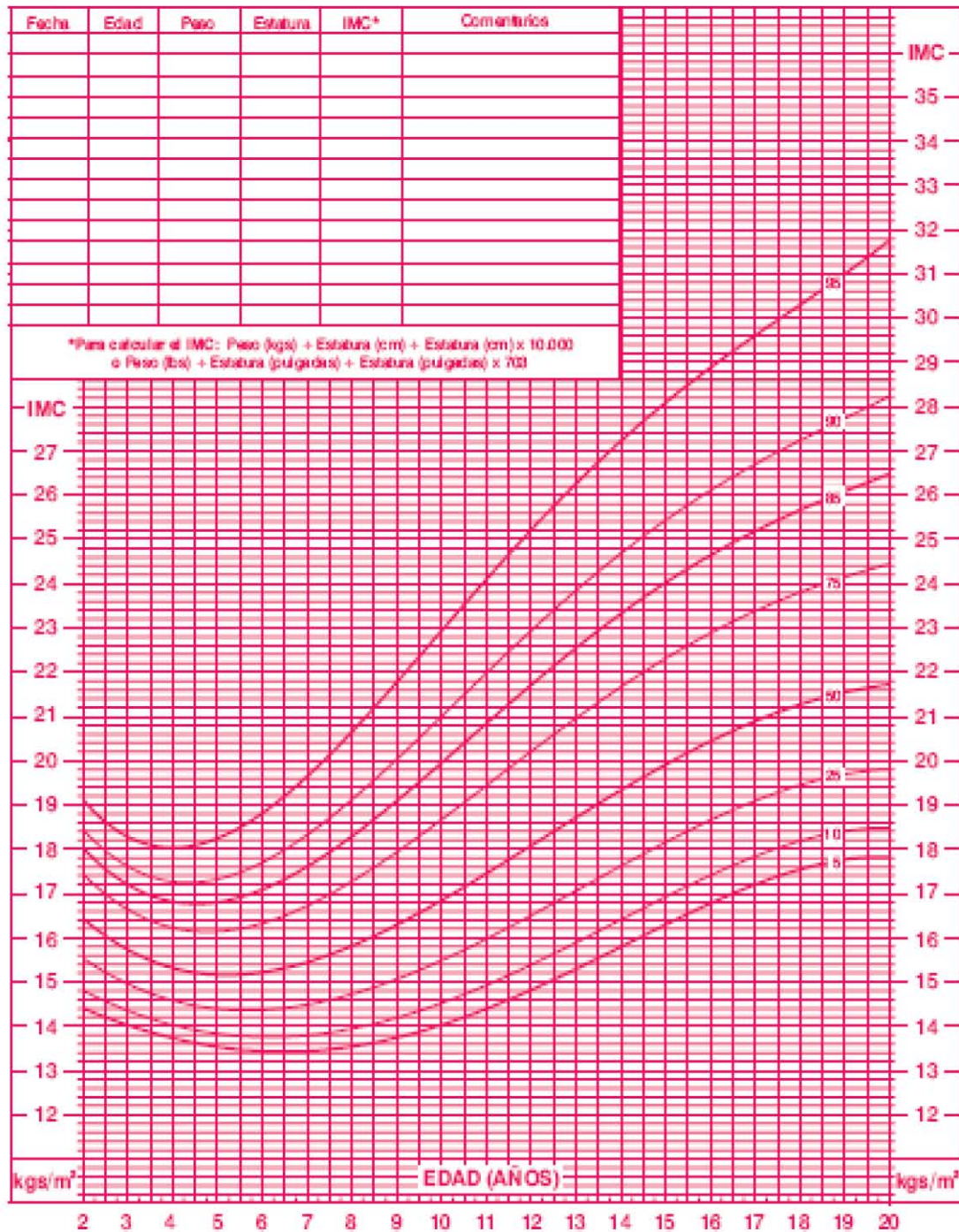
SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

ANEXO 4:

2 a 20 años: Niñas
Percentiles del Índice de Masa Corporal por edad

Nombre _____

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 16 de octubre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



ANEXO 5:

ESCALA DE TANNER NIÑAS

Desarrollo mamario (Tanner, 1962)

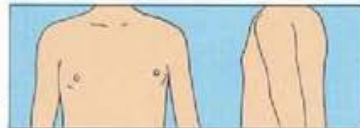
Estadio 1 (S1)

Mamas infantiles. Sólo el pezón está ligeramente sobreelevado



Estadio 2 (S2)

Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola.



Estadio 3 (S3)

Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano.



Estadio 4 (S4)

La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.



Estadio 5 (S5)

Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, y sólo sobresale el pezón. (Nota en ciertos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4).



Desarrollo del vello pubiano (Tanner, 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios (dificultad para apreciar en la figura).



Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios.



Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos. En el 10% se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6)



ANEXO 6:

ESCALA DE TANNER NIÑOS

Desarrollo genital

(Tanner, 1962)

Estadio 1 (G1)

Pene, escroto y testículos infantiles, es decir de aproximadamente el mismo tamaño y forma que en la infancia

Estadio 2 (G2)

Agrandamiento del escroto y testículo: La piel escrotal se vuelve más roja, delgada y arrugada. El pene no tiene ningún agrandamiento o muy insignificante



Estadio 3 (G3)

Agrandamiento del pene, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal



Estadio 4 (G4)

Aumento de tamaño del pene, con crecimiento del diámetro y desarrollo del glande. Continuación del agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal.



Estadio 5 (G5)

Genitales de tipo y tamaño adulto



Desarrollo del vello pubiano

(Tanner, 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.

Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al pene (dificultad para apreciar en la figura).



Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado pero oscuro, claramente pigmentado, arraigado al pene.



Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos. En el 80% de los casos, el crecimiento del vello continúa hacia arriba, a lo largo de la línea alba (estadio 6)



ANEXO 7:

ESCALA DE BURKE: ESCALA CUANTITATIVA DE ACANTOSIS NIGRICANS

LOCALIZACION Y CALIFICACION	DESCRIPCION
SEVERIDAD DEL CUELLO	
0	Ausente : no detectable a la inspección cercana.
1	Presente: claramente presente en la inspección visual cercana, no visible a la observación casual, extensión no medible.
2	Leve: limitada a la base del cráneo, no extendida a los márgenes laterales del cuello (usualmente menos 3 pulgadas a lo ancho).
3	Moderada: extendida a los márgenes laterales del cuello (borde posterior del esternocleidomastoideo) (usualmente 3 a 6 pulgadas) puede no ser visible cuando el sujeto es visto de frente.
4	Extendida anteriormente (mayor de 6 pulgadas), visiblemente cuando el sujeto es visto de frente.
AXILA	
0	Ausente : no detectable en la inspección cercana.
1	Presente: claramente presente en la inspección visual cercana, no visible a la observación casual, extensión no medible.
2	Leve: localizada en la porción central de la axila, el sujeto puede no haberla notado.
3	Moderada: involucra la fosa axilar completa, pero no es visible cuando el brazo esta pegado al cuerpo.
4	Severa: visible desde el frente o por atrás con el sujeto sin ropa y el brazo pegado al cuerpo.
TEXTURA DEL CUELLO	
0	Suave al tacto: sin diferenciar de la piel normal a la palpación.
1	Rugosa al tacto: claramente diferenciada de la piel normal.
2	Puede ser observada visualmente áspera, porciones de la piel se elevan por arriba de otras áreas.
3	Extremadamente áspera: crestas y valles observables en la examinación visual.
NUDILLOS	Presente Ausente
CODOS	Presente Ausente
RODILLAS	Presente Ausente

ANEXO 8.

VALORES PERCENTILARES PARA LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES MEXICO-AMERICANOS DE 2-18 DE EDAD POR SEXO.

PERCENTIL NIÑOS

EDAD (AÑOS)	10th	25 th	50th	75th	90th
2.0	44.4	45.6	47.6	49.8	53.2
3.0	46.1	47.5	49.8	52.5	56.7
4.0	47.8	49.4	52	55.3	60.2
5.0	49.5	51.3	54.2	58	63.6
6.0	51.2	53.2	56.3	60.7	67.1
7.0	52.9	55.1	58.5	63.4	70.6
8.0	54.6	57.0	60.7	66.2	74.1
9.0	56.3	58.9	62.9	68.9	77.6
10.0	58.0	60.8	65.1	71.6	81.0
11.0	59.7	62.7	67.2	74.4	84.5
12.0	61.4	64.6	69.4	77.1	88.0
13.0	63.1	66.5	71.6	79.8	91.5
14.0	64.8	68.4	73.8	82.6	95.0
15.0	66.5	70.3	76.0	85.3	98.4
16.0	68.2	72.2	78.1	88.0	101.9
17.0	69.9	74.1	80.3	90.7	105.4
18.0	71.6	76	82.5	93.5	108.9

PERCENTIL NIÑAS

EDAD (AÑOS)	10th	25 th	50th	75th	90th
2.0	44.5	45.7	48.0	50.0	53.5
3.0	46.0	47.4	50.1	52.6	56.7
4.0	47.5	49.2	52.2	55.2	59.9
5.0	49.0	51.0	54.2	57.8	63.0
6.0	50.5	52.7	56.3	60.4	66.2
7.0	52.0	54.5	58.4	63.0	69.4
8.0	53.5	56.3	60.4	65.6	72.6
9.0	55.0	58.0	62.5	68.2	75.8
10.0	56.5	59.8	64.6	70.8	78.9
11.0	58.1	61.6	66.6	73.4	82.1
12.0	59.6	63.4	68.7	76.0	85.3
13.0	61.1	65.1	70.8	78.6	88.5
14.0	62.6	66.9	72.9	81.2	91.7
15.0	64.1	68.7	74.9	83.8	94.8
16.0	65.6	70.4	77.0	86.4	98.0
17.0	67.1	72.2	79.1	89.0	101.2
18.0	68.3	74.0	81.1	91.6	104.4

ANEXO 9 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PROYECTO DE INVESTIGACION

NIVELES DE TIROTROPINA Y TRIYODOTIRONINA LIBRE EN PACIENTES PEDIATRICOS CON OBESIDAD EXOGENA EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA CMNR.

NOMBRE _____

AFILIACION _____

SEXO M F EDAD _____ AÑOS _____ MESES

TELEFONO _____

ANTROPOMETRIA:

PESO _____ KG. TALLA _____ CMTS. IMC _____

Score Z IMC _____ PERCENTILA _____ EVOLUCION _____ AÑOS

PERIMETRO DE CINTURA _____ PERCENTILA _____

TANNER : MAMARIO _____ PUBICO _____ TESTICULAR _____

ACANTOSIS EN CUELLO 0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

LABORATORIOS

GLUCOSA	
INSULINA	
PERFIL TIRODEO	
TSH	
T3T	
T3L	
T4T	
T4L	

HOMA IR _____ mg/ μ U

Cd. de México a _____ de _____ de 2012 .Elaborada por _____

ANEXO 10: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Carta de consentimiento informado para participación en protocolo de investigación clínica

Lugar y fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

“Niveles de tirotropina y triyodotironina libre en pacientes pediátricos con obesidad exógena en el servicio de endocrinología pediátrica CMNR”.

Registrado ante el comité local de investigación o la CNIC con el número: **R-2012-3502-45**

El objetivo del estudio es: conocer la frecuencia de las alteraciones tiroideas que se presentan en la población pediátrica con obesidad exógena de la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Cd. De México D.F..

Se me ha explicado que mi participación será durante la atención médica, y consistirá en valoraciones clínicas, así como obtención de muestras de laboratorio.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: dolor en el sitio de la obtención de la muestra, equimosis o hematomas como consecuencia de la toma de la misma, molestias durante la realización de los estudios e interrogatorios. Todo dentro de lo habitual que se realiza en mi proceso de atención médica.

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

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

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma
1er. Testigo

Nombre y firma
2do. Testigo

CLAVE: 2810-009-0013