



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

Facultad de Medicina



**Asociación del uso de levotiroxina sobre el nivel de lípidos del
paciente con hipotiroidismo subclínico y obesidad.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA.**

PRESENTA.

**DR. PEDRO ALARCON GONZALEZ.
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA.**

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO MEDICINA INTERNA**

DIRECTOR DE TESIS.

**DRA. VIRGINIA HIPÓLITA SÁNCHEZ HERNÁNDEZ.
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.
DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD.**

CO-DIRECTOR DE TESIS

**DRA. CLAUDIA ANGELICA AGUILAR SERRALDE.
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, ENDOCRINOLOGIA Y
ALTA ESPECIALIDAD EN ENFERMEDADES TIROIDEAS.**

CIUDAD UNIVERSITARIA, 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.



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.

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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"
CIUDAD DE MÉXICO

Dr. Antonio Cruz Estrada.
Jefe de Servicio de Medicina Interna y Profesor Titular.

Dra. Virginia Hipólita Sánchez Hernández.
Director de Tesis.

Dr. Pedro Alarcón González.
Residente de 4to año de Medicina Interna.

Este trabajo fue realizado en la Clínica de Atención Integral al paciente con Diabetes y Obesidad (CAIDO), bajo la dirección de la Dra. Virginia Hipólita Sánchez Hernández y de la Dra. Claudia Angelica Aguilar Serralde.

El apoyo administrativo del Dr. Antonio Cruz Estrada, Jefe del Servicio de Medicina Interna y Dr. Adolfo Alejandro Velasco Medina, Jefe de la Clínica de Atención Integral al paciente con Diabetes y Obesidad (CAIDO) .

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar a mi madre Mónica González Barrera, el ángel que me cuida e ilumina desde el cielo, y a quien le debo la vocación de ayudar a las personas, mamita ahora ya poder ayudar a profundidad a las personas necesitadas.

A mi padre Pedro Humberto Alarcón Flores, que sin su consejo acertado y palabras de aliento, me hubiera sido imposible el llegar a este momento, papito gracias por siempre confiar en mí.

A mis hermanos, Tatanca y Gallo; que sin darse cuenta han fungido como motivación en los momentos más difíciles dentro y fuera del área hospitalaria, gracias por llenarme de fortaleza siempre, hermanitos lo amo.

Por ultimo a la Dra. Virginia Sánchez Hernández, por mostrarme el camino para lograr ser en un futuro; el puente entre la gran herencia de la clínica del Hospital General de México y la medicina basada en evidencia, por ser realmente mi maestra en mi estancia en esta gran institución plagada de tradición e historia.

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.

UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México.

CAIDO: Clínica de atención integral al paciente con diabetes y obesidad

IMC: Índice de masa corporal

TSH: Hormona estimulante de tiroides

TRH: Hormona liberadora de tiotropina

T3L: Triyodotironina libre

T3T: Triyodotironina total

T4L: Tiroxina libre

T4T: Tiroxina total

LT4: Levotiroxina

HSC: Hipotiroidismo subclínico

CT: Colesterol total

C-LDL: Colesterol LDL

C-HDL: Colesterol HDL

TG: Triglicéridos

ETA: European thyroid association

AACE: American association of clinical endocrinologists

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

Tabla de contenido

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 8 |
| ANTECEDENTES. | 9 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 20 |
| JUSTIFICACIÓN | 21 |
| HIPÓTESIS:..... | 22 |
| OBJETIVOS:..... | 23 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 23 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 23 |
| METODOLOGÍA | 24 |
| TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 24 |
| POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA | 24 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN..... | 24 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 24 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 24 |
| CRITERIOS DE ELIMINACIÓN | 24 |
| DEFINICIÓN DE VARIABLES..... | 25 |
| Independientes: | 25 |
| Dependientes:..... | 25 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO. | 39 |
| RESULTADOS | 39 |
| DISCUSIÓN..... | 41 |
| CONCLUSIONES:..... | 43 |
| ANEXOS. | 44 |
| ANEXO 1.-HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... | 44 |
| ANEXO 2.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... | 45 |
| REFERENCIAS:..... | 47 |

RESUMEN.

Antecedentes. El Hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como el incremento en niveles de la Hormona estimulante de Tiroides (TSH), con valores de Triyodotironina (T3) y Tetrayodotironina (T4) dentro del rango de referencia poblacional, la prevalencia en pacientes con obesidad ronda entre el 10.5% y el 25 %. Se ha relacionado la terapia de remplazo con levotiroxina (LT4) con disminución de concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT), colesterol LDL (C-LDL) y triglicéridos (TG), así como reducción en niveles de TSH.

Objetivos. Identificar si existe diferencia en el nivel de lípidos de pacientes con hipotiroidismo subclínico y obesidad, en tratamiento con levotiroxina y seguimiento a 6 y 12 meses.

Metodología. Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal, de cohorte retrospectiva en pacientes valorados en la Clínica de Atención Integral al paciente con Diabetes y Obesidad (CAIDO) entre el periodo de febrero de 2015 a enero de 2019, mayores de 18 años con diagnóstico de obesidad e HSC, con determinaciones de CT, C-LDL, TG, TSH, T3 libre y T4 libre al inicio del estudio y a los 6 y 12 meses del tratamiento con LT4. Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 22. Se utilizó χ^2 para comprobar la asociación entre HSC y la presencia de dislipidemias (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia total e hipocolesterolemia LDL). Para contrastar la diferencia de medias entre los niveles de CT, C-LDL y TG en pacientes con HSC que recibieron levotiroxina a los 6 y 12 meses, se utilizó t de student. Para contrastar las diferencias de medias entre los niveles de CT, C-LDL y TG en pacientes con HSC que recibieron tratamiento levotiroxina versus pacientes que no recibieron LT4 se utilizó prueba de t de student.

Resultados: En relación a la presentación de dislipidemia en esta población encontramos un porcentaje de 96.09 % (n=123, p= 0.010) (RR3.56), la alteración más frecuente del perfil lipídico fue la hipocolesterolemia HDL con 82.03 % (n=105, p= 0.005) (RR 2.21), seguida de hipertrigliceridemia 54.69% (n=70, p=0.046) (RR1.62). No se encontró significancia estadística para la asociación de obesidad e hipotiroidismo subclínico con hipercolesterolemia total o hipercolesterolemia LDL. No se obtuvo la muestra suficiente para contrastar las diferencias del perfil lipídico posterior a tratamiento con LT4.

Conclusiones: el estudio de nuestra población mostro diferencia significativa para el desarrollo de dislipidemia, hipocolesterolemia HDL e hipertrigliceridemia, estimándose RR para desarrollo de hipertrigliceridemia en 1.62, hipocolesterolemia HDL 2.21 y para dislipidemia en 3.56.

Palabras clave:

Obesidad; Hormonas Tiroideas; Adultos.

ANTECEDENTES.

1.1. Definición y epidemiología

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como un estado de incremento sérico de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH), con concentraciones de Tetrayodotironina (T4) y Triyodotironina (T3) dentro del rango de referencia poblacional, el límite superior normal de TSH depende de la población en estudio, siendo 4.0 mU/L el parámetro de referencia.¹ Dependiendo del tamaño de incremento de TSH, el HSC puede categorizarse como leve (concentraciones de TSH entre 4–10 mU/L), o severa (TSH \geq 10 mU/L).² La forma leve de la enfermedad representa el 90% de los casos.¹ El HSC tiene diversas causas, la enfermedad se asocia a anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en 60% - 80% de los pacientes.^{3,4}

La incidencia del HSC varía entre 4 y 10 % dependiendo del género, edad y población estudiada.^{5,6} La prevalencia del HSC ronda entre el 10.5 % y el 25 % en pacientes con obesidad, Kitahara y colaboradores reportan la prevalencia de la enfermedad en 10.5% para pacientes con IMC entre 30-67 kg/m², siendo mayor que en la población general.^{7,8} Montoya y colaboradores demostraron que la prevalencia de HSC en pacientes mexicanos con obesidad es del 6%, a partir del seguimiento a dos años de una cohorte de 52 pacientes en el Instituto Mexicano del Seguro Social, se demostró que el grupo de mayor incidencia de la enfermedad fueron pacientes con obesidad Grado 3, con TSH sérica promedio de 8.68 mU/l.⁹

1.2. Fisiopatología de las alteraciones de niveles de lípidos en HSC

A partir de las conclusiones obtenidas a partir de la cohorte EPIC-Norfolk, Boekholdt y colaboradores demostraron que niveles elevados de TSH se asociaron con concentraciones plasmáticas elevadas de CT y C-LDL; siendo más frecuentes las alteraciones entre las mujeres con HSC.¹⁰ Un estudio multicéntrico realizado en México por Garduño-García y colaboradores, demostró que las concentraciones de CT fueron significativamente mayores en sujetos con HSC que en pacientes eutiroides (213.07 mg/dL versus 206.5 mg/dL respectivamente), estimando el riesgo relativo (RR) para desarrollo de hipercolesterolemia ajustado para edad y género en 1.35 (95% IC 1.06-1.70), P<0.032; de igual manera se evidenció significancia estadística en relación a las concentraciones de TG de los pacientes eutiroides y con HSC posterior al ajuste por edad y género (200.38 vs 226.62 mg/dL), no así

para las concentraciones de colesterol HDL (C-HDL), anexo 1.¹¹

Se ha documentado, niveles más elevados de hormona estimulante de tiroides en la población con obesidad, por lo que se han realizado estudios para responder la pregunta de si estos pacientes sufrían o no de hipotiroidismo, en un estudio realizado en 350 pacientes con obesidad mórbida se demostró que presentaron niveles de T4 y T3 totales menores, y concentraciones séricas más altas de TSH, en comparación con controles sanos, no hubo evidencia de autoinmunidad tiroidea como posible causa.¹² Así mismo el estudio Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) mostro que los anticuerpos tiroideos no difieren en pacientes con obesidad mórbida y en la población en general.¹³ Niveles elevados de TSH se asocian a mayor IMC y aumento de circunferencia de cintura, la disminución sustancial de peso típicamente resulta en decremento de TSH, por lo que se ha considerado que el HSC es una consecuencia de la obesidad.¹⁴ En pacientes obesos mórbidos eutiroideos se reportan concentraciones séricas elevadas de TSH, pacientes con obesidad mórbida e hipotiroidismo presentan niveles más bajos de anticuerpos anti-TPO; sugiriendo que el incremento de TSH, especialmente en pacientes mórbidos podría ser causado a través de otros mecanismos independientes a la función tiroidea.¹⁵ La respuesta de TSH es mediada por Leptina, hormona producida por los adipocitos, la cual modula la expresión del gen de la hormona TRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo a través del sistema de señalización JAK/STAT.¹⁶ La elevación de T3 en la obesidad asociado al incremento del gasto energético en reposo, previene la acumulación grasa, así mismo el incremento de IL-6, FNT α y adipocinas.⁸ Las relaciones T4 y TSH, T3 y T4 son inferiores en individuos obesos que en los no obesos, esto es consistente con la hipofunción de las desyodasas periféricas encargadas de la conversión de T4 a T3, probablemente un cambio adaptativo secundario a la sobrealimentación y se ve eliminado posterior a la reducción de peso; por lo tanto demuestra que el nivel de T3 no es necesariamente un buen indicador de la concentración de T3 en los tejidos, a pesar de niveles normales de T3, podría existir un estado hipermetabólico en ciertos órganos y tejidos, como el tejido adiposo, ya que la actividad de las desyodasas periféricas varían en función de la actividad lipolítica de los adipocitos.¹⁵

1.3. Tratamiento del HSC con levotiroxina.

Las indicaciones para la terapia de reemplazo con LT4 para el HSC siguen siendo un tema de debate, especialmente cuando es prescrito para adultos mayores.¹⁷ Aunque no existe consenso sobre la

importancia clínica del tratamiento en la forma leve de la enfermedad, las evidencias disponibles sugieren que los pacientes con niveles de TSH mayores a 10 mU/L pueden tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁸ Feller y colaboradores realizan en el año de 2018 un metanálisis de 21 estudios, en el que evalúan la calidad de vida de pacientes con HSC posterior a tratamiento con LT4 en un periodo mínimo de 3 meses, concluye que el uso de la terapia con hormonas tiroideas no se asoció con mejoras en la calidad general de vida o síntomas relacionados con la tiroides, estos hallazgos no apoyan el uso rutinario de la terapia hormonal en adultos con hipotiroidismo subclínico.¹⁹ El tratamiento con LT4 se ha implementado en los pacientes con HSC en ciertos contextos específicos; pacientes con hipercolesterolemia tratada con estatinas que persisten con niveles altos de colesterol a pesar de haber sido tratados con dosis óptima de estatina.^{1, 20}

Danese y colaboradores estimaron los cambios en concentraciones de lipoproteínas después de tratamiento con LT4 en pacientes con HSC, a partir de la revisión sistemática de 13 estudios entre 1966 y 1999, reportaron cambios en la concentración de CT durante el tratamiento con LT4, 92 % demostraron cambios en CT, y 62 % en C-LDL. La disminución promedio de CT fue de 7.73 mg/dl y 10.05 mg/dl para C-LDL; se corroboró mayor reducción de CT y C-LDL en el grupo de pacientes tratados con LT4 que en el grupo sin tratamiento, la reducción de CT fue de -17.01 mg/dl versus -5.41 mg/dl, respectivamente, con resultados similares en C-LDL, cuyo decremento fue de -15.85 mg/dl versus -4.64 mg/dl, sin cambio en concentraciones séricas de C-HDL y TG.²¹ Abreu y colaboradores reportan resultados similares a partir de la realizaron de un metanálisis de 16 estudios incluyendo pacientes con diagnóstico de HSC sometidos a tratamiento de remplazo hormonal, en donde se demostró reducción de CT en 23.97 mg/dL equivalente a un descenso del 9% de CT basal, y reducción de 23.97 mg/dL en C-LDL correspondiente a 14% de concentración basal, no se demostró asociación a C-HDL.²² Tanis y colaboradores, evaluaron el efecto de la terapia de sustitución tiroidea. Se documentó que en pacientes con TSH 3.5 veces por arriba del límite superior normal y tratamiento con LT4, el CT disminuyó 15.46 mg/dl, el efecto fue ligeramente mayor en pacientes con concentraciones de CT antes del tratamiento > 251.29 mg/dl. Esta revisión sistemática concluye que pacientes con HSC que recibieron tratamiento con LT4 presentaron reducción promedio de 15.46 mg/dl del nivel de CT.²³ En semejanza, Li y colaboradores a partir de un metanálisis de 20 estudios realizado en 2017, comparó los cambios en CT, C-LDL, TG C-HDL y TG de pacientes con HSC leve en tratamiento con LT4 versus placebo, encontrando reducción significativa para concentraciones séricas de CT y C-LDL sin efecto en C-HDL y TG, así como mayor efecto en tratamiento a largo plazo (mayor a 6 meses) comparado con tratamiento a corto plazo; CT -

7.35 mg/dL versus 19.33 mg/dL y C-LDL 3.48 mg/dL versus 17.78 mg/dL.²⁴

Ochs y colaboradores demuestran a partir de un metanálisis que incluyó 10 cohortes con un total de 14449 pacientes cursando con HSC, aumento de RR en 1.51 para desarrollo de enfermedad cardiovascular, RR 1.19 para mortalidad cardiovascular y RR 1.12 para mortalidad total, concluyendo que el HSC puede asociarse con un incremento modesto de riesgo cardiovascular y mortalidad.²⁵ El ensayo clínico aleatorizado publicado por Zhao y colaboradores en 2016, realizado para evaluar cambios en CT en pacientes con HSC posterior a tratamiento con LT4 versus pacientes sin tratamiento, concluyó en la reducción de CT en el grupo con tratamiento, demostrando que los pacientes con HSC leve podrían beneficiarse del tratamiento con LT4 especialmente en hipercolesterolemia, que es un factor de riesgo clave para la enfermedad cardiovascular.²⁶

La medición del grosor intima media carotídea (GIMC) representa una aproximación no invasiva para el cribado de aterosclerosis generalizada y se encuentra en correlación directa con el desarrollo de enfermedad vascular cerebral e infarto de miocardio.²⁷ La reducción de C-LDL se relaciona con regresión de la aterosclerosis, Taylor y colaboradores demostraron disminución del GIMC (cambio en GIMC -0.034 ± 0.021 mm) posterior a tratamiento intensivo con estatinas por 12 meses.²⁸ Los estudios realizados por Monzani y colaboradores en 2016, corroboraron que el GIMC en pacientes con HSC es mayor que en población eutiroidea (0.84 ± 0.09 vs 0.61 ± 0.07 mm, $P = 0.20$), correlacionándose con aumento de concentraciones de CT, C-LDL, TG y Apolipoproteína B, así mismo se demostró que posterior a tratamiento de remplazo con LT4 y 6 meses de recuperación del estado eutiroideo, se logró una reducción de por lo menos 10 % de GIMC.²⁹ En contraste, Blum y colaboradores demostraron en un estudio aleatorizado, doble ciego en pacientes con HSC mayores a 65 años, que la normalización de TSH con LT4 no se asoció con diferencia en GIMC y aterosclerosis en pacientes mayores a 65 años con HSC.³⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La obesidad es un problema de salud mundial, el cual genera alteraciones endocrinológicas diversas, se relaciona a la obesidad con alteraciones de las hormonas tiroideas, concomitante al estado hipermetabólico y pro inflamatorio que presenta esta población.

La literatura internacional ha relacionado mayor prevalencia del HSC en pacientes obesos que en la

población general, el cual se relaciona con incremento del riesgo relativo para desarrollo de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, así como otros factores relacionados con el riesgo cardiovascular como aumento en el GIMC, aterosclerosis aortica, infarto de miocardio, enfermedad y mortalidad cardiovascular, concluyendo que el estado de HSC conlleva incremento en el riesgo cardiovascular de esta población.

El tratamiento con LT4, se ha implementado para disminuir el impacto de algunos de estos factores de riesgo, como la persistencia de dislipidemia a pesar de dosis optimas de estatinas, obteniéndose mayor reducción de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en los pacientes que recibieron el remplazo hormonal, con una disminución promedio de colesterol total de 7.73 mg/dl y colesterol LDL de 10.05 mg/dl.

Actualmente, existen pocas descripciones de las características de los niveles de lípidos, en pacientes obesos con hipotiroidismo subclínico en población mexicana, y no existen descripciones nacionales de la asociación de los niveles de lípidos y el tratamiento con levotiroxina en esta población, motivo que genera la propuesta de este trabajo de investigación.

JUSTIFICACIÓN:

A pesar de que la obesidad es en la actualidad una enfermedad con alta incidencia que impacta directamente sobre el riesgo cardiovascular de la población y la economía global, existen pocos estudios que describan las características de las alteraciones tiroideas que esta genera, por ejemplo el desarrollo de HSC. Existe solo un estudio generado por Montoya-Morales y colaboradores, el cual relaciona el HSC con diferentes alteraciones en las concentraciones de lípidos en población mexicana. Sin embargo no contamos con estudios que describan la influencia del tratamiento con LT4 sobre el perfil lipídico en el HSC y obesidad en nuestra población.

Debido a esto se consideró la realización de esta revisión para identificar la influencia del tratamiento con LT4 sobre los niveles de lípidos de los pacientes con HSC y obesidad, con beneficios sobre el riesgo cardiovascular, disminución del sobretratamiento de remplazo hormonal y disminución de efectos secundarios del mismo, todo esto generado a partir de la experiencia a largo plazo de la Clínica de Atención Integral al paciente con Diabetes y Obesidad en el Hospital General de México “Dr. Eduardo

Liceaga”.

HIPÓTESIS:

Si los pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico reciben tratamiento con levotiroxina, entonces presentaran diferencia en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL.

Identificar si existe diferencia en el nivel de lípidos de pacientes con hipotiroidismo subclínico y obesidad, en tratamiento con levotiroxina y seguimiento a 6 y 12 meses, en la Clínica de Atención Integral al paciente con Diabetes y Obesidad del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Identificar si existe asociación entre hipotiroidismo subclínico y dislipidemias (hipercolesterolemia total, hipercolesterolemia LDL e hipertrigliceridemia) en pacientes con obesidad.

Identificar si existe diferencia entre los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico en tratamiento y sin tratamiento con levotiroxina.

METODOLOGÍA.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizo un estudio analítico, observacional, longitudinal, de cohorte retrospectiva sobre registros clínicos de pacientes valorados en CAIDO, entre el periodo de febrero de 2015 a enero de 2019, cursando con obesidad e HSC que cuenten con determinaciones séricas de CT, C-LDL, TG, TSH, T3 total y T4 libre a los 0, 6 y 12 meses del inicio de tratamiento con levotiroxina.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El estudio incluyo todos los registros clínicos de pacientes valorados en CAIDO entre el periodo de

febrero de 2015 a enero de 2019, entre 18 y 59 años con diagnóstico de HSC y obesidad que cuenten con determinaciones séricas de CT, C-LDL, TG, TSH, T3 total y T4 libre; al inicio del estudio y a los 0, 6 y 12 meses después del inicio de LT4.

El cálculo de la muestra se realizó con el programa Epi info 7 con base al método de Kelsey, para estudios de Cohorte no pareada, desarrollada a partir de las siguientes formulas:

$$N_{Kelsey} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 p(1 - p)(r + 1)}{r(p_0 - p_1)^2}$$

$$p = \frac{p_0 + rp_1}{r + 1}$$

Tomado de Kelsey J.L., Whittemore A.S., Evans A.S., and Thompson W.D. Methods in Observational Epidemiology 2nd Edition Oxford University Press, 1996. Print.

Donde:

- $Z_{\alpha/2}$ = Nivel de confianza
- Z_{β} = Poder del estudio
- r = proporción de casos y controles
- P_0 = proporción de casos con la exposición
- P_1 = proporción de controles con la exposición

Se ingresan los datos de tamaño de muestra con base a las siguientes referencias:

- Hollowell JG, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489–99.
- Moulin de Moraes CM, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg. 2005 Oct;15(9):1287-91.

Las características de las poblaciones a partir de las cuales se realiza el cálculo de la muestra se presentan en el anexo 2 y 3.

Se sustituyen los siguientes valores dentro de las formulas previamente mencionadas:

- $Z_{\alpha/2} = 95 \%$
- $Z_{\beta} = 80 \%$
- $r = 1$
- $P_0 = 25 \%$
- $P_1 = 4.3\%$

Obteniendo los siguientes resultados:

- Tamaño de la muestra total = 92 pacientes
- Tamaño de la muestra, grupo control = 46 pacientes
- Tamaño de la muestra, grupo expuesto = 46 pacientes

Se muestra el cálculo de la muestra a partir del programa Epi Info 7 en el anexo 3.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Registros clínicos de pacientes mayores de 18 años y menores a 59 años.
- Registros clínicos con diagnóstico de HSC según ETA.
- Registros clínicos con diagnóstico de obesidad según AACE.
- Registros clínicos que cuenten con determinaciones séricas de CT, C-LDL, TG, TSH, T3 total y T4 libre; a los 0, 6 y 12 meses del tratamiento con LT4.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Registros clínicos con diagnóstico de enfermedades tiroideas al ingreso a CAIDO

- Registros clínicos que reciban tratamiento con LT4 previo al inicio del estudio
- Expedientes clínicos con consumo de algún fármaco relacionado con inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas
 - Litio
 - Amiodarona
 - Ioduro (material de radiocontraste, antisépticos tópicos, betanide)
 - Interferon alfa
 - Interleucina 2
 - Tionamidas (tiamazol, carbimazol, propitiuracilo)
 - Perclorato

- Expedientes clínicos con consumo de algún fármaco que genere disminución de la absorción de T4 por unión de la hormona a nivel intestinal
 - Colestiramina
 - Colestipol
 - Hidróxido de aluminio
 - Carbonato cálcico
 - Sulfato de hierro

- Expedientes clínicos con consumo de fármacos que actúen como inductor enzimático.
 - Carbamazepina
 - Rifampicina
 - Fenobarbital

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DESCRIPTIVAS

Como variables descriptivas se analizaron:

1.- Los cortes de índice de masa corporal de acuerdo a la clasificación de obesidad de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) considerando como:

- Clase I: IMC de 30-34.9 kg/m²

- Clase 2: IMC 35-39.9 kg/m²
- Clase 3: IMC de ≥ 40 kg/m²
- Clase 4 (superobesidad): IMC de 50-59 kg/m²
- Clase 5 (supersuperobesidad): IMC ≥ 60 kg/m²

2.- El género de los pacientes:

- Hombre
- Mujer

3.- La edad de acuerdo a la siguiente estratificación:

- 18-20 años
- 21-30 años
- 31-40 años
- 41-50 años
- 51-59 años

Para las variables de prueba de contraste de hipótesis se tomaran las siguientes

Variable independiente:

- Tratamiento con levotiroxina

Variables Dependientes:

- Triglicéridos
- Colesterol total
- Colesterol LDL

Tabla de operacionalización de las variables

| Variable Independiente | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Valores |
|--|---|------------------|--------------------|---------------------|
| Presencia de tratamiento con levotiroxina | Pacientes con obesidad e HSC que recibieron tratamiento con levotiroxina a los 0, 6, 12 meses y pacientes con obesidad e HSC sin tratamiento con levotiroxina | Cualitativa | Dicotómica | Presente Ausente |

| Variable Dependiente | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Valores |
|---|--|------------------|--------------------|---------------------|
| Presencia de hipercolesterolemia total | Nivel sérico de colesterol total mayor a 200 mg/dl | Cualitativa | Dicotómica | Presente Ausente |
| Presencia de hipercolesterolemia LDL | Nivel sérico de colesterol LDL mayor a 100 mg/dl | Cualitativa | Dicotómica | Presente Ausente |
| Presencia de hipertrigliceridemia | Nivel sérico de triglicéridos mayor a 150 mg/dl | Cualitativa | Dicotómica | Presente Ausente |

| Variable Dependiente | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Valores |
|-------------------------|---|------------------|--------------------|---------|
| Colesterol total | Esterol importante en la estructura de la membrana celular, precursor de las hormonas esteroides y los ácidos biliares, presente en la grasa de la dieta. | Cuantitativa | Continua | mg/dl |
| Colesterol LDL | Lipoproteínas de baja densidad. Partículas de colesterol unidas a proteínas para su transporte por la circulación sanguínea. | Cuantitativa | Continua | mg/dl |
| Triglicéridos | Glicerol que pertenece a la familia de los lípidos, formado por la esterificación de los tres grupos OH de los gliceroles por diferentes o igual tipo de ácidos grasos. | Cuantitativa | Continua | mg/dl |

PROCEDIMIENTO

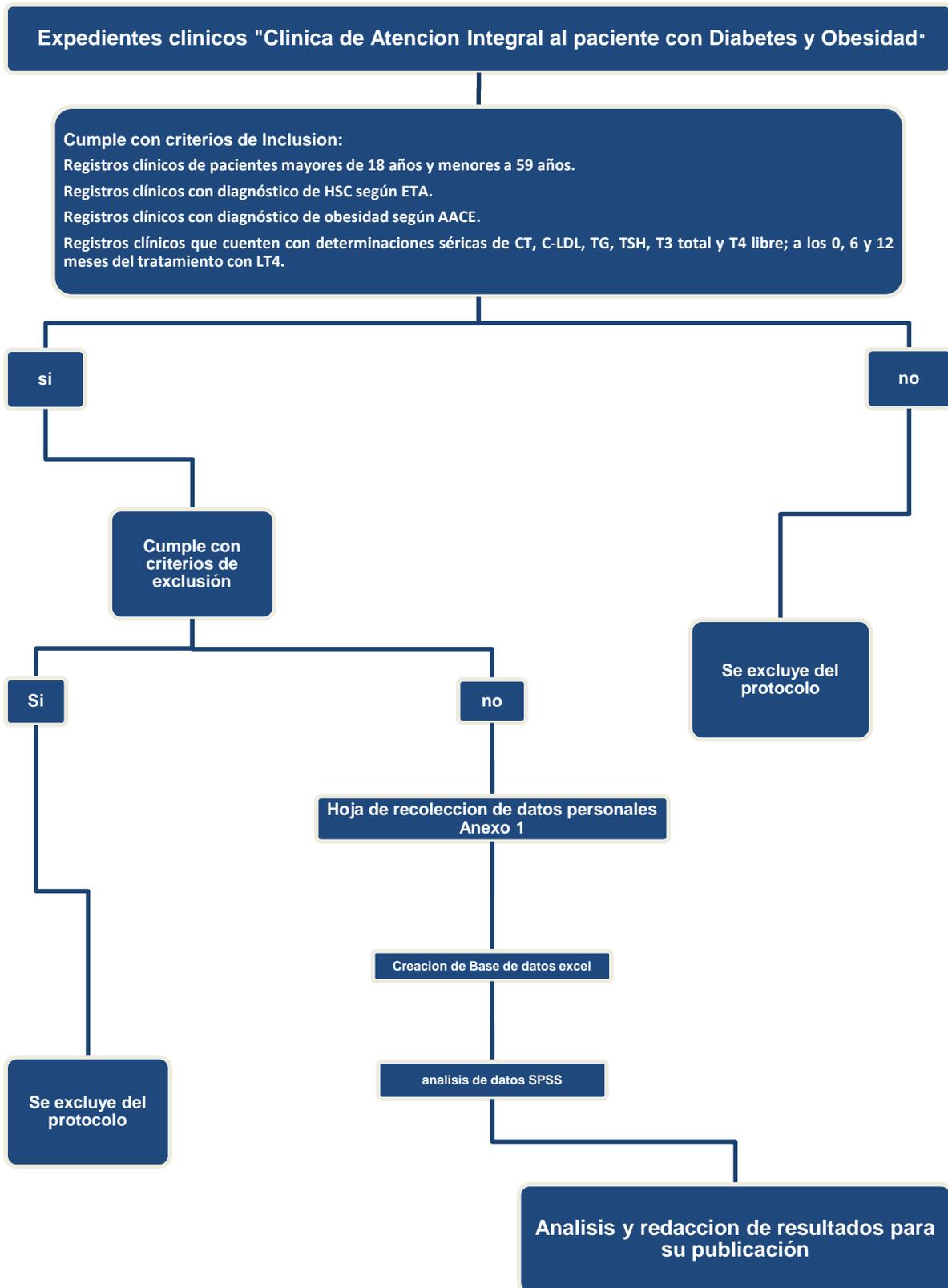
Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal, de cohorte retrospectiva de registros clínicos de pacientes valorados en la CAIDO, con un expediente clínico comprendido entre febrero de 2015 a enero de 2019, se revisaron aquellos expedientes de los pacientes que fueran ingresados con diagnóstico de obesidad e HSC que cumplan con los criterios de inclusión de acuerdo al flujograma a continuación presentado.

Se recolectaron los datos al inicio del estudio del expediente médico así como a los 6 y 12 meses de seguimiento, los cuales serán recopilados por uno de los investigadores médicos participantes de este protocolo, mismos que serán obtenidos de la historia clínica así como del expediente electrónico de laboratorio. El investigador encargado de recolectar los datos se encargó de cuantificar el total de expedientes analizados, así como el número de expedientes descartados por contar con criterios de exclusión.

Los datos al inicio de la recolección de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión fueron el índice de masa corporal, peso, talla, edad, género del paciente así como niveles de TSH, T3 total y T4 libre, así como la determinación de CT, C-LDL y TG de los pacientes que hayan llevado tratamiento de remplazo hormonal con LT4 en un periodo mínimo de tres meses, dicha información se obtuvo del expediente electrónico, y fue documentado en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Posterior a la recolección de datos se procedió a la captura y validación de la información en computadora, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22 para Windows para el análisis de datos.

Flujograma



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la forma de captura y validación de la información en la computadora, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22 para Windows para el análisis de datos.

Se utilizó estadística descriptiva (tablas descriptivas de población donde se realizará proporciones, rango, media, varianza y desviación estándar), para el análisis de las variables dependientes cuantitativas en este caso IMC, género y edad.

Pruebas para contraste de hipótesis.

Prueba 1

Para contrastar la hipótesis de asociación, entre hipotiroidismo subclínico y la presencia de dislipidemias (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia total e hipercolesterolemia LDL) se utilizó la prueba de χ^2 .

H0: El hipotiroidismo subclínico no se asocia a dislipidemias.

H1: El hipotiroidismo subclínico se asocia a dislipidemias.

P valor mayor de 0.05 acepta la hipótesis nula, H0

P valor menor de 0.05 acepta la hipótesis alternativa, H1

Prueba 2

Para contrastar la diferencia entre los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipotiroidismo subclínico que recibieron tratamiento con levotiroxina a los 0, 6 y 12 meses, se utilizó t de student para muestras dependientes.

H0: Si los pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico reciben tratamiento con levotiroxina, entonces no presentarán diferencia en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

H1: Si los pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico reciben tratamiento con levotiroxina,

entonces presentaran diferencia en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

P valor mayor de 0.05 acepta la hipótesis nula, H0

P valor menor de 0.05 acepta la hipótesis alternativa, H1

Prueba 3

Para contrastar las diferencias de medias entre los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipotiroidismo subclínico que recibieron tratamiento con levotiroxina vs pacientes que no recibieron tratamiento con levotiroxina, se utilizó t de student para muestras independientes.

H0: Los niveles de lípidos (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) no presentaran diferencia en los pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento de levotiroxina.

H1: Los niveles de lípidos (colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) presentaran diferencia en los pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento de levotiroxina.

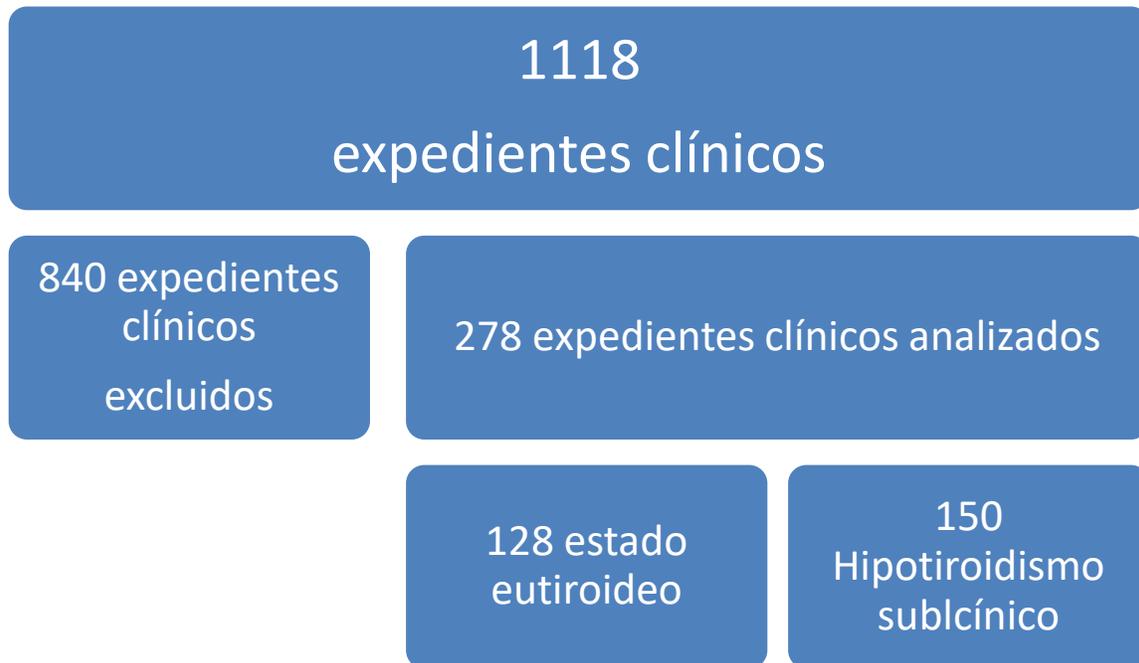
P valor mayor de 0.05 acepta la hipótesis nula, H0

P valor menor de 0.05 acepta la hipótesis alternativa, H1

RESULTADOS

Se analizaron 1118 expedientes clínicos de la CAIDO, de los cuales se excluyeron 340 expedientes de pacientes por deficiencia de perfil tiroideo, 142 por deficiencia de perfil lipídico, 108 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de enfermedades tiroideas previas, 152 por presentar diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se excluyeron 53 expedientes clínicos de pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica durante el seguimiento del estudio, 22 pacientes que estuvieron expuestos a fármacos relacionados con alteraciones de la síntesis, absorción e inducción de hormonas tiroideas, se excluyeron expedientes clínicos de 14 pacientes que cursaban concomitantemente con enfermedades reumatológicas, 5 pacientes que se encontraban en diferentes periodos de estación y 4 pacientes a los que se realizó diagnóstico de carcinoma de tiroides durante el seguimiento. Se

analizó un total de 278 expedientes clínicos de pacientes con obesidad de diferentes grados, de los cuales 150 cumplieron criterios de estado eutiroideo y 128 con criterios diagnósticos para HSC.



Las características demográficas de la población general estudiada fueron las siguientes, se analizaron 227 pacientes de género femenino y 52 pacientes del género masculino correspondiente al 81.7 % y 18.3 % de la población respectivamente, la edad media de la población fue de 44.3 años (± 11.91 años), peso 110.8 kg (± 26.57), IMC 43.7 (± 8.31). Las características desglosadas de la población eutiroidea y con hipotiroidismo subclínico se muestran en las siguientes tablas.

| EUTIROIDEOS | | | |
|--------------------------|--------|--------|----------------|
| N= 150 | Mínimo | Máximo | Media |
| Edad (años) | 18 | 82 | 43.28 ± 12.04 |
| Peso (kg) | 62.00 | 220.00 | 112.32 ± 27.35 |
| Talla (m) | 1.36 | 1.95 | 1.60 ± 0.09 |
| IMC | 30.10 | 71.84 | 43.34 ± 8.49 |
| TSH (mU/l) | .29 | 3.99 | 2.43 ± 0.88 |
| T3L (mU/l) | 1.99 | 5.12 | 3.20 ± 0.49 |
| T3T (mU/l) | .65 | 10.60 | 1.27 ± 0.98 |
| T4L (mU/l) | .58 | 1.40 | 0.90 ± 0.15 |
| T4T (mU/l) | 1.30 | 13.04 | 8.36 ± 1.90 |
| Colesterol Total (mg/dl) | 81.00 | 298.00 | 181.41 ± 39.9 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 7.00 | 198.00 | 108.02 ± 33.7 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 24.00 | 103.00 | 43.40 ± 12.29 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 50.00 | 417.00 | 159.95 ± 75.47 |

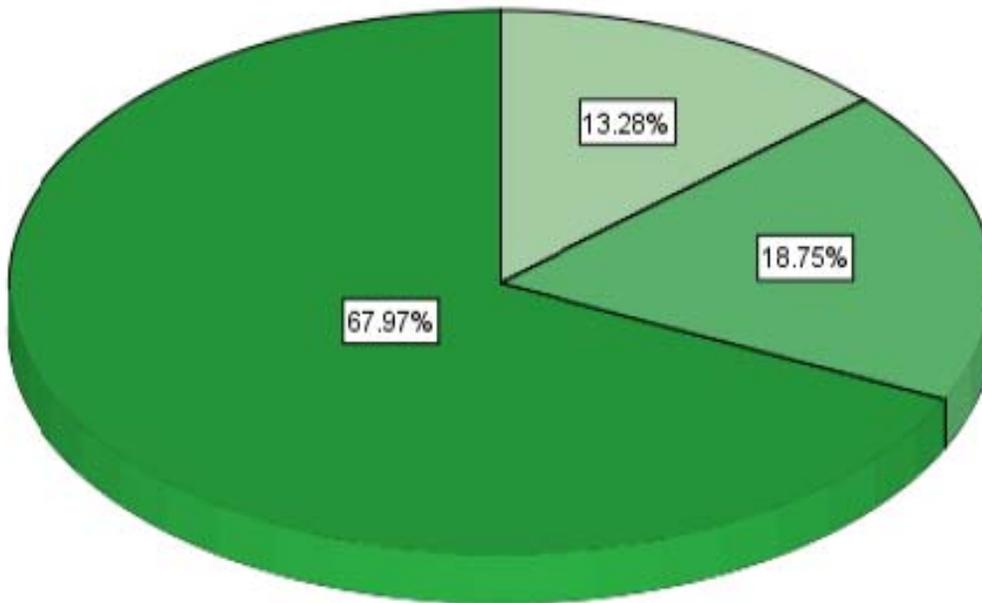
| HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO | | | |
|----------------------------------|--------|--------|----------------|
| N= 128 | Mínimo | Máximo | Media |
| Edad (años) | 18 | 69 | 45.50 ± 11.69 |
| Peso (kg) | 66.60 | 196.00 | 109.02 ± 25.61 |
| Talla (m) | 1.39 | 1.86 | 1.56 ± 0.08 |
| IMC | 30.30 | 69.44 | 44.11 ± 8.10 |
| TSH (mU/l) | 4.01 | 30.44 | 6.15 ± 2.87 |
| T3L (mU/l) | 2.40 | 5.24 | 3.30 ± 0.48 |
| T3T (mU/l) | .79 | 11.08 | 1.68 ± 1.86 |
| T4L (mU/l) | .59 | 1.30 | 0.86 ± 0.14 |
| T4T (mU/l) | 1.00 | 11.31 | 8.20 ± 1.79 |
| Colesterol Total (mg/dl) | 98.00 | 360.00 | 189.32 ± 44.29 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 20.00 | 235.00 | 115.8297 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 23.00 | 76.00 | 40.72 ± 10.19 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 67.00 | 530.00 | 173.99 ± 78.44 |

El análisis de los resultados de la población con obesidad e hipotiroidismo subclínico de la CAIDO muestran en relación a la obesidad estadificada según la OMS que el 13.28% (n=17) presento obesidad grado 1, 18.75 % (n=24) obesidad grado 2, 67.97 % (n=87) obesidad grado 3.

Grado de obesidad / OMS

Perfil tiroideo: HSC

- Obesidad grado 1
- Obesidad grado 2
- Obesidad grado 3



En relación a la severidad del hipotiroidismo subclínico el 93.8 % (n=120) se encontraron dentro de la categoría leve de la enfermedad, mientras que el 6.3% (n=8) se encontraron dentro de la categoría grave de la misma. En relación a la presentación de dislipidemia en esta población encontramos un porcentaje de 96.09 % (n=123, p= 0.10), desglosando las diferentes alteraciones del perfil lipídico encontramos que dentro de la población de pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico la

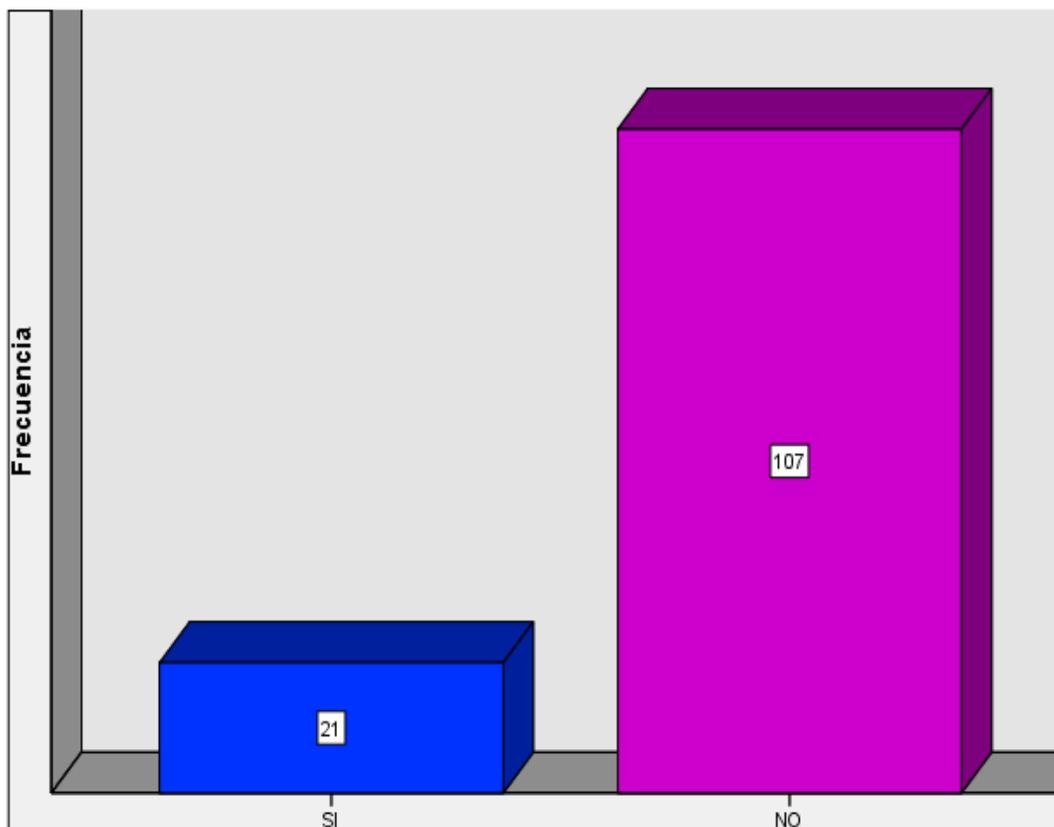
alteración mas frecuente del perfil lipídico fue la hipocolesterolemia HDL con 82.03 % (n=105, p= 0.005), seguida de hipertrigliceridemia 54.69% (n=70, p=0.046). No se encontró significancia estadística para la asociación de obesidad e hipotiroidismo subclínico con hipercolesterolemia total o hipercolesterolemia LDL. En relación al RR generado a partir de las asociaciones previamente mencionadas, encontramos que los pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico presentan incremento del RR en relación a los pacientes eutiroideos para hipocolesterolemia HDL RR 2.21, hipertrigliceridemia RR 1.62, dislipidemia RR 3.56.

| HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO | | | | |
|----------------------------------|---------------|----------|------------------------|------------------------------------|
| | N (%) | p | Riesgo Relativo | Intervalo de confianza 95 % |
| Hipercolesterolemia total | 46 (35.9 %) | 0.123 | 1.49 | 0.89-2.48 |
| Hipercolesterolemia LDL | 83 (64.8 %) | 0.165 | 1.41 | 0.86-2.29 |
| Hipocolesterolemia HDL | 105 (82.03 %) | 0.005 | 2.21 | 1.25-3.9 |
| Hipertrigliceridemia | 70 (54.64 %) | 0.046 | 1.62 | 1-2.6 |
| Dislipidemia | 123 (96.09 %) | 0.01 | 3.56 | 1.29-9.84 |

Al finalizar el estudio se analizaron 128 expedientes clínicos de pacientes con obesidad e hipotiroidismo subclínico, 107 de ellos sin tratamiento con LT4 y 21 de ellos con tratamiento de LT4, sin embargo, solo 6 pacientes en el grupo que requirió tratamiento farmacológico tuvieron determinación de perfil lipídico a 6 meses y 2 de ellos a 12 meses del inicio del tratamiento de remplazo hormonal, motivo por el cual no se obtuvo la muestra necesaria para evaluar la respuesta del perfil lipídico al tratamiento con Lt4 posterior a dosis optimas de estatina.

Recibo tratamiento

Perfil tiroideo: HSC



DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos a partir del estudio de la población obesa de la Clínica de atención a la Diabetes y Obesidad del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" refuerzan el hecho de que en la población obesa, las alteraciones del perfil tiroideo se deben mas a una consecuencia de la obesidad que como una causa de esta. En pacientes obesos mórbidos eutiroideos se reportan concentraciones séricas elevadas de TSH, pacientes con obesidad mórbida e hipotiroidismo presentan niveles más bajos de anticuerpos anti-TPO; sugiriendo que el incremento de TSH, especialmente podría ser causado a través de otros mecanismos independientes a la función tiroidea. La respuesta de TSH es mediada por Leptina, hormona producida por los adipocitos, la cual modula la expresión del gen de la hormona TRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo a través del sistema de señalización JAK/STAT, así mismo se asocia la elevación de T3 al incremento del gasto energético en reposo en un intento del metabolismo para prevenir la acumulación de grasa, dando pauta a que pudiese existir un estado hipermetabólico en ciertos órganos y tejidos; como el tejido adiposo, ya que la actividad de las

desyodasas periféricas varían en función de la actividad lipolítica de los adipocitos.

Similar a los resultados publicados por Garduños y colaboradores a partir del estudio de 262 pacientes con hipotiroidismo subclínico, el estudio de nuestra población mostro diferencia significativa para el desarrollo de dislipidemia, específicamente para el desarrollo de hipocolesterolemia HDL e hipertrigliceridemia ajustados al género de nuestra población, concordando con estudios internacionales como el EPIC-Norfolk, sin embargo a diferencia de los autores previamente mencionados, la asociación para hipercolesterolemia total e hipercolesterolemia LDL, no resultaron estadísticamente significativos. Se logro estimar el riesgo relativo para desarrollo de hipertrigliceridemia en 1.62, hipocolesterolemia HDL 2.21 y para dislipidemia en 3.56.

No logramos completar la muestra necesaria para evaluar la influencia del tratamiento con levotiroxina sobre el perfil lipídico, sin embargo, los resultados obtenidos de la exploración de la relación entre esta alteración específica de la función tiroidea y las alteraciones del perfil lipídico consecuentes, deberían de tomarse como base para sustentar estudios posteriores para evaluar de manera prospectiva el objetivo principal de nuestro estudio.

CONCLUSIONES:

El estudio de nuestra población mostro diferencia significativa para el desarrollo de dislipidemia, hipocolesterolemia HDL e hipertrigliceridemia, estimándose RR para desarrollo de hipertrigliceridemia en 1.62, hipocolesterolemia HDL 2.21 y para dislipidemia en 3.56. No se logro completar la muestra necesaria para evaluar la influencia del tratamiento con levotiroxina sobre el perfil lipídico.

ANEXOS.

ANEXO 1. PRINCIPALES ALTERACIONES DE NIVELES DE LÍPIDOS EN PACIENTES CON HSC, VALORES EXPRESADOS EN MEDIAS.

| VARIABLE (mg/dl) | PACIENTES EUTIROIDEO | PACIENTES CON HSC | VALOR DE P |
|---------------------|-------------------------|----------------------|------------|
| CT | 206.44 | 213.02 | 0.032 |
| C-LDL | 124.49 | 129.12 | 0.182 |
| C-HDL | 39.05 | 43.69 | 0.46 |
| TG | 200.38 | 226.62 | 0.39 |

Garduño-García JJ, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. Eur J Endocrinol. 2010 Aug;163(2):273-8.

ANEXO 2. PREVALENCIA Y NÚMERO ESTIMADO CON HIPERTIROIDISMO E HIPOTIROIDISMO, ESTADOS UNIDOS, POR ETNICIDAD Y ESTATUS TIROIDEO: NHANES III.

TABLE 1. Prevalence and estimated numbers with hyperthyroidism and hypothyroidism, United States, by thyroid status and ethnicity: NHANES III (1988–1994)

| | Hypothyroidism ^a | | | | | | Hyperthyroidism ^b | | | | | |
|--|-----------------------------|------|----------|-----|-------------|------|------------------------------|------|-----------|-----|-------------|------|
| | Total | | Clinical | | Subclinical | | Total | | Clinical | | Subclinical | |
| | No. ^c | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Total population | | | | | | | | | | | | |
| All | 9,597,742 | 4.6 | 688,140 | 0.3 | 8,909,602 | 4.3 | 2,610,097 | 1.3 | 1,102,763 | 0.5 | 1,507,334 | 0.7 |
| White, non-Hispanic | 8,049,845 | 5.1 | 607,921 | 0.4 | 7,441,924 | 4.8 | 2,170,749 | 1.4 | 901,521 | 0.6 | 1,269,228 | 0.8 |
| Black, non-Hispanic | 378,202 | 1.7 | 24,955 | 0.1 | 353,247 | 1.6 | 244,448 | 1.1 | 101,557 | 0.5 | 142,891 | 0.6 |
| Mexican American | 469,769 | 4.1 | 25,840 | 0.2 | 443,929 | 3.9 | 555,916 | 0.7 | 25,263 | 0.2 | 530,653 | 0.5 |
| Remaining races | 699,923 | 4.2 | 29,422 | 0.2 | 670,501 | 4.0 | 116,585 | 0.7 | 74,422 | 0.4 | 42,163 | 0.3 |
| Total population—not pregnant and not taking estrogen | | | | | | | | | | | | |
| All | 8,551,415 | 4.5 | 649,919 | 0.3 | 7,901,496 | 4.2 | 2,355,038 | 1.2 | 899,858 | 0.5 | 1,455,180 | 0.8 |
| White, non-Hispanic | 7,098,903 | 5.1 | 574,396 | 0.4 | 6,524,507 | 4.7 | 1,959,403 | 1.4 | 725,210 | 0.5 | 1,234,193 | 0.9 |
| Black, non-Hispanic | 359,012 | 1.7 | 20,260 | 0.1 | 338,752 | 1.6 | 218,855 | 1.0 | 82,891 | 0.4 | 135,964 | 0.6 |
| Mexican American | 450,106 | 4.2 | 25,840 | 0.2 | 424,266 | 4.0 | 64,207 | 0.6 | 21,347 | 0.2 | 42,860 | 0.4 |
| Remaining races | 643,393 | 3.9 | 29,423 | 0.2 | 613,970 | 3.8 | 112,573 | 0.7 | 70,410 | 0.4 | 42,163 | 0.3 |
| Population self-reporting thyroid disease, goiter, or taking thyroid medication | | | | | | | | | | | | |
| All | 1,562,378 | 15.0 | 224,779 | 2.2 | 1,337,599 | 12.8 | 1,907,233 | 18.3 | 766,267 | 7.3 | 1,140,966 | 10.9 |
| White, non-Hispanic | 1,326,816 | 14.5 | 197,039 | 2.1 | 1,129,777 | 12.3 | 1,743,885 | 18.9 | 678,240 | 7.3 | 1,065,645 | 11.5 |
| Black, non-Hispanic | 52,167 | 9.0 | 8,916 | 1.5 | 43,251 | 7.5 | 97,831 | 16.9 | 44,132 | 7.6 | 53,699 | 9.3 |
| Mexican American | 53,583 | 22.9 | 6,392 | 2.7 | 47,191 | 20.2 | 37,067 | 15.8 | 15,444 | 6.6 | 21,623 | 9.2 |
| Remaining races | 119,812 | 32.1 | 12,432 | 3.3 | 107,380 | 28.8 | 28,451 | 7.6 | 28,451 | 7.6 | 0 | 0.0 |
| Disease-free population | | | | | | | | | | | | |
| All | 8,035,363 | 4.1 | 463,361 | 0.2 | 7,572,002 | 3.9 | 702,864 | 0.4 | 336,496 | 0.2 | 366,368 | 0.2 |
| White, non-Hispanic | 6,713,029 | 4.6 | 410,882 | 0.3 | 6,302,147 | 4.3 | 426,864 | 0.3 | 223,281 | 0.2 | 203,583 | 0.1 |
| Black, non-Hispanic | 326,036 | 1.5 | 16,040 | 0.1 | 309,996 | 1.4 | 146,617 | 0.7 | 57,425 | 0.3 | 89,192 | 0.4 |
| Mexican American | 416,186 | 3.8 | 19,448 | 0.2 | 396,738 | 3.6 | 41,248 | 0.4 | 9,818 | 0.1 | 31,430 | 0.3 |
| Remaining races | 580,113 | 3.5 | 16,991 | 0.1 | 563,122 | 3.4 | 88,134 | 0.5 | 45,971 | 0.3 | 42,163 | 0.3 |

^a Clinical hypothyroidism: TSH >4.5 mU/liter and T₄ <57.9 nmol/liter; subclinical hypothyroidism: TSH >4.5 mU/liter and T₄ ≥57.9 nmol/liter.

^b Clinical hyperthyroidism: TSH <0.1 mU/liter and T₄ ≥169.9 nmol/liter; subclinical hyperthyroidism: TSH <0.1 mU/liter and T₄ <169.9 nmol/liter.

^c Number of people is the population estimated from the weights assigned to the representative individuals sampled and tested.

“Población total 9,597,742; hipotiroidismo subclínico 4.3%”

Hollowell JG, et al. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489–99.

ANEXO 3. PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO EN POBLACION CON OBESIDAD.

Statistical Analysis

The Prism 3.0 software was used to perform statistical analysis. Student's *t*-test and non-parametric Mann-Whitney U-test were used to evaluate differences between the means of two group means. Data are given as mean ± standard deviation (SD). Pearson's correlation and Spearman's correlation coefficients were used to quantify the relation between TSH and BMI.

Results

We analyzed 72 subjects (62 females and 10 males), with mean age 39.6 ± 9.8 years (range 20-64) and mean preoperative BMI 53.0 ± 10.4 kg/m² (range 35.9-87.5). Weight, BMI, TSH and TH in all patients before and after RYGBP are shown in Table 1.

Table 1. Variables before and after RYGBP in the

percent change in BMI (SH group: $r=0.03$, $P=0.89$; non-SH group: $r=-0.05$, $P=0.71$). TSH concentrations reached normal values in all SH patients after RYGBP (range 0.76-4.09 mUI/L).

Discussion

This study shows a 25% prevalence of SH in morbidly obese patients. Two studies^{7,8} described a 10.3%-10.9% prevalence of hypothyroidism in a group of morbidly obese subjects. These prevalences are significantly higher than the reported prevalence of hypothyroidism and SH in the general population. Stichel et al⁶ found in a large cohort of children and adolescents a prevalence of elevated TSH levels (>4 mIU/L) of 7.5% in the obese group, but of only 0.3% in the control group. The higher prevalence of hypothyroidism and SH may indicate an association between obesity and thyroid dysfunction.

Reinehr and Andler⁵ observed that mean TSH and TH serum concentrations in obese children were

“Discusión.

Este estudio mostro una prevalencia de 25 % de hipotiroidismo subclínico en pacientes con obesidad mórbida.”

Moulin de Moraes CM, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2005 Oct;15(9):1287-91.

ANEXO 4. CALCULO DE LA MUESTRA A PARTIR DEL PROGRAMA EPI INFO 7

The screenshot shows the 'StatCalc - Sample Size and Power' window for 'Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)'. The following parameters are entered:

- Two-sided confidence level: 95%
- Power: 80%
- Ratio (Unexposed : Exposed): 1
- % outcome in unexposed group: 4.3%
- Risk ratio: 5.81395
- Odds ratio: 7.4186
- % outcome in exposed group: 25%

The resulting 2x2 contingency table is shown below:

| | Kelsey | Fleiss | Fleiss w/ CC |
|-----------|--------|--------|--------------|
| Exposed | 46 | 45 | 54 |
| Unexposed | 46 | 45 | 54 |
| Total | 92 | 90 | 108 |

“StatCalc-Tamaño de la muestra y poder.

Nivel de confianza: 95%, poder: 80%, proporción no expuestos: expuestos = 1, porcentaje del resultado en grupo no expuesto: 4.3%, riesgo relativo 5.81395, Odds ratio 7.4186, porcentaje del resultado en grupo no expuesto: 25%.

Pacientes grupo expuesto = 46, pacientes grupo no expuesto =46, total = 92.”

ANEXO 5 CLASIFICACION DE OBESIDAD, AACE

| INDICE DE MASA CORPORAL | GRADO DE OBESIDAD |
|-----------------------------|--------------------|
| 30 – 34.9 kg/m ² | Grado I |
| 35 – 39.9 kg/m ² | Grado II |
| ≥ 40 kg/m ² | Grado III |
| 50 – 59.9 kg/m ² | Superobesidad |
| ≥ 60 kg/m ² | Supersuperobesidad |

ANEXO 6 VALORES DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS

| | VALOR DE REFERENCIA |
|----------|---------------------|
| TSH | 0.38-5.35 mU/ l |
| T3 Total | 0.87-1.78 mU/ l |
| T3 Libre | 2.39-6.79 mU/ l |
| T4 libre | 0.58-1.64 mU/ l |

Pearce SH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013 Dec; 2(4):215-28

ANEXO 7 VALORES DE REFERENCIA DEL PERFIL DE LIPIDOS

| | VALOR DE REFERENCIA |
|--------------------------------|---------------------|
| Colesterol Total | 0-200 mg/dL |
| Lipoproteínas de baja densidad | 0-100 mg/dL |
| Triglicéridos | 0-150 mg/dL |

ANEXO 8 GRUPOS DE ESTRATIFICACION POR EDAD

| ESTRATIFICACION EN GRUPOS DE EDAD |
|--|
| 18 – 30 años |
| 31 – 40 años |
| 41 – 50 años |
| 51 – 59 años |

ANEXO 9

HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Influencia del tratamiento con levotiroxina en el nivel de lípidos de los pacientes obesos con hipotiroidismo subclínico.

Número de Paciente

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Fecha:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Marca "x" si el paciente tiene alguno de los siguientes criterio de exclusión del para el estudio

| | | |
|--------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> | ▪ | Edad menor a 18 años o mayor a 59 años |
| <input type="checkbox"/> | ▪ | Diagnóstico de Enfermedad tiroidea previamente conocida |
| <input type="checkbox"/> | ▪ | Tratamiento actual con hormonas tiroideas |
| <input type="checkbox"/> | ▪ | Consumo de algún fármaco relacionado con la alteración en las pruebas de función tiroidea (amiodarona, litio, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, glucocorticoides, heparina, furosemida |
| <input type="checkbox"/> | ▪ | No cuenta con un perfil tiroideo en el sistema electrónico |

El paciente cuenta con criterios de inclusión protocolo

| | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Cuenta con determinación de TSH al ingreso a la clínica superior a 4 mU/L |
| <input type="checkbox"/> | Cumplió con tratamiento farmacológico con Levotiroxina durante tres y seis meses. |
| <input type="checkbox"/> | Cuenta con perfil tiroideo posterior a tres y seis meses de tratamiento con Levotiroxina |
| <input type="checkbox"/> | |

Si no cuenta con ningún criterio de exclusión antes mencionado continua completando los siguientes datos

I.- Información Personal:

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

1.- Iniciales del paciente.

2.- Sexo

H

M

3.- Edad

4.- Peso al ingreso a la clínica

5.- Ultimo peso registrado

6.- Talla

| |
|--|
| |
| |
| |

7.- Índice de Masa Corporal al ingreso a la clínica

8.- Último Índice de masa corporal registrado

| |
|--|
| |
| |

9.- Complete los valores y categoricé marcando con una "X" en una de las siguientes los niveles de TSH del

paciente de acuerdo al primer perfil tiroideo registrado y los primeros niveles de CT, C-LDL Y TG registrados al inicio del estudio.

| | |
|---|--|
| Niveles de TSH al inicio del estudio (expresar en mU/l) | |
| Niveles de TSH entre 4 mU/l -10 mU/l | |
| Niveles de TSH superiores a 10 mU/l | |
| Niveles de Colesterol Total | |
| Niveles de Colesterol LDL | |
| Niveles de Triglicéridos | |

10.- Complete los valores y categoricé marcando con una “X” en una de las siguientes el IMC del paciente al inicio del estudio

| | |
|--|--|
| IMC DEL PACIENTE | |
| Clase 1 IMC de 30-34.9 kg/m ² | |
| Clase 2 IMC 35-39.9 kg/m ² | |
| Clase 3 con un IMC de ≥ 40 kg/m ² | |
| Clase 4 como superobesidad con un IMC de 50-59 kg/m ² | |
| Clase 5 como supersuperobesidad con un IMC ≥ 60 kg/m ² | |

11.- Complete los valores y categoricé marcando con una “X” en una de las siguientes los niveles de TSH del paciente de acuerdo al perfil tiroideo, niveles de CT, C-LDL y TG registrados posterior a tratamiento con LT4 en un periodo de 3 meses.

| | |
|---|--|
| Niveles de TSH al inicio del estudio (expresar en mU/l) | |
| Niveles de TSH entre 4 mU/l -10 mU/l | |
| Niveles de TSH superiores a 10 mU/l | |
| Niveles de Colesterol | |
| Niveles de Colesterol LDL | |
| Niveles de Triglicéridos | |

12.- Complete los valores y categoricé marcando con una “X” en una de las siguientes el IMC del paciente posterior a tratamiento con LT4 en un periodo de 3 meses.

| | |
|--|--|
| IMC DEL PACIENTE | |
| Clase 1 IMC de 30-34.9 kg/m ² | |
| Clase 2 IMC 35-39.9 kg/m ² | |
| Clase 3 con un IMC de ≥ 40 kg/m ² | |
| Clase 4 como superobesidad con un IMC de 50-59 kg/m ² | |
| Clase 5 como supersuperobesidad con un IMC ≥ 60 kg/m ² | |

13.- Complete los valores y categoricé marcando con una “X” en una de las siguientes los niveles de TSH del paciente de acuerdo al perfil tiroideo, niveles de CT, C-LDL y TG registrados posterior a tratamiento con LT4 en un periodo de 6 meses.

| | |
|---|--|
| Niveles de TSH al inicio del estudio (expresar en mU/l) | |
| Niveles de TSH entre 4 mU/l -10 mU/l | |
| Niveles de TSH superiores a 10 mU/l | |
| Niveles de Colesterol | |
| Niveles de Colesterol LDL | |
| Niveles de Triglicéridos | |

14.- Complete los valores y categoricé marcando con una “X” en una de las siguientes el IMC del paciente posterior a tratamiento con LT4 en un periodo de 6 meses.

| | |
|--|--|
| IMC DEL PACIENTE | |
| Clase I IMC de 30-34.9 kg/m ² | |
| Clase 2 IMC 35-39.9 kg/m ² | |
| Clase 3 con un IMC de ≥ 40 kg/m ² | |
| Clase 4 como superobesidad con un IMC de 50-59 kg/m ² | |
| Clase 5 como supersuperobesidad con un IMC ≥ 60 kg/m ² | |

REFERENCIAS:

1. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013; 2(4):215-28.
2. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012; 24 (9821):1142-54.
3. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1342–45.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489–99.

5. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
6. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55–68
7. Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, Figueiredo DA, Villares SM, Rascovski A, Zilberstein B, Halpern A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15(9):1287-91
8. Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, Mondul AM, Menke A, et al. Body Fatness and Markers of Thyroid Function among U.S. Men and Women. *PLoS ONE* 2012, 7(4): e34979.
9. Montoya-Morales DS, Tapia-González MÁ, Alamilla-Lugo L, Sosa-Caballero A, Muñoz-Solís A, Jiménez-Sánchez M. Alteraciones de la función tiroidea en pacientes con obesidad mórbida. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53 Supl 1:S18-22.
10. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, et al: Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 404–410.
11. Garduño-García JJ, Alvirde-García U, López-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, Choza R, Sauque L, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):273-8.
12. Rotondi M, Loporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonter R, Chiovato L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: Is it enough to diagnose subclinical

hypothyroidism? *European Journal of Endocrinology*. 2004; 160(3), 403–408.

13. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017; 29;376(26):2556-2565
14. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92(11), 4236–4240.
15. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol*. 2002; 12; 440(2-3):85-98.
16. de Moura Souza A., Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165(1):11-5.
17. Lamine F, De Giorgi S, Marino L, Michalaki M, Sykiotis GP. Subclinical hypothyroidism: new trials, old caveats. *Hormones (Athens)*. 2018; 17(2):231-236.
18. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2017; 38:17-24.
19. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, Mooijaart S, Quinn T, Stott D, Westendorp R, Rodondi N, Dekkers OM. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018; 2;320(13):1349-1359.
20. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al: The beneficial effect of L -thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1715–1723.

21. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR: Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993–3001.
22. Abreu I, Lau E, de Sousa Pinto B, Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect*. 2017; 6(3): 188–199.
23. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a re-analysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 643–649.
24. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jul;87(1):1-9.
25. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008; 148(11):832-45
26. Zhao M, Liu L, Wang F, Yuan Z, Zhang X, Xu C, Song Y, Guan Q, Gao L, Shan Z, Zhang H, Zhao J. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2016; 26(8):1019-29.
27. O’Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002; 21;90(10C):18L-21L.
28. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002; 106(16):2055-60.

29. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5):2099-106.
30. Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet TH, da Costa BR, Moutzouri E, Dopheide J, Depairon M, Sykiotis G, Kearney P, Gussekloo J, Westendorp R, Stott DJ, Bauer DC, Rodondi N. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 1;103(8):2988-2997.