



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES**

**UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN
ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL**



Título del proyecto:

**FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON
OBESIDAD SEVERA QUE SON EVALUADOS PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA**

PROTOCOLO QUE PRESENTA

Dra. Susana Paulina Flores Villagómez

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
ENDOCRINOLOGÍA**

ASESOR PRINCIPAL

Dra. Claudia Ramírez Rentería.

CO-ASESORES

Dr. Aldo Ferreira Hermsillo.

Dra. Etual Espinosa Cárdenas.

Dra. Alejandra Albarrán Sánchez.

Dr. Mario Molina Ayala.

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

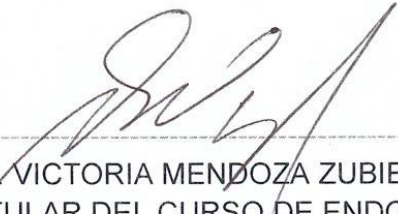
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2020



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Viernes, 24 de mayo de 2019

M.C. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON OBESIDAD SEVERA QUE SON EVALUADOS PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-084

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, **Susana S. Villagómez Castro** y **Rafael Flores Contreras**, por apoyarme en cada etapa, y enseñarme a perseverar hasta lograr mis metas. A mi hermano, **Rafael Flores Villagómez**, por ser mi equipo siempre. A **Edgar Antonio Román Razo** por la paciencia y la contención durante la realización de este trabajo.

A mis maestros, los médicos adscritos al servicio de Endocrinología, por la enseñanzas otorgadas en este maravilloso camino de 2 años.

Al equipo de la Clínica de Obesidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXII, **Dr. Mario Molina Ayala**, **Dr. Aldo Ferreira Hermosillo**, **Dra. Etual Espinosa Cárdenas**, **Dra. Alejandra Albarrán**, y a **Ericka**, enfermera de la clínica. Su trabajo constante es crucial para tratar una de las enfermedades más importantes en nuestro país.

A la **Dra. Claudia Ramírez Rentería**, por ser un gran ejemplo para mí y mis compañeros, al mostrarnos un ejemplo en ella de una endocrinóloga completa, con habilidades clínicas y humanistas, así como por todas las enseñanzas de ella recibidas. Gracias por ayudarme tanto en este trabajo.

INDICE

	Título	Página
1	Resumen	6
2	Antecedentes <ul style="list-style-type: none">• El sistema hormonal tiroideo• Definición de hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico• Epidemiología de las enfermedades tiroideas• Epidemiología de la obesidad• Obesidad e hipotiroidismo	8
3	Pregunta de Investigación	21
4	Planteamiento del problema	22
5	Justificación	22
6	Hipótesis de investigación	23
7	Objetivos	23
8	Material y métodos	24
9	Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	25
10	Descripción de variables	27
11	Metodología	30
12	Factibilidad	31
13	Aspectos éticos y bioseguridad	32
14	Cronograma de actividades	33
15	Resultados	33
16	Discusión	42
17	Conclusiones	46
18	Referencias	47
19	Anexos	50

RESUMEN

Título: FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON OBESIDAD SEVERA QUE SON EVALUADOS PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Antecedentes: El hipotiroidismo subclínico es una entidad en la que existe aumento en las concentraciones séricas de tirotrópica, con normalidad de las concentraciones de tiroxina y que por lo tanto se considera "leve" aunque puede tener trascendencia en comorbilidades endócrinas y no endócrinas. Puede progresar a hipotiroidismo permanente y de confirmarse requiere vigilancia de por vida por un especialista. Su prevalencia sólo se conoce en población general, siendo importante su estudio en población con obesidad severa, por la participación del eje tirotrópico en la regulación neuroendócrina de la obesidad.

Objetivos: describir la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. De manera secundaria describir si hay cambios en cuanto al requerimiento de levotiroxina después de una cirugía bariátrica.

Material y métodos: Estudio transversal, descriptivo, donde se incluyen pacientes de la clínica de Obesidad y cirugía bariátrica del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI que acuden a valoración por primera vez a la clínica.

Consideraciones éticas, factibilidad, recursos, infraestructura y experiencia del grupo: El servicio de Endocrinología del HE CMN siglo XXI cuenta con la Clínica de Obesidad, de la cual son miembros aproximadamente 650 pacientes. Los estudios de laboratorio planteados se realizan de manera rutinaria en los pacientes que acuden a valoración para cirugía bariátrica en el laboratorio del Hospital de Especialidades UMAE CMN SXXI IMSS.

HOJA DE DATOS

ALUMNA

Dra. Susana Paulina Flores Villagómez. Universidad Nacional Autónoma de México. No. De Cuenta: 518223571. Médico Residente de Endocrinología del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551. Correo electrónico: anasus1845@hotmail.com

ASESOR PRINCIPAL

Dra. Claudia Ramírez Rentería. UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551. Correo electrónico: clau.r2000@gmail.com

CO-ASESORES

Dr. Aldo Ferreira Hermsillo. UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551. Correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com

Dra. Etual Espinosa Cárdenas. UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551. Correo electrónico: espinosaetual@gmail.com

Dra. Alejandra Albarrán Sánchez. Especialista en Medicina Interna. Estudiante de maestría en ciencias médicas con protocolo de estudio dentro de la clínica de obesidad del CMN S.XXI, IMSS. Tel 56276900 Ext 21551

Dr. Mario Molina, Endocrinólogo, Jefe encargado de la clínica de obesidad del Hospital de Especialidades del CMN S.XXI, IMSS. Tel 56276900 Ext 21551

DATOS DE LA TESIS

Título: FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON OBESIDAD SEVERA QUE SON EVALUADOS PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Número de Páginas: 50

Año: 2019

Número de Registro: R-2019-3601-084

Palabras clave: hipotiriodismo, obesidad mórbida, obesidad severa.

ANTECEDENTE

El sistema hormonal tiroideo

La tiroides es un órgano presente en todas las especies de vertebrados, y está filogenéticamente relacionada con el aparato gastrointestinal; es último deriva de su asociación con las glándulas salivales y gástrica en cuanto a la concentración de yodo en sus secreciones(1).

Su formación en la etapa embrionaria comienza con el engrosamiento del epitelio endodérmico del intestino anterior, recibiendo el nombre de primordio tiroideo, el primordio será desplazado en sentido caudal, hasta situarse en su localización habitual. La capacidad de la tiroides para formar tiroxina (T4) será a la semana 11 de gestación(2).

La glándula tiene un peso de 15-20 gramos aproximadamente. Está compuesta por dos lóbulos unidos por una porción delgada de tejido llamada istmo. En adultos su localización está en la región anterior del cuello, por delante de la tráquea, rodeada por la fascia pretraqueal, la cual compone la "cápsula verdadera" de la glándula.(1). Guarda especial relación con los nervios laríngeos recurrentes y las glándulas paratiroides, siendo de importancia para fines quirúrgicos.

La unidad funcional es el folículo tiroideo, formado por células foliculares, el centro del folículo existe una sustancia proteica transparente llamada coloide. El diámetro promedio de estas estructuras es de 200nm (1). Los folículos son rodeados por un tabique de tejido conectivo, generando una disposición en lobulillos. Además de las células foliculares, la tiroides contiene otro grupo celular compuesto por las células foliculares o células C, estas migran de la cresta neural y producen calcitonina.

Su función principal es la de sintetizar hormonas tiroideas dentro del folículo a partir del yodo y la tirosina gracias a un complejo enzimático específico. El producto final es la formación de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). A través de la dieta se obtiene yodo, el cual será introducido al folículo por medio del Cotransportador sodio yodo (NIS), este ya

en la célula folicular será transportado por la membrana apical al coloide por una glucoproteína llamada pendrina. En el coloide ocurrirá la organificación, en la cual por medio de la enzima tiroperoxidasa (TPO) el yodo se unirá a los residuos de tirosina de la tiroglobulina, es la misma enzima la que cataliza el acoplamiento para la formación de hormonas tiroideas, esto a través de la unión de dos moléculas de diyodotirosina o de una de diyodotirosina y otra de monoyodotirosina, lo cual conduce a la formación de T4 y de triyodotironina (T3) respectivamente. Las hormonas tiroideas ingresan de nuevo a la célula folicular por medio de pinocitosis, para posteriormente pasar a la circulación por el transportador MCT8(2).

Las hormonas tiroideas viajan en circulación unida a proteínas transportadores, principalmente la globulina de unión las hormonas tiroideas (TBG). 85-90% de las hormonas producidas por la glándula es en forma de T4, mientras que solo 10-15% es en forma de T3, por lo que de forma periférica, la T4 a través de enzimas desyodasas se convertirá en T3, siendo la tipo 1 la principal para tejidos periféricos y la tipo 2 en hipotálamo e hipófisis(2). La acción de las hormonas tiroideas será a través de su receptor el cual es nuclear, y se conocen dos isoformas alfa codificado por el cromosoma 17, y beta codificado por el cromosoma 3.

Las hormonas tiroideas tienen muchas funciones, muchas de las cuales aún se encuentran en estudio, sin embargo las más conocidas son:

Termogénesis, y aumento del metabolismo basal. Síntesis y transporte reverso de colesterol. Lipólisis/lipogénesis. Síntesis de proteínas. Gluconeogénesis(3).

La glándula tiroides está regulada por otros sistemas hormonales, la cantidad de yodo disponible y el estado general de salud, sin embargo el control principal lo tiene el hipotálamo a través de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), un tripéptido producida en los núcleos paraventriculares, esta estimula a la hipófisis para la

producción de tirotrópina (TSH), una glucoproteína de 92 aminoácidos, la cual es la principal reguladora de los estado funcional y morfológico de la tiroides(1).

Definición de hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico

Las enfermedades de la glándula tiroides, pueden dividirse según la afectación que generen, sea estructural o funcional o ambas. En cuanto a las alteraciones funcionales, el trastorno en el cual existe disminución de la función tiroidea, se denomina hipotiroidismo.

El hipotiroidismo es una enfermedad común, con deficiencia de hormonas tiroideas. Es importante identificarla y tratarla ya que su cronicidad puede conducir a estados más graves de la enfermedad(4). Se ha calculado que su herencia ocurre en 23% a 65%, los loci implicados están relacionados a genes de autoinmunidad y genes reguladores específicos de la tiroides.

Puede clasificarse según el sitio de dónde se derive la deficiencia de hormona tiroidea, primario se refiere a deficiencia de hormona tiroidea propiamente, secundario se refiere a deficiencia de TSH, terciario a deficiencia de TRH, y periférico refiriéndose a causas extra tiroideas.

El hipotiroidismo primario, es la principal causa de hipotiroidismo. En áreas con suficiencia de yodo, la etiología más común es la autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), en esta última se encuentran presentes anticuerpos, sean antiperoxidasa o antitiroglobulina, es importante conocer que pueden estar presentes en hasta 11% de la población sana(5). Otra causa de hipotiroidismo primario, es la administración de yodo radioactivo para enfermedad de Graves, y la tiroidectomía como tratamiento de cáncer de tiroides. La sintomatología referida por un paciente con hipotiroidismo puede ser variable, sin embargo se conoce que los síntomas más comunes son astenia, bradipsiquia, constipación, intolerancia al frío y ganancia de peso. En un estudio

publicado en 2014, se compararon los síntomas presentados por pacientes recientemente diagnosticados con hipotiroidismo manifiesto de origen autoinmune, encontrando que hasta 15% de los pacientes fueron asintomáticos, y hasta 70% de los pacientes que se encontraban eutiroideos, refirieron por lo menos un síntoma(6).

El hipotiroidismo central encuentra su principal etiología en adenomas hipofisarios, bioquímicamente se caracteriza por concentraciones bajas de hormona tiroidea, así como de tiotropina. Las manifestaciones clínicas, suelen ser las mismas que en el hipotiroidismo primario(1).

El hipotiroidismo subclínico, es por definición un estado en el que las concentraciones de hormona tiroidea en suero son normales, en relación a concentraciones de TSH elevadas, sin embargo es difícil establecer un punto de corte para el valor de TSH, ya que este puede variar por edad, y región, así mismo existen otros factores que pueden alterar sus concentraciones; como son medicamentos entre los que están antiarrítmicos como amiodarona, antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida y domperidona, y litio. Se sabe que el aumento en el peso corporal puede traer como consecuencia la elevación de TSH(7).

La principal etiología de hipotiroidismo subclínico es al igual que en el manifiesto la tiroiditis de Hashimoto, por lo que la medición de anticuerpos tiene un papel importante en su evaluación, ya que están asociados a la progresión a hipotiroidismo manifiesto el cual puede ocurrir hasta en 2-6% por año(8), y están presentes hasta en 90% de los pacientes con esta patología para el caso de los anticuerpos antiperoxidasa, mientras que los anticuerpos antitiroglobulina se encuentran presentes en 70% de los casos. En cuanto a los estudios de imagen, la realización de ultrasonido para demostrar alteraciones estructurales de la glándula, no está justificado, sin embargo las alteraciones que pudieran encontrarse están en relación a patrón pseudonodular típico de tiroiditis de Hashimoto(9).

La sintomatología presentada por estos pacientes suele ser nula, sin embargo se ha reportado que pueden ser los mismos síntomas que en el hipotiroidismo manifiesto. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico sigue siendo controversial, siendo recomendado sólo en casos de pacientes menores de 70 años, con TSH >10 mU/L(7).

Epidemiología de las enfermedades tiroideas

El hipotiroidismo es una enfermedad común a nivel global, las principales causas son las relacionadas con deficiencia de yodo y autoinmunidad. La frecuencia de la enfermedad ha variado con el tiempo, pero también por regiones por lo que la estadística es inconstante.

El yodo es un elemento que se encuentra en la superficie terrestre en escasas cantidades. El deshielo del periodo glacial arrastró al elemento desde las zonas montañosas hacia el mar, por lo cual muchas zonas del planeta se consideran insuficientes en yodo y las personas que consumen exclusivamente alimentos cultivados en estas tierras pueden tener deficiencia de yodo, por lo cual se ha suplementado en diversos alimentos desde hace varias décadas, con lo cual se lograron concentraciones normales e incluso elevadas de yodo en la dieta(10).

Los cambios recientes en la dieta hacia alimentos “orgánicos” o dietas muy restringidas por cuestiones de salud, ideología o religión, las cuales se encuentran sin suplementación de yodo, han provocado un aumento en la deficiencia en países que se creían con suficiencia de dicho elemento. La prevalencia de hipotiroidismo manifiesto en países con suficiencia de yodo varía de 1% a 2% hasta 7%, esto último para el grupo etario entre 85-89%. El hipotiroidismo es 10 veces más común en mujeres y hombres. La prevalencia de en Noruega para hipotiroidismo no tratado es de 0.1%, mientras que en Reino Unido la tasa de prescripción de levotiroxina ha aumentado 1.74 veces desde 2001 hasta 2009(11).

Las diferencias epidemiológicas del hipotiroidismo entre Estados Unidos y países europeos varía, 0.3% a 3.7% y 0.2 a 5.3% respectivamente(11).

Para el estudio NHANES III, la prevalencia de hipotiroidismo es de 4.6%, la prevalencia en este estudio fue similar en población blanca e hispana, pero marcadamente diferente para países afro-caribeños (1.7%). En este estudio la prevalencia de anticuerpos antiperoxiadasa aumento en relación con el aumento de TSH por encima de 2 mUi/L, llegando a presentarse hasta en 80 % con TSH por encima de 20mUi/ml(12).

En cuanto al hipotiroidismo subclínico, su incidencia es de 3 a 9 % a nivel mundial, aumentando hasta un 10% en mujeres mayores de 55 años y hasta un 20% en mayores de 65 años(12).

En México, el hipotiroidismo primario tiene una prevalencia de 1 %, siendo de 3 a 8 % para hipotiroidismo subclínico, el Instituto Nacional de salud pública ha reportado que la enfermedad tiroidea no diagnosticada y el hipotiroidismo subclínico pueden tener un prevalencia de hasta 10%. Dichas cifras, no distan de lo reportado en la literatura a nivel mundial. Con respecto a las causas ya comentadas previamente, México se considera un país con suficiencia de yodo debido a la yodación sistemática de algunos alimentos como la sal, por lo que la principal etiología asociada es la tiroiditis de Hashimoto, aunque hay zonas montañosas en donde aún se pueden encontrar alteraciones asociadas a la deficiencia de yodo(13).

Epidemiología de la obesidad

La obesidad continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia aumenta con el paso del tiempo, y se asocia a cambios en comportamiento, se sabe que esta se ha duplicado entre 1980 y 2008, y triplicado desde 1975. El índice de masa

corporal es la medida más utilizada para su definición y clasificación en población adulta(14).

Según la Organización Mundial de la Salud, para el 2016, el 39% de las personas adultas de 18 o más años en el mundo tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas.

En Estados Unidos, NHCS reveló que la prevalencia es de 39.8%. Siendo mayor para el grupo etario de entre 40-59 años con 42.8%, versus el grupo de 20-39 años con 35.7%.

Por género la prevalencia de obesidad siguió un patrón similar que la mostrada por edad. Los hombres de entre 40-59 años (40.8%) tenían una mayor prevalencia de obesidad que los hombres entre los 20 y 39 años (34.8%). Mientras que para las mujeres de 40 a 59 años (44.7%) tuvieron mayor prevalencia que las mujeres de 20 a 39 años (36.5%)(14).

En cuanto a las diferencias por raza, la prevalencia fue mayor para el grupo de Hispanos con 47%, los no-hispanos blancos mostraron 37.9%, mientras que los no-hispanos negros 46.8%. Los asiáticos fueron el grupo con menor prevalencia, mostrándose en 12.7% de la población.

En México las estadísticas también denotan aumento en la prevalencia de obesidad. ENSANUT 2012 reportó una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 71.2%, la cual aumentó para 2016 con 72.5%. Las prevalencias en todos los estadios fueron mayores para las mujeres. La prevalencia de obesidad abdominal fue de 76.6%, siendo mayor en mujeres que en hombres (87.7% vs 65.4%) y en los grupos de 40 a 79 años comparados con el grupo de 20 a 29 años(15).

En cuanto a las cifras con base en estadio tenemos que en 2012, el sobrepeso se presentó en 38.84% de la población, la obesidad grado I tuvo 22.14% de prevalencia, la obesidad grado II 7.31% y la obesidad grado III 2.99%(15).

Obesidad e hipotiroidismo

Existe una creencia errónea generalizada de que la obesidad severa es causada siempre por trastornos hormonales y más específicamente por hipotiroidismo. Aunque existen alteraciones hormonales claramente asociadas a incrementos excesivos y súbitos de peso como el hipercortisolismo endógeno, estos son trastornos que raramente se presentan en la población general, este comprende 2 a 3 casos por millón de habitantes por año(16).

El hipotiroidismo se ha asociado a un incremento de peso debido a la retención de líquidos y edema, sin embargo esto se presenta en pacientes con hipotiroidismos severos y la ganancia de peso es poca en la mayoría de los casos y se resuelve al dar tratamiento.

La ganancia de peso es debida en mayor parte de los casos al desequilibrio en la ingesta y el gasto energético, otro factor asociado a la ganancia de peso en pacientes hipotiroideos es la falta de actividad física debido a la astenia y adinamia presentada como sintomatología; además se piensa que el acumulo de glucosaminoglucanos pudiera estar implicado(17). Karmisholt et. al. Realizarón un estudio en 2011 con el objetivo de evaluar los mecanismos involucrados en la ganancia de peso y el hipotiroidismo. Compararon 12 pacientes hipotiroideos con 10 eutiroideos durante un año tras administración de levotiroxina, se midió la composición corporal con calorimetría indirecta y densitometría por absorción de energía dual de rayos X. Los resultados arrojaron que la TSH cambió de 102 (85) a 2.2 (2.1) mU / litro (SD) y T4 libre de 4.5 (2.1) a 18 (3.3) pmol / litro después de 1 año de tratamiento. El peso corporal disminuyó de 83.7 (16.4) a 79.4 (16.0) kg ($p < 0,002$) debido al cambio en masa magra únicamente ($p < 0,001$) porque la grasa y la masa ósea se mantuvo prácticamente sin cambios(17).

El aumento de peso también se ha demostrado en pacientes eutiroideos tras tiroidectomía, Jonklaas et. al. Encontraron que el aumento de peso fue mayor en pacientes tiroidectomizados, que en aquellos previamente hipotiroideos, y sin enfermedad tiroidea(18).

El tratamiento con levotiroxina pudiera no mostrar disminución de peso en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo(19). En el estudio de Lee. Et al. Se seleccionaron 101 pacientes con hipotiroidismo primario, con TSH >10 mU / litro, encontrándose que sólo el 52% de los pacientes perdieron peso, con una pérdida de peso promedio de 3.8 ± 4.4 kg, tras un año de inicio de levotiroxina(19).

La relación entre peso e hipotiroidismo subclínico no está bien establecida, en 2014 Garin et. al. Observaron que tras dos años con hipotiroidismo subclínico en pacientes con más de 65 años no hubo diferencia con respecto al peso en comparación con aquellos con eutiroidismo. El hipotiroidismo subclínico tampoco se asoció con diferencias en masa magra, masa grasa o porcentaje de grasa corporal determinado por densitometría por absorción de energía dual de rayos X(20).

El hipotiroidismo por si solo parece ser insuficiente para generar las alteraciones que desembocan en obesidad mórbida, la gravedad de la enfermedad, el tiempo de evolución y otras comorbilidades parecen influir también en su presentación. Hablar de la resistencia a la insulina, de otros datos de síndrome metabólico, alteraciones autoinmunes que pudieran estar asociadas.

La relación entre las hormonas tiroideas y el gasto energético basal, ha hecho pensar que existe relación entre el desarrollo de obesidad y el hipotiroidismo. Las hormonas tiroideas están implicadas en el fenotipo del adipocito maduro(21). La T3 permite lipogénesis al inducir síntesis de triglicéridos, los cuales tienen un papel importante en el trofismo del adipocito. Del mismo modo la T3 puede inducir lipólisis al estimular la acción de las catecolaminas.

Sin embargo parece haber un grupo de pacientes en los que existe una alteración en el eje tirotrópico y obesidad, en el cual no se sabe si hay una relación causal y si existiera, en qué dirección, ya que se discute si la obesidad causa la disfunción del eje tirotrópico o la alteración del eje tirotrópico favorece la obesidad. Tampoco se sabe si la alta frecuencia de trastornos se debe a que estos pacientes tienen una mayor probabilidad de ser sometidos a estudios de laboratorio respecto a la población general.

La leptina es una hormona protéica, es el regulador más importante del peso corporal al promover gasto energético y limitar la ingesta alimenticia. La reducción de la leptina sérica, que se produce después del ayuno prolongado, desempeña un papel importante en la adaptación neuroendocrina a la ingesta calórica reducida (amenorrea, alterada tono simpático, etc.), y se asocia con una regulación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides(21). Se sabe que la leptina ejerce una función reguladora sobre TSH, ya que al administrar leptina subcutánea en individuos eutiroideos se ha mostrado caída en las concentraciones de TSH séricas, sin embargo, la relación que ejercen las hormonas tiroideas sobre leptina es poco clara. La leptina regula las neuronas del núcleo arcuato que expresan proopiomelanocortina (POMC) (inducida por la leptina) y la proteína relacionada con agouti (AgRP; suprimida por la leptina). Estas neuronas del núcleo arcuato se proyectan a las neuronas TRH, donde influyen en la expresión de TRH por las acciones antagónicas de α -MSH (estimulante) y AgRP (inhibitoria) en los MC4R. La leptina también puede actuar directamente en las neuronas TRH a través de los receptores de leptina en estas células.(22).

La clínica y la evidencia genética apoya el concepto de que la obesidad no es una entidad aislada y que obesos mórbidos presentan una enfermedad diferente en comparación con sujetos con formas más leves de sobrepeso. La observación de que los niveles séricos de TSH se normaliza después de la pérdida de peso, como resultado de una dieta hipocalórica o de una cirugía bariátrica, sugiere que en pacientes obesos

el aumento de TSH es una respuesta adaptativa del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides al aumento de peso. De este modo se esperaría un aumento consecuente de las hormonas tiroideas también; sin embargo la conversión periférica de T4 a T3 es proporcional al tamaño corporal, por lo que las concentraciones de hormonas tiroideas en suero pueden mantenerse normales(23).

El tratamiento del hipotiroidismo cambia algunos parámetros pero no corrige la obesidad en la mayoría de los casos. Durante décadas se han utilizado preparados con hormona tiroidea con fines de reducción de peso corporal, sin embargo estos no ha mostrado adecuados resultados y han aumentado el riesgo de arritmias(23). A pesar del efecto conocido de T3 sobre el aumento de la termogénesis, conocemos que puede asociarse también a aumento en ingesta alimenticia, y que si bien se ha asociado como ya se comentó previamente a lipólisis por inducción de actividad catecolaminérgica, también ayuda al desarrollo trófico de los adipocitos es decir, formante la lipogénesis.

Otro estudio en 2016, demostró que en pacientes con hipotiroidismo llevados a eutiroidismo bioquímico con levotiroxina, no mostraron cambios en su masa grasa, sin embargo redujeron 0.8 kg ($p < 0.01$) masa magra. Así mismo se valoró la resistencia a la insulina de los pacientes mediante índice HOMA, sin mostrar mejoría tras tratamiento con levotiroxina(24).

Con respecto a los efectos de la cirugía bariátrica sobre la función tiroidea, en 2017 Guan et. al. Realizaron un metaanálisis en el cual se demostró mediante la revisión de 24 estudios, que tras la realización de cirugía bariátrica no hubo cambios significativos en las concentraciones de T4 libre y total, sin embargo los cambios vistos fueron en las concentraciones de T3 libre y total, así como en TSH. A destacar también fue que los cambios en las concentraciones de TSH no eran directamente proporcionales al grado de pérdida de peso mostrado por IMC(25). En cuanto al hipotiroidismo subclínico, los efectos de la cirugía bariátrica sobre él son poco conocidos, se espera que tras 1 año

de postquirúrgico 40% de los pacientes puedan disminuir la dosis de levotiroxina, y en 16% se suspenda su administración por completo(26).

Importancia del diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo subclínico en la obesidad severa.

Como se mencionó previamente, el hipotiroidismo no es la causa directa de la obesidad en grado severo sin embargo es importante su diagnóstico y manejo adecuado. El hipotiroidismo subclínico puede tener efectos deletéreos en cuanto al riesgo cardiovascular en pacientes con TSH entre 10.0 y 19.9 mUI/L (HR 1.89, IC 1.28-2.80, $p < 0.001$) (27) Concentraciones por arriba de 7 mUI/L se han asociado a riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y evento cerebrovascular fatal. (27) Las concentraciones elevadas de colesterol total y LDL en estos pacientes pueden asociarse a riesgo cardiovascular también, mientras que se ha reportado que se asocia a una mayor circunferencia de cadera, riesgo de infertilidad, abortos, hipertensión en el embarazo, depresión en pacientes jóvenes (OR of 3.8 (95% CI 1.02, 14.18, $P = 0.047$, $I^2 = 0.0\%$) e incrementos en escalas de depresión. (28-29) La ansiedad, que es una comorbilidad frecuentemente descrita en pacientes con obesidad, también se encuentra en un 63% de las personas con hipotiroidismo. (30) Además de que muchas comorbilidades de la obesidad pueden estar relacionadas etiopatogénicamente, también pueden ser más difíciles de manejar en estados de hipotiroidismo, por lo que se prefiere optimizar el estado tiroideo antes de muchos tratamientos, especialmente intervenciones anestésicas o farmacológicas complicadas. (31) Determinar si el hipotiroidismo es en verdad subclínico o es la fase inicial de un hipotiroidismo franco, si tiene otras alteraciones tiroideas, si amerita tratamiento o si solo requiere vigilancia es importante en todos los pacientes, puesto que en muchos casos, al no contar con estudios de anticuerpos ni una evaluación especializada por endocrinología, una vez que el tratamiento se ha iniciado en estos pacientes, raramente se suspende y se

convierte en una patología más que debe ser evaluada por lo menos de manera anual por un especialista y requiere tratamiento de por vida, lo cual incrementa el número de fármacos y costos para cada paciente y las instituciones. En los pacientes con obesidad severa, esto se agrega a la gran cantidad de patologías y fármacos que debe vigilar y especialmente en los pacientes con obesidad severa operados por cirugía bariátrica en los que se espera un cambio importante del peso, el ajuste de dosis puede variar posterior distintos eventos quirúrgicos, incluyendo otros procedimientos por enfermedad tiroidea. (32) Actualmente las guías de manejo de hipotiroidismo subclínico y las guías de obesidad consideran la posible asociación en estos factores y la necesidad de evaluar a los pacientes, sin embargo no existe un protocolo definido de cuando evaluar a los pacientes ni en qué momento iniciar o ajustar un tratamiento o si debe haber consideraciones especiales en ellos. (33) Estas indicaciones son aun menos claras en regiones con alta prevalencia de enfermedades tiroideas o en etnias específicas.

Existen estudios en los que se sabe que la adherencia a la levotiroxina genera menos gastos a las instituciones (34) (gastos por todas las causas en dólares \$14,136 vs. \$14,926; $p < .0001$ anualmente, mientras que los relacionados a la enfermedad también son menores \$1672 vs. \$1709; $p < .0001$), lo cual hace patente la necesidad de que el paciente y sus otros médicos tratantes entiendan su enfermedad y continúen su tratamiento. En estos estudios se considera que un apego mayor al 80% es suficiente para que el paciente sea clasificado con buen apego, debido a la larga vida media del fármaco. (34) En los pacientes con poco apego a levotiroxina hay una mayor probabilidad de ser diagnosticado con obesidad (OR 0.966, con una p significativa, sin embargo no se mencionan intervalos de confianza)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta principal:

¿Cuántos pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, presentarán hipotiroidismo subclínico al momento de la primera evaluación?

Preguntas secundarias

¿Cuántos pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, con hipotiroidismo subclínico presentan anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina positivos?

¿A cuántos pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, con hipotiroidismo subclínico se les disminuye la dosis de levotiroxina posterior a cirugía bariátrica?

¿A cuántos pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, con hipotiroidismo subclínico se les suspende el tratamiento con levotiroxina posterior a cirugía bariátrica?

¿Cuántos pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS que tienen hipotiroidismo subclínico tienen alguna otra alteración tiroidea reportada en el expediente médico o historial de Imagenología?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante mucho tiempo se ha tenido la creencia que las enfermedades de la tiroides, específicamente el hipotiroidismo, son causa de incremento en peso corporal y con ello obesidad. Se sabe que la ganancia de peso en esta patología está relacionada al desequilibrio en ingesta y gasto energético, teniendo en cuenta la sintomatología propia del hipotiroidismo, en la que se encuentra astenia y adinamia, que condicionan menor actividad física y con ello menor gasto energético, sin embargo no tienen una relación directa aparente con la obesidad severa. Se sabe que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población general es de 4-9%, sin embargo no se conoce la prevalencia en población con obesidad severa en nuestro país, en la cual pudiera existir una relación con muchas comorbilidades e implicaría en muchos casos la indicación de tratamiento por un especialista de por vida.

JUSTIFICACIÓN

La clínica de obesidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, se atienden a un aproximado de 650 paciente, los cuales se encuentran en diferentes etapas del protocolo para cirugía bariátrica. Todos ellos cuentan con una valoración integral a su ingreso, así como durante el periodo prequirúrgico y postquirúrgico. Dentro de la valoración se encuentran las pruebas de función tiroidea de las cuales se esperan estén alteradas por lo menos en 4-9% con elevación únicamente de TSH, en relación a un patrón bioquímico de hipotiroidismo subclínico. En algunos casos se cuenta con anticuerpos anti tiroideos solicitados por los médicos tratantes siguiendo las guías de evaluación internacional, sin embargo se desconoce hasta el momento cuantos pacientes presentan alteraciones en estos estudios y que por lo tanto requerirán manejo por un especialista, potencialmente de por vida, incluso si no son sometidos a cirugía bariátrica. Aun falta mucha información a nivel mundial y local que indique como proceder en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes por lo cual se deja a juicio de los médicos tratantes.

HIPÓTESIS

Hipótesis principal

Se espera que por lo menos un 4% de la población de pacientes con obesidad severa, evaluados por primera vez en la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, presenten hipotiroidismo subclínico

Hipótesis secundarias

Un máximo de 70% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico de en la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS presentarán anticuerpos antiperoxidasa o antitiroglobulina positivos.

El 40% de los pacientes con hipotiroidismo tras cirugía bariátrica mostrarán reducción de dosis de levotiroxina.

El 16% de los pacientes con hipotiroidismo, tras cirugía bariátrica lograrán suspender levotiroxina

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS

Objetivos secundarios

Describir la frecuencia con la que se presentan anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y obesidad severa de la

clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS

Describir la frecuencia con la que se puede disminuir la dosis de levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo y obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, posterior a la realización de cirugía.

Describir la frecuencia con la que se puede suspender el tratamiento con levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo y obesidad severa de la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, posterior a la realización de cirugía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

- Por la maniobra del investigador: Observacional
- Por el número de mediciones: Transversal
- Por la recolección de datos: retroactivo
- Por la dirección: retrospectivo
- Por el diseño: Transversal descriptivo

Universo de trabajo. Pacientes de la clínica de Obesidad y cirugía bariátrica del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI que acudan a valoración por primera vez a la clínica y/o que tengan resultados de evaluación de perfil tiroideo posterior a cirugía.

Lugar donde se desarrollará el estudio. UMAE, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS.

Descripción general del estudio. Después de obtener el consentimiento informado de los pacientes se buscarán los expedientes físicos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y se llenará la hoja de captura de datos (ver anexos), posteriormente se ingresarán los datos en una base de datos en SPSS y se analizarán de acuerdo al tipo de variable.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes mayores de 18 años al momento del estudio.
- Cualquier género.
- Pacientes que tengan la capacidad de entender y acceder a participar en el estudio.
- Que sean referidos a la clínica de obesidad y cirugía bariátrica del servicio de endocrinología UMAE Siglo XXI IMSS.
- Que tengan índice de masa corporal de 40 kg/m² o más al momento de la primera evaluación.
- Que cuenten con estudios de perfil tiroideo al inicio de la evaluación.
- En el caso de los pacientes que ya cuenten con diagnóstico de enfermedad tiroidea, que se cuente con los datos de fecha de diagnóstico, tipo de padecimiento y tratamiento al momento del ingreso.
- En el caso de los pacientes que hayan sido operados hace 1 año o más, que cuenten con información al respecto de su perfil hormonal tiroideo y si tuvieron tratamiento previo a la cirugía, contar con información respecto a los cambios de dosis o suspensión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores a 18 años de edad

- Que no cuenten la capacidad de entender y acceder a participar en el estudio.
- Que no deseen participar en el estudio
- Pacientes con IMC < 40 kg/m²
- Pacientes que no cuenten con datos respecto a la función tiroidea y su tratamiento antes del procedimiento quirúrgico
- Pacientes que habiendo sido operados de cirugía bariátrica, no cuenten con datos respecto a la función tiroidea y su tratamiento después del procedimiento quirúrgico
- Antecedente de lesión en silla turca o hipotálamo como tumor hipofisario o hipotalámico de cualquier estirpe, aracnoidocele, síndrome de Sheehan, cirugía de hipófisis por cualquier motivo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que decidan retirar su consentimiento informado una vez iniciado el estudio
- Pacientes que hayan tenido un procedimiento o tratamiento que afecte directamente a la función tiroidea como:
 - Tiroidectomía parcial o total
 - Dosis de yodo radioactivo terapéutica (15 mCi o más de 131I)
 - Cargas de yodo importantes 1 mes antes de la evaluación basal o post quirúrgica (TAC de abdomen con contraste, uso de amiodarona)
 - Uso de fármacos que afecten la función tiroidea como vitaminas con yodo, yodopovidona, amiodarona, litio, carbamazepina, esteroides o aminos) 1 mes previo a la evaluación basal o en algún momento de la evaluación post quirúrgica.
 - Embarazo documentado durante la evaluación inicial o post quirúrgica.
- Lesión en silla turca documentada en el estudio basal o postoperatorio

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Dependiente

Nombre	Tipo	Definición general	Definición operacional	Medida	Fuente
Hipotiroidismo primario en la evaluación inicial	Dicotómica nominal	Falta de hormona tiroidea	TSH por encima del límite superior del laboratorio y T4 libre normal o por abajo del límite inferior del laboratorio	Si/no	Reportada en el expediente u hoja de datos

Independiente

Nombre	Tipo	Definición general	Definición operacional	Medida	Fuente
Obesidad severa	Dicotómica nominal	Exceso de peso con un índice de masa corporal de 40 kg/m ² o mayor	Exceso de peso con un índice de masa corporal de 40 kg/m ² o mayor	Si/no	Reportada en el expediente u hoja de datos

Otras variables de interés

Edad	Continua Categorica Independiente Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnostico	Años	Reportada en el expediente u hoja de datos
Género	Categorica Independiente Cualitativa Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten	Género consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Reportada en el expediente u hoja de datos

		ciertos caracteres			
IMC	Cuantitativa discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m ² en el momento previo a la cirugía bariátrica	kg/m ²	Expediente clínico
Hipotiroidismo subclínico	Dicotómica nominal	Tirotropina elevada con tiroxina normal	Tirotropina mayor de 4.5 mui/l	Si/no	Expediente clínico
Enfermedad tiroidea previa	Dicotómica nominal	Diagnóstico previo de enfermedad tiroidea	Diagnóstico previo de enfermedad tiroidea	Si/no	Expediente clínico
Tipo de enfermedad tiroidea previa o al inicio del estudio	Categoría Independiente Cualitativa Dicotómica	Contar con enfermedad tiroidea al momento del ingreso a clínica	Entidad nosológica tiroidea presentada al momento del ingreso a clínica	Ninguna/hipotiroidismo subclínico/ hipotiroidismo franco	Expediente clínico
Dosis de levotiroxina inicial	Cuantitativa continua dicotómica	Utilización de levotiroxina inicial	Cantidad en mcg de levotiroxina en microgramos por día	Mcg/día / no	Expediente clínico
Dosis por kg/peso	Cuantitativa continua dicotómica	Utilización de levotiroxina por kilogramo de peso	Cantidad en mcg de levotiroxina en microgramos por día por kilogramo de peso	Mcg/kg/ día / no	Expediente clínico
Anti TPO	Dicotómica nominal	Anticuerpos antiperoxidasa	Positividad con valor >5.61 ui/ml	Positivo/negativo	Expediente clínico
Anti Tg	Dicotómica nominal	Anticuerpos antitiroglobulina	Positividad con valor > 100 ui/ml	Positivo/negativo	Expediente clínico
Cirugía bariátrica	Dicotómica nominal	Procedimiento quirúrgico realizado al paciente	Procedimiento quirúrgico realizado con fines de pérdida de peso	Si/no	Expediente clínico

Dosis levotiroxina post cirugía	Cuantitativa continua dicotómica	Utilización de levotiroxina posterior a cirugía bariátrica	Cantidad en mcg de levotiroxina en microgramos por día, posterior a cirugía	Mcg / día	Expediente clínico
Dosis levotiroxina /kg post cirugía	Cuantitativa continua dicotómica	Utilización de levotiroxina por kilogramo de peso posterior a cirugía bariátrica	Cantidad en mcg de levotiroxina en microgramos por día por kilogramo de peso posterior a cirugía bariátrica	Mcg / día	Expediente clínico
Suspendió dosis Ltx	Dicotómica nominal	Cese de utilización de levotiroxina tras cirugía bariátrica	Cese de utilización de levotiroxina tras cirugía bariátrica	Si/no/nunca usó	Expediente clínico
Disminuyó dosis Ltx	Dicotómica nominal	Disminución de dosis de levotiroxina tras cirugía bariátrica	Disminución de dosis de levotiroxina tras cirugía bariátrica	Si/no/nunca usó	Expediente clínico

Tamaño de muestra:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2 \cdot (N-1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

Tomando en consideración una N de 650 pacientes, correspondientes a los pacientes pertenecientes a la clínica de obesidad del HE CMN siglo XXI, así como un nivel de confianza (Z α) de 95%. Con una proporción de 4% para hipotiroidismo en población

general reportada por Taylor et. al. y un error máximo permitido de 5%, el tamaño de muestra se calculó en 55 pacientes.

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos de todos los pacientes que presenten criterios de elegibilidad serán invitados a participar.

Técnicas para la recolección de la muestra: el alumno de especialidad acudirá los días de consulta externa y preconsulta a la clínica de obesidad, para valorar a los pacientes que cumplan criterios de elegibilidad para solicitar consentimiento informado, explicarles el propósito y las generalidades del mismo.

Se procederá a revisar los expedientes de los pacientes que autoricen participación y se capturarán datos en hoja de captura. Los datos se capturarán en una base de datos y analizarán al final del estudio. El paciente no será citado de manera especial ni adicional a la clínica ni al laboratorio, no se afectará su atención ni se modificará tratamiento establecido.

Plan de Análisis estadístico

Se llevó a cabo una descripción general de los datos obtenidos mediante medidas de tendencia central y dispersión. Se reportarán las frecuencias de los diferentes variables registradas. La asociación se analizará dependiendo el tipo y distribución de las variables con chi cuadrada, t Student o R de Spearman. Se considerará estadísticamente significativo con una $p < 0.05$.

Aspectos éticos

Este protocolo se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos

- o Riesgo de la investigación: de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, capítulo primario, artículo 17, este estudio se considera con riesgo menor al mínimo.
- o Posibles beneficios: no se obtendrá ningún beneficio directo para los pacientes que participen en este estudio. Sin embargo, se espera que los resultados obtenidos contribuyan a un mayor entendimiento de la fisiopatología de la obesidad y con ello un beneficio para la comunidad científica y para la sociedad.
- o Balance riesgo/beneficio: el balance se inclina hacia el beneficio, considerando que se obtendrá información relevante sobre la fisiopatología de esta pandemia, aportando datos al conocimiento científico y a que los procedimientos para la obtención de las muestras no incrementan el riesgo inicial al que el paciente está sometido en caso de que no participara en el estudio; la obtención de sangre por punción venosa no se solicita de manera expresa para este protocolo sino que forman parte del protocolo de evaluación inicial y seguimiento que se realizan de manera rutinaria en todos los pacientes que se evalúan en esta unidad.
- o Confidencialidad: Este estudio garantiza la confidencialidad de la información ya que todas las hojas de datos serán etiquetadas con el número de registro al protocolo del paciente. Las bases de datos que identifiquen a los pacientes, sólo serán manejadas por el investigador principal.
- o Obtención de consentimiento informado: se llevará a cabo por el alumno de especialidad, el día en que se invite a los pacientes a participar en el protocolo. Previa información sobre el propósito del protocolo y en qué consiste la participación del paciente en el mismo, se llevará a cabo lectura del consentimiento informado en presencia de un testigo que no pertenezca al equipo de investigación.

Recursos, financiamiento y factibilidad:

o Recursos Humanos: el equipo de Investigación cuenta con tres investigadores pertenecientes al Sistema Nacional de Investigadores (SIN I, Dra. Ramirez, Ferreira y Espinosa), quienes tienen amplia experiencia sobre el campo clínico y básico de investigación en obesidad y endocrinología. Los asesores y coasesores cuentan con estudios de posgrado que garantizan que se realice la investigación cumpliendo los requisitos de la institución e internacionales.

Recursos físicos y técnicos: Para la medición de parámetros metabólicos bioquímicos se considerará los que ya se realizaron de manera rutinaria en el laboratorio central, ya que son parte de la evaluación habitual de los pacientes de la clínica de Obesidad, por lo que no se consumirán recursos adicionales para los pacientes, tratantes ni el instituto. En cuanto a la obtención de pacientes, el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con un registro hasta el momento de más de 650 pacientes en la clínica de obesidad. Cada mes ingresan desde la preconsulta entre 3-4 pacientes. Actualmente se cuenta con aproximadamente 120 pacientes postoperados en los cuales puede existir también información respecto a su función tiroidea.

o Recursos financieros: no se solicitará financiamiento para este protocolo, se cuenta con los recursos de papelería suficiente en el servicio para realizar la captura.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2019											
	Primer semestre						Segundo semestre					
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Revisión de la literatura												
Revisión y mejoras de protocolo												
Registro SIRELCIS												
Reclutamiento de pacientes												
Llenado de bases de datos												
Redacción de escrito final												
Publicación de resultados												
Envío de resultados a congresos												
Presentación de resultados en foros médicos												

Resultados

Se analizaron los datos clínicos y bioquímicos, así como antecedentes de 61 pacientes con obesidad severa en etapa pre y postquirúrgica de la Clínica de Obesidad y Cirugía Bariátrica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, para conocer la prevalencia de hipotiroidismo subclínico. Se cuenta con un total de 614 pacientes de los cuales sólo contamos con estudios basales de 275 de ellos, que representa 44.8%, siendo esto debido a que el resto de los pacientes no acudió a una segunda evaluación. No existe diferencia clínicamente significativa demostrable en el análisis comparativo del grupo 275 pacientes, contra los 614 restantes en cuanto a

comorbilidades, antropometría o laboratorios generales. El tiempo de seguimiento total fue de 19 meses (15-40).

En estos pacientes se encontró que 73.5% fueron mujeres, 26.5% hombres. La mediana de edad fue de 44 años (36-49), el 80.9% fueron menores de 50 años. 91.5% residían en la Ciudad de México. En cuanto a la escolaridad y ocupación, 80.2% contaba con educación media superior (preparatoria) o mayor, mientras que para la ocupación desempeñada, gran parte tenían trabajos sedentarios entre los que están, administración, hogar, trabajo social, ventas en mostrador, taxista, call center y secretaria, destacar que 54 eran trabajadores IMSS.

Se tomaron en cuenta la presencia de antecedentes heredofamiliares, 20.1% cuentan con familiares con obesidad, 21.2% para diabetes, el 25,3% hipertensión, 54.9% cáncer sin especificar tipo, 69.1% tienen un familiar que ha presentado enfermedad cardiovascular tipo infarto del miocardio, y 75.6% comentaron tener familiares con enfermedad tiroidea. Otras enfermedades mencionadas en menor proporción fueron esquizofrenia en 2 pacientes, artritis reumatoide, cirrosis y Cushing en 1 paciente cada una.

En las mujeres, la menarca se presentó entre los 11 y 13 años, 9.8% comentó haberla presentado con edad mayor de 14 años, en algunos casos se presentó hasta los 30 años asociado a síndrome de ovarios poliquísticos; y 7 pacientes presentaron menarca a los 9 años o menos, con ello reflejando obesidad desde la infancia. El 20% de las mujeres eran nuligestas, 32.7% tuvieron entre 1 a 2 embarazos, el resto tuvo más de 3 embarazos. En total se encontraron 325 embarazos, de los cuales 124 fueron resuelto por cesárea correspondiendo a 38% de los casos; la mayoría fueron partos con 140 casos (43.3%), 61(18.7%) mujeres presentaron abortos.

En cuanto a los antecedentes personales, un número importante de pacientes eran fumadores activos (81.6%), el 77.7% refirió no consumir bebidas alcohólicas. Las

comorbilidades presentadas, 49.5% padecían diabetes, 47.3% tenían hipertensión arterial, 62.9% tenían historia de dislipidemia, mientras que 76.4% de los pacientes referían tener antecedente de enfermedad tiroidea.

Se solicitaron laboratorios a todos los pacientes al ingreso a la clínica, y las medianas se mostraron de la siguiente manera: la glucosa se encontró en 98mg/dL (65-111 mg/dL), la creatinina con 0.73mg/dL (0.5-0.9mg/dL), ácido úrico 5.75mg/dL (2.4-5.7 mg/dL), colesterol total 171mg/dL (50-200mg/dL), LDL 97mg/dL (50-130mg/dL), triglicéridos 144mg/dL (50-150mg/dL), TSH 2.90 mUI/mL(0.27-4.20 mUI/mL), T4 libre 1.22ng/dL (0.93-1.70ng/dL), HbA1c 5.8%.

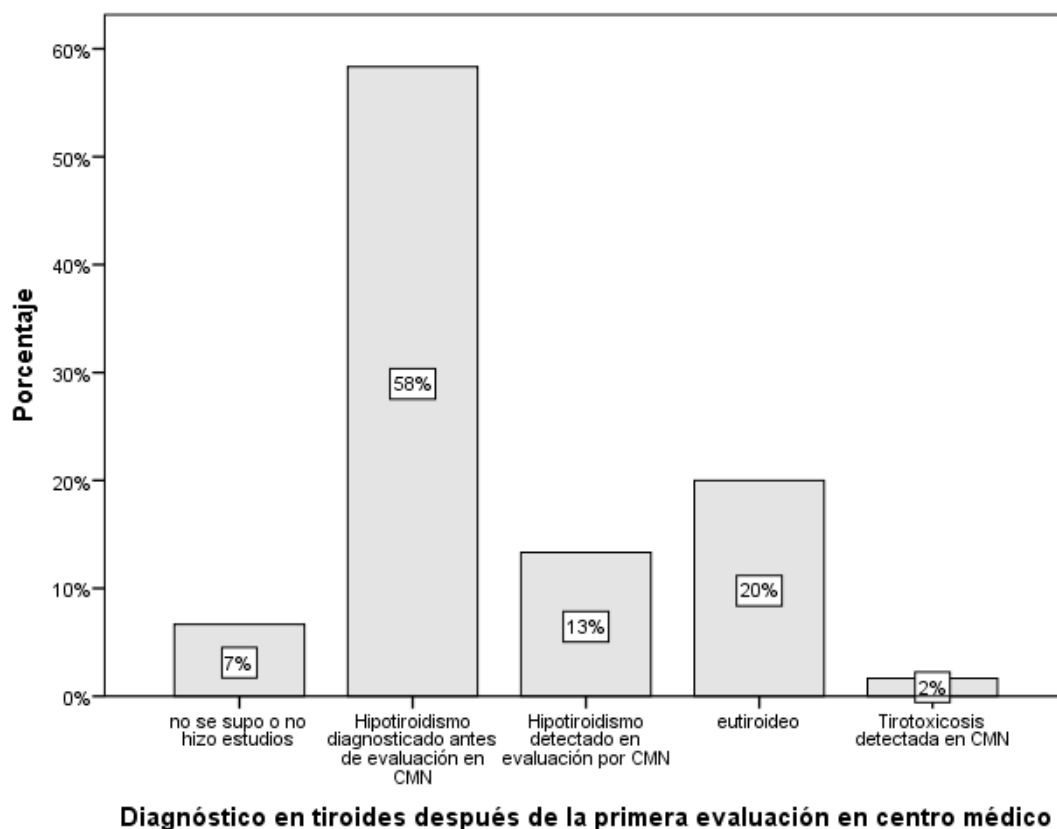
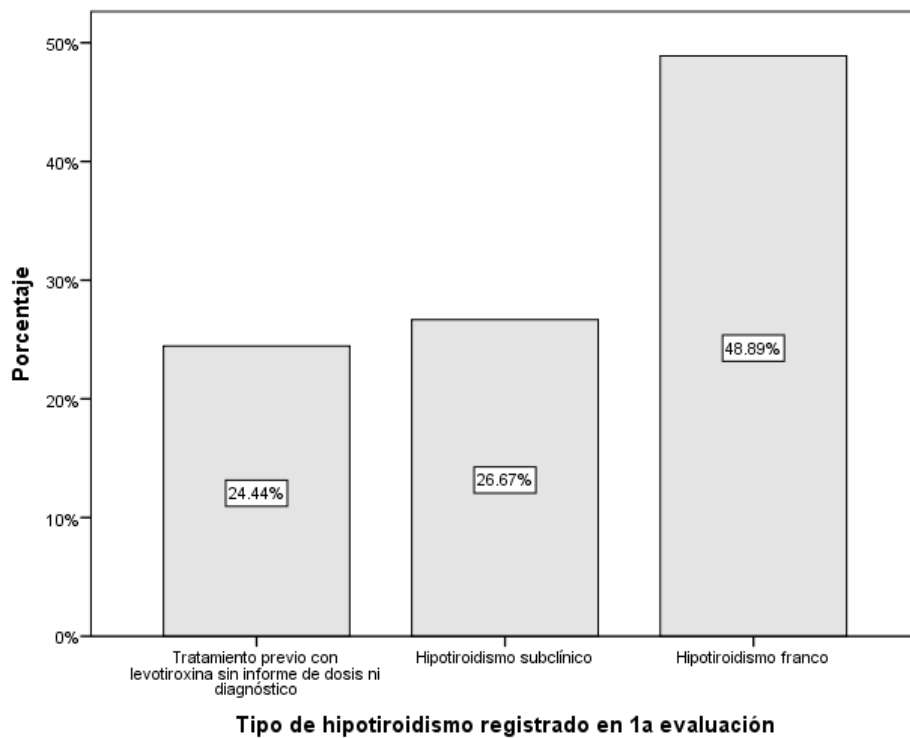
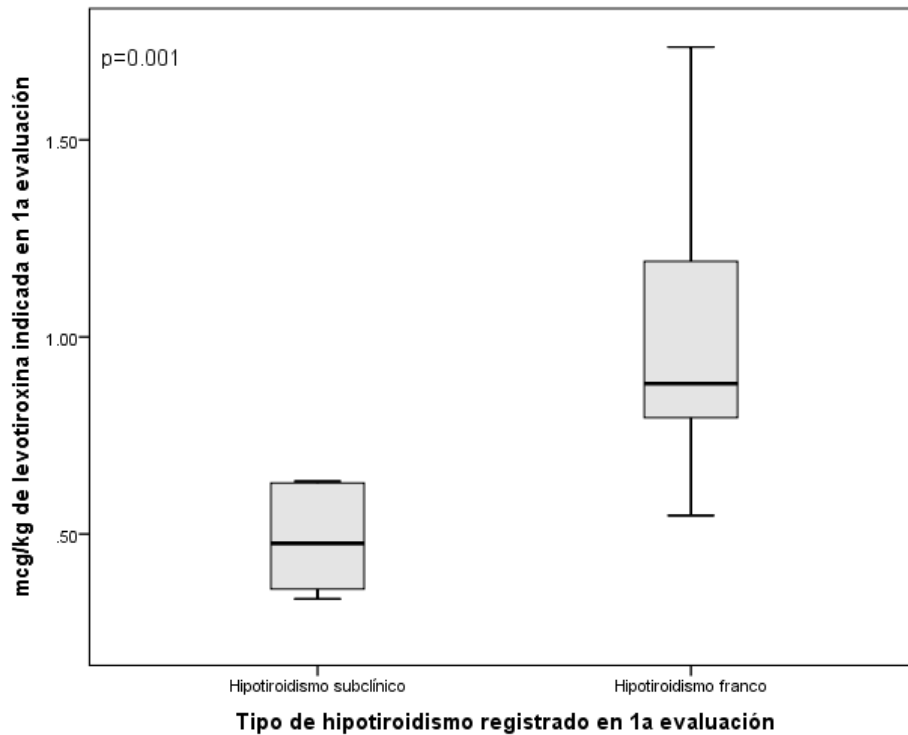


Figura . Frecuencias sobre el diagnóstico de función tiroidea en los pacientes evaluados por primera vez en CMN SXXI en el periodo de estudio. Solo el 20% estaban eutiroides.



De los pacientes con hipotiroidismo, la dosis de levotiroxina con la que quedaron en la primera evaluación de endocrinología fue de 0.82mcg por kilogramo de peso al día (0.68-1.08). Los pacientes con hipotiroidismo subclínico quedaron con dosis equivalentes a 0.47 mcg/kg/día (0.41-0.63), mientras que los de hipotiroidismo franco tuvieron dosis de 0.86 (0.79-1.15) la diferencia de dosis fue significativa con una $p = 0.001$ (Figura)



En total se tenían hasta 4 medicamentos por paciente.

Se encontraron 43 pacientes en seguimiento postoperatorio, con peso después de cirugía de 85.5kg, y un índice de masa corporal de 33.5kg/m². La dosis de levotiroxina de seguimiento posterior a cirugía fue de 100 mcg al día, equivalente a 1.03mcg por kilogramos de peso.

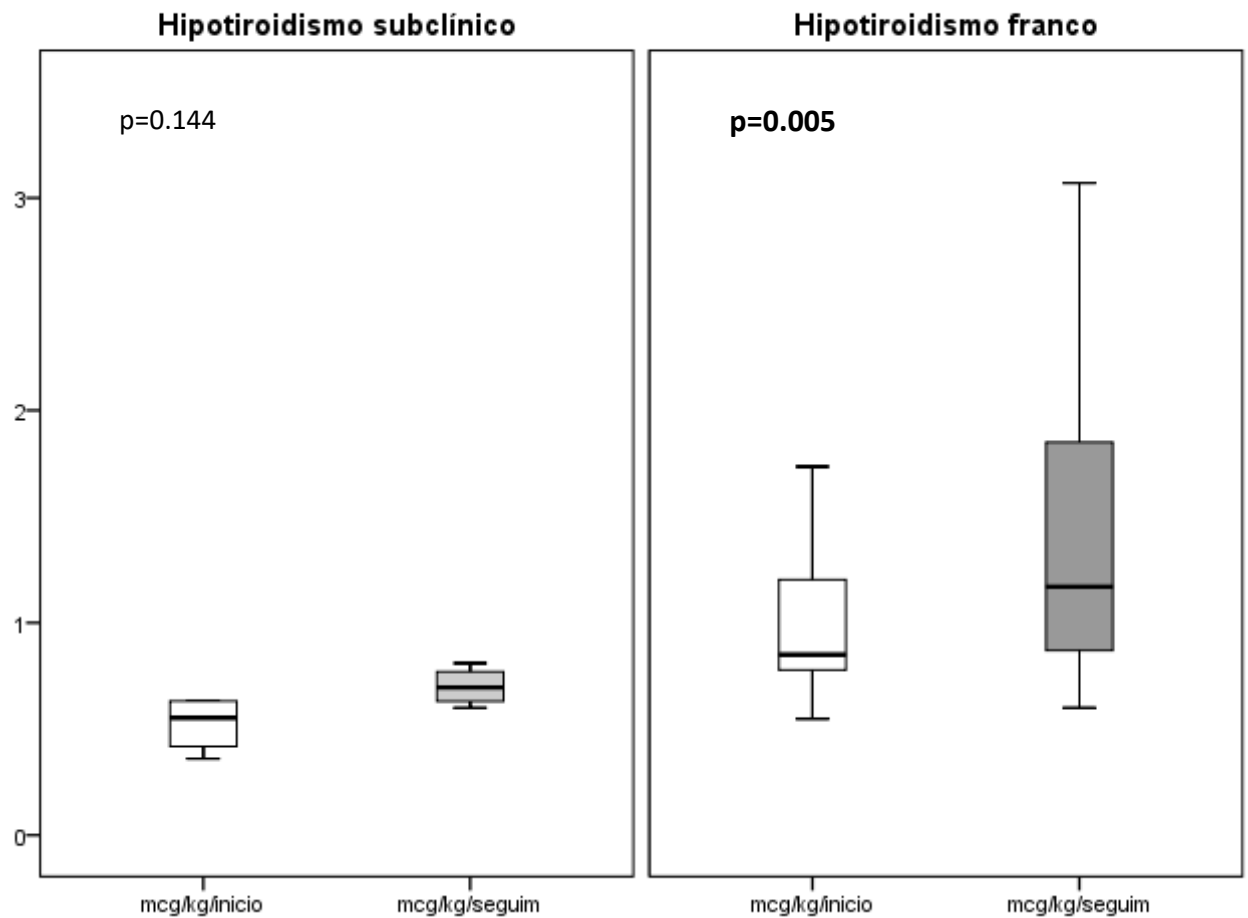
En cuanto a los pacientes con seguimiento 12 eran subclínicos, de los cuales 5 fueron operados. Estos pacientes con hipotiroidismo subclínico que empezaron con 0.41 mcg/kg/día, terminaron con una dosis de 0.73 mc/kg/día. Aquellos con hipotiroidismo subclínico que no fueron operados comenzaron con una dosis de 0.36 mcg/kg/día aumentando a 0.73 mcg/kg/día y las TSH pasaron de 4.7 mUI/mL basal a 4.3 mUI/mL en la última evaluación y la T4L de 1.32 a 1.63 ng/dL. En estos pacientes la diferencia en microgramos/kg/día fue + 0.37, el cambio de peso fue de -2.3 kg y el cambio de IMC fue de -0.8 kg/m²

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico operados fueron de 0.55 a 0.74 mcg/kg/día y la TSH fue de 5.26 a 2.2 mUI/mL y la T4Libre de 1.29 a 1.20 ng/dL. En estos pacientes la diferencia en microgramos/kg/día fue + 0.18, el cambio de peso fue de -39 kg (-25 a -59 kg) y el cambio de IMC fue de -16.8 kg/m² (-9 a -20 kg/m²).

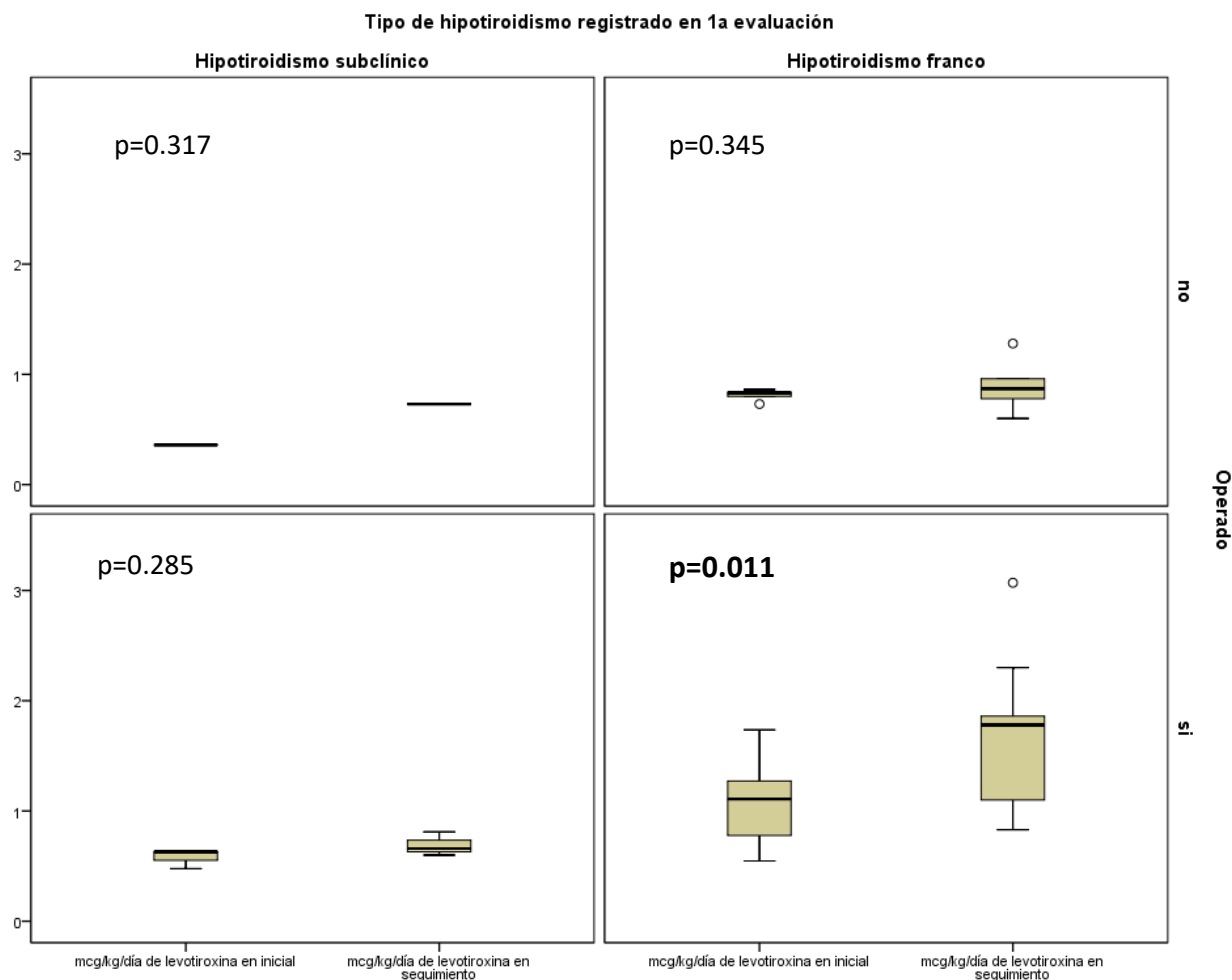
14 tenían hipotiroidismo franco de los cuales 9 fueron operados. Estos pacientes con hipotiroidismo franco que empezaron con 0.88 mcg/kg/día, terminaron con una dosis de 1.17 mcg/kg/día. Los pacientes con hipotiroidismo franco no operados fueron de 0.83 mcg/kg/día a 0.87 mcg/kg/día la TSH fue de 2.21 a 0.672 mUI/mL y la T4libre de 1.13 a 1.33 ng/dL. En estos pacientes la diferencia en microgramos/kg/día fue + 0.05, el cambio de peso fue de -11 kg (-4 a -20 kg) y el cambio de IMC fue de -2.8 kg/m². (-8.27 a + 2.65 kg/m²).

Los pacientes con hipotiroidismo franco operados fueron de 1.10 a 1.78 mcg/kg/día, la TSH fue de 9.4 a 2.5 mUI/mL y la T4Libre de 1.2 a 1.34 ng/dL. En estos pacientes la diferencia en microgramos/kg/día fue + 0.29 (0.09 a 0.8 mcg/kg/día), el cambio de peso fue de -38.8 kg (-29 a -50 kg) y el cambio de IMC fue de -14.8 kg/m² (-10.6 a -18.9 kg/m²).

Tipo de hipotiroidismo registrado en 1a evaluación



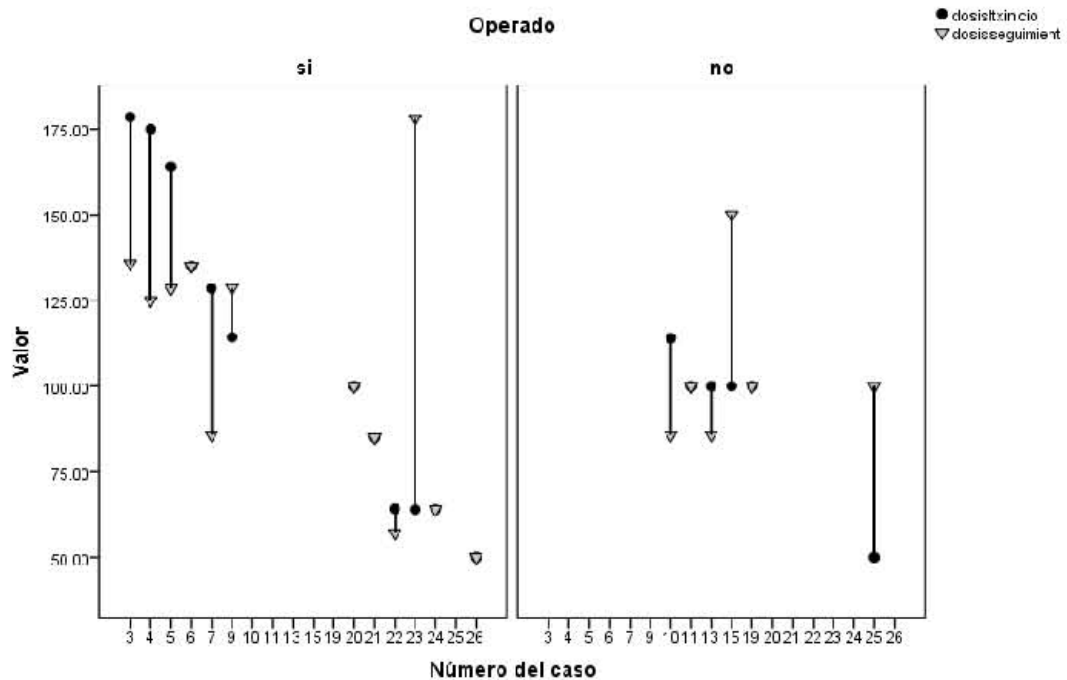
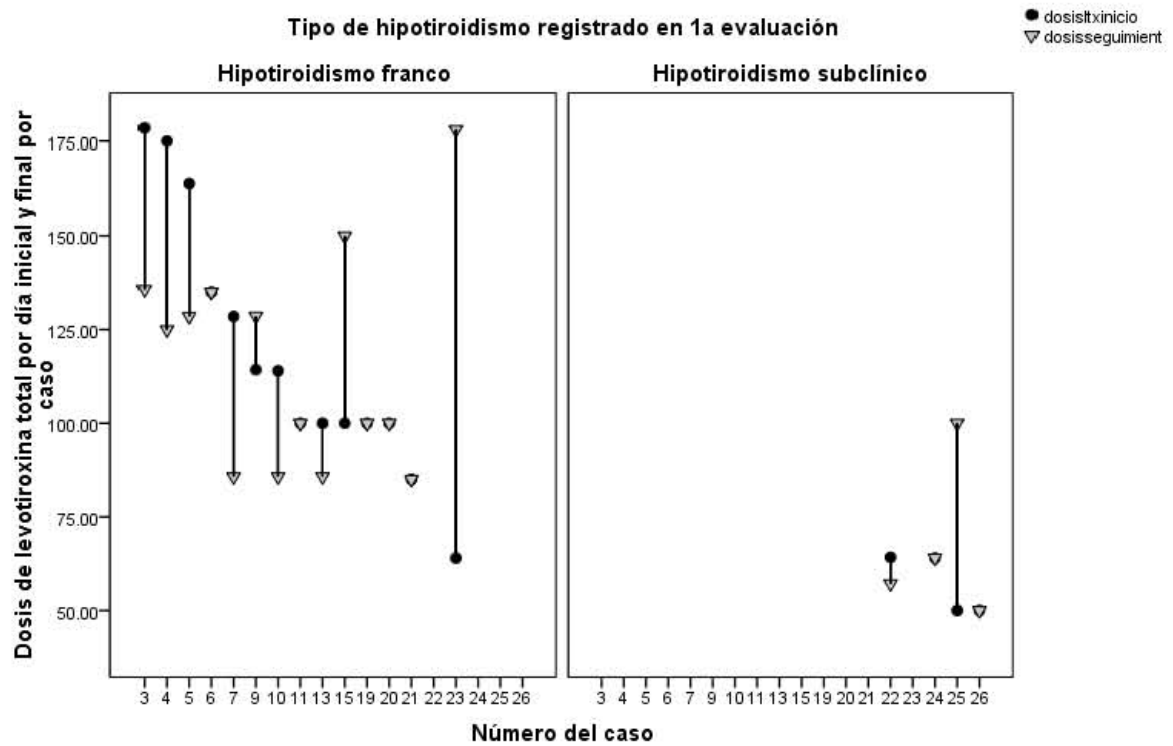
En todos los pacientes la dosis parece haberse incrementado, el caso más evidente es en los operados en los cuales la dosis total se mantuvo aunque el peso disminuyó. En los pacientes con hipotiroidismo franco se alcanzó casi un nivel de supresión, pero se mantuvieron en rangos normales bajos.

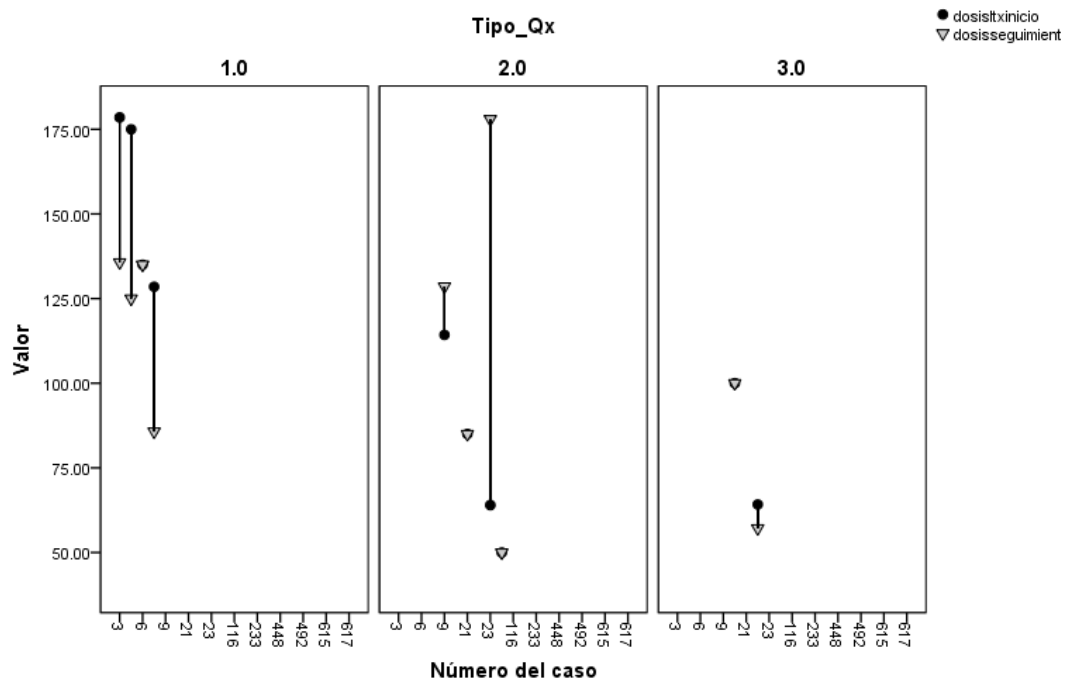


Solo algunos pacientes tuvieron reducción en dosis, tras la cirugía 4 pacientes con hipotiroidismo franco disminuyeron dosis (43 microgramos totales al día), y sólo 1 paciente con hipotiroidismo subclínico disminuyó dosis (7 microgramos totales al día) tras el evento quirúrgico. Previo a cirugía solo 2 pacientes con hipotiroidismo franco presentaron disminución de dosis (21 microgramos totales al día), ningún paciente con hipotiroidismo subclínico disminuyó dosificación previo a evento quirúrgico.

Resaltan 2 pacientes que posterior a cirugía tuvieron requerimientos mayores de levotiroxina a pesar de la pérdida ponderal, en ambos casos la cirugía realizada fue bypass gástrico de una sola anastomosis (BAGUA). Del total de pacientes operados 85.4% tuvieron cirugías de tipo malabsortivas, entre las que están bypass gástrico en Y de Roux con 34.7%, bypass gástrico de una sola anastomosis en 49.7%, y conversión

de manga gástrica a bypass gástrico en 1% de los casos. Se realizó manga gástrica a 14.6% de los pacientes.





Discusión

Las alteraciones tiroideas se han considerado como una causa de cambios en peso corporal, sin embargo el hipotiroidismo no es causa de incrementos severos de peso que lleguen a grados de obesidad mórbida.

Aunque existe una asociación frecuente entre hipotiroidismo y obesidad, no necesariamente tiene una relación causal y se ha considerado que la causalidad sea incluso en sentido inverso, siendo la obesidad y las alteraciones asociadas la causa de una disfunción en el eje tiroideo.

Los pacientes con obesidad grado III son distintos a los pacientes con sobrepeso y obesidad en otros grados en diversos parámetros clínicos, bioquímicos, psicológicos, comorbilidades, etc. Las alteraciones tiroideas no son la excepción, siendo reportadas en un 4.6 a 7% de las series.

Sin embargo en la mayoría de los casos se encuentran alteraciones de hipotiroidismo “subclínico” que puede no requerir tratamiento o que en caso de requerirlo revierte con

la pérdida de peso, excepto cuando hay anticuerpos elevados o alguna otra alteración anatómica o clínica que favorezca la disfunción.

En nuestro país hay poca información al respecto de las alteraciones tiroideas clínicas y subclínicas en la población general, más aun en los pacientes con obesidad severa. Siendo un país con deficiencia de yodo en la tierra, la suplementación en alimentos juega un papel importante en la evolución de la disfunción tiroidea. A pesar del alcance de los programas de yodación en el país, muchas zonas siguen siendo endémicas de bocio, la frecuencia de nódulos tiroideos es elevada y muchas personas no tienen acceso a estudios de laboratorio rutinarios.

El grupo de pacientes con obesidad severa que busca atención en un hospital de tercer nivel es bajo comparado con la cantidad de pacientes que pudieran requerirlo. No todos los pacientes desean cirugía o consideran que los requisitos para acceder a ella son excesivos por lo cual la mayoría de los pacientes desisten después de la primera evaluación y aun cuando tengan la intención de continuarla, el cumplimiento de citas y estudios, así como a los medicamentos es bajo e incluso muchos pacientes ya operados pierden el seguimiento al considerar que ya se ha resuelto su problema y no necesitan más atención médica, todo lo anterior redundando en un número pequeño de pacientes que cuenta con datos completos. Estas cifras representan una triste realidad a nivel mundial. En nuestros datos llama la atención la gran cantidad de pacientes que han solicitado atención de primera vez, cuantos tienen datos completos de sus patologías de base o dosis de fármacos y a pesar de la posibilidad de tener acceso gratuito a los estudios iniciales, un gran porcentaje decide no acudir a laboratorio y a reevaluación por el especialista. En nuestro grupo de pacientes encontramos que el 44.8% no acudió a estudios, sin embargo muchos de ellos ya tenían manejo para hipotiroidismo, para el cual se realizaron ajustes de dosis. En total el 80% de los pacientes presentaba alguna alteración en el perfil tiroideo, pero a diferencia de otras series el 50% tenía un hipotiroidismo franco que requería dosis mayores a 100 mcg de levotiroxina por día.

Estas dosis “estándar” para hipotiroidismo resultan bajas por kilo de peso total, muchos pacientes requirieron dosis mayores a éstas, sin embargo, las dosis suelen ser parecidas a las de otros pacientes sin tanto sobrepeso, puesto que debe recordarse que la levotiroxina se utiliza más por los tejidos metabólicamente activos como el músculo, más que por la grasa, la cual representa muchas veces más del 50% del exceso de peso en estos pacientes. Finalmente, la masa muscular puede ser igual o menor que la de las personas de la misma estatura, edad y sexo pero con pesos menores y por lo tanto la dosis de levotiroxina no es tan elevada como podría esperarse.

En nuestro centro no contamos con elementos para realizar DXA para calcular estos porcentajes de manera rutinaria.

Encontramos también que a pesar de la presencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes, ninguno de ellos cuenta con anticuerpos anti tiroideos solicitados como parte del estudio del hipotiroidismo en este nivel. La limitante en el acceso a estos estudios o la necesidad de solicitarlos en más de una ocasión puesto que requieren autorizaciones especiales en algunos periodos, puede influir en este resultado.

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico tratado tuvieron muy pocos cambios de dosis aun después de cirugía, pero un porcentaje de ellos no requirió tratamiento y permanecieron en ese rango o eutiroideos.

Por otra parte los hipotiroideos francos, tuvieron tratamiento, recibieron ajustes y algunos de ellos tuvieron la necesidad de reducir la dosis de levotiroxina una vez que bajaron de peso como se reporta en la literatura, llegando a tener reducciones de 40 mcg/día en promedio. Ningún paciente suspendió levotiroxina.

Los resultados obtenidos nos indican que la evaluación del perfil tiroideo debe realizarse en los pacientes mexicanos con obesidad severa que busquen un tratamiento especializado, independientemente de que se realice una cirugía o no. El manejo de los pacientes con hipotiroidismo subclínico debe seguir los lineamientos para otros pacientes, considerando los estudios y tratamientos complementarios como los anticuerpos y otros a juicio del especialista. El hipotiroidismo subclínico, con TSH arriba

de 10 mUI/mL debe ser tratado y ajustado aunque no sea la causa de la obesidad y se debe realizar revisión periódica de los resultados, especialmente cuando hay un cambio importante de peso. Nuevas revisiones proponen aumentar los valores de TSH a 20 mUI/mL para inicio de tratamiento, sin embargo las indicaciones para tratar a los pacientes continúan ambiguas, a excepción de las mujeres embarazadas en las cuales el tratamiento está indicado. Cabe mencionar que estas revisiones reportan que los pacientes con enfermedades metabólicas no especificadas, o con alto riesgo cardiovascular, pudieran verse beneficiados del tratamiento, mas no proponen formas de seguimiento para estos efectos benéficos.

Un punto importante a destacar en estos pacientes, es el tipo de cirugía realizada, ya que de ser malabsortiva como los son el bypass gástrico de una anastomosis y el bypass gástrico en Y de Roux, pueden generar alteraciones en la dosificación posterior al evento quirúrgico. En el caso de nuestro centro, estas son las dos principales formas de intervención quirúrgica bariátrica, siendo en un porcentaje menor las de índole restrictivo (manga gástrica) sin embargo, esta última puede terminar en conversión a malabsortiva tipo bypass en 1% de los casos.

La prevención de la obesidad es una prioridad, para la cual aun no hay resultados tangibles en nuestro país. Es posible que los pacientes en estas condiciones sigan solicitando atención médica especializada y que no se cuente siempre con el acceso a ella, sin embargo, se debe sensibilizar a los médicos de primer y segundo nivel, independientemente de la especialidad respecto a la posibilidad de esta comorbilidad, pero también a no convencer erróneamente al paciente de que las alteraciones en las pruebas de función tiroidea son el motivo de su sobrepeso. El conocimiento de estos datos puede ser informativo también en esos casos ya que los pacientes pueden beneficiarse de un estudio de escrutinio, pero no necesariamente requerirán atención de tercer nivel, por lo cual aún queda por definir los criterios de referencia y contrarreferencia para optimizar recursos y beneficios para los pacientes.

Conclusión

La obesidad continúa siendo uno de los problemas de salud más importante a nivel mundial y mayormente en nuestro país. El hipotiroidismo es una patología frecuentemente asociada a obesidad, e incluso se ha intentado encontrar causalidad entre ambas, Sin embargo es poco lo que se sabe sobre el comportamiento y prevalencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con obesidad severa, la cual parece ser más elevada de lo esperado en relación a población con cifras menores de índice de masa corporal.

Debido a la falsa creencia de causalidad entre ambas patologías, estos pacientes son especialmente susceptibles a recibir tratamiento, por lo que las dosis empleadas y el comportamiento de la enfermedad, debería tener un seguimiento continuo, incluso posterior a la cirugía bariátrica, puesto que debido a la naturaleza de la misma gran parte de ellos requieren aumento en dosificación de levotiroxina.

Varios de los pacientes no cumplen con los criterios de la clínica para ser sometidos a cirugía bariátrica, y serán remitidos a otro nivel de atención, por lo que los médicos de segundo y primer nivel de atención deben tener conocimiento del manejo y seguimiento de estos pacientes, así como sus criterios de referencia.

Se requiere ampliar el estudio del hipotiroidismo subclínico, principalmente en pacientes con obesidad severa, debido a la implicaciones clínicas que esta enfermedad presenta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed S, President SV, Angeles L, Polonsky KS, Crane RT, Service D, et al. No Title.

2. Ortiga-carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-moura CC. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. 2016;6(July):1387–428.
3. Mullur R, Liu Y, Brent GA. OF METABOLISM THYROID HORMONE ACTION. 2014;(27):355–82.
4. Gilbert J. Hypothyroidism. *Med (United Kingdom)*. 2017;45(8):506–9.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). 2002;87(2):489–99.
6. Bu I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Carle A, Laurberg P. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case – control study. 2014;
7. Schübel J, Feldkamp J, Bergmann A, Drossard W, Voigt K. Latent Hypothyroidism in Adults. 2017;
8. Baumgartner C, Blum M, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly [Internet]*. 2014;(December):1–9. Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2014.14058>
9. Garber JR, Cobin RH, Garber JR, Cobin RH. ATA / AACE Guidelines CLINICAL Practice Guidelines For Hypothyroidism In Adults : Cosponsored By The American Association Of Clinical Clinical Practice Guidelines For Hypothyroidism In Adults : Cosponsored By The American Association Of Clinical. 2012;18(6):1–45.
10. Palermo D. La yodación de la sal como medida nacional de prevención del bocio en México. 1923;809–12.
11. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. Nature Publishing Group; 2018;14(5):301–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
12. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4236–40.
13. Bruneel F, Raschilas F, Bédos JP, Régnier B, Wolff M. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. *EMC - Anestesia-Reanimación [Internet]*. 2002;28(2):1–13. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1280470302718173>
14. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am [Internet]*. Elsevier Inc; 2016;45(4):571–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.012>
15. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Rivera-Dommarco JA. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Evidencia para la política pública en salud. *Obesidad en adultos: los retos de la cuesta abajo*. 2012;2–5.
16. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2008;93(May):1526–40.

17. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight Loss after Therapy of Hypothyroidism Is Mainly Caused by Excretion of Excess Body Water Associated with Myxoedema. 2011;96(January):99–103.
18. Thyroidectomy U, Jonklaas J, Nsouli-maktabi H. Weight Changes in Euthyroid Patients. 2011;21(12).
19. Lee SY, Braverman LE, Pearce EN, Sc M. EP14072 . OR CHANGES IN BODY WEIGHT AFTER TREATMENT OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM WITH LEVOTHYROXINE. 2014;
20. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Tracy RP, Cappola AR. Body Composition in the Elderly : The Cardiovascular Health Study. 2014;99(April):1220–6.
21. Ceccarini G, Basolo A, Santini F. Obesity and Thyroid Function. :43–52.
22. Feldt-rasmussen U. Thyroid and Leptin. 2007;17(5).
23. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, et al. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue : signal integration in health and disease. 2014;137–52.
24. Sirigiri S, Sachan A, Srinivasarao PVLN. Correction of Hypothyroidism Leads to Change in Lean Body Mass without Altering Insulin Resistance. 2016;507:247–52.
25. Guan B, Chen YY, Yang J, Yang W, Wang C. Effect of Bariatric Surgery on Thyroid Function in Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg. Obesity Surgery*; 2017;27(12):3292–305.
26. Janssen IMC, Homan J, Schijns W, Betzel B, Aarts EO, Berends FJ, et al. Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis [Internet]. Elsevier*; 2015;11(6):1257–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2015.02.021>
27. Peeters RP, Subclinical Hypothyroidism, *N eng J Med*, 2017; ;376:2556-65.
28. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*, 2008; 29: 76-131.
29. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*,2018; 8: 239.
30. Banthla M, Sing M, Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016; 20(4): 468–474.
31. Hussain Z, Elahi S. Undetected hypothyroidism and its anesthetic implications. *Anesth Pain Int Care*, 2012; 16(2): 205-10.
32. Ojmo KA, Schneider DF, Reiher AE, Lai N, Scafer S, Chen H, Sippel RS. Using BMI to Predict Optimal Thyroid Dosing Following Thyroidectomy. *J Am Coll Surg*, 2013; 216(3): 454–60.
33. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeae JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*, 2013; 2(4): 215–28.
34. Hepp Z, Lage MJ, Espaillet R, Gossain VV. The association between adherence to levothyroxine and economic and clinical outcomes in patients with

hypothyroidism in the US. J Med Econ. 2018 Sep;21(9):912-919.

ANEXOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

49

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO: "FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON OBESIDAD"