

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS**

NERI GABRIEL AJIATAZ BATZ
HARRY WILLIAM CITALÁN POROJ

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad en Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Abril 2017



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.205.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Neri Gabriel Ajiataz Batz

Carné Universitario No.: 100023024

Harry William Citalán Poroj

Carné Universitario No.: 100023636


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**


Que fue asesorado: Dra. Lissette Carmely Torres MSc.

Y revisado por: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **abril 2017**.

Guatemala, 21 de marzo de 2017


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 14 de febrero de 2017

Doctora

Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Hospital General San Juan de Dios

Presente

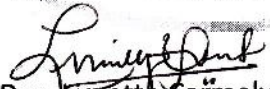
Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presentan los doctores **Neri Gabriel Ajiataz Batz**, Carné No. 100023024 y **Harry William Citalan Poroj**, Carné No. 100023636 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: "**HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**".

Luego de la asesoría, hago constar que los Drs. Ajiataz Batz y Citalan Poroj han incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dra. Lissette Carmely Torres MSc.

Asesor de Tesis

Dra. Lissette C. Torres S.
Medicina Interna y Diabetes
Col. No. 11,616

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: postgrado.medicina@usac.edu.gt



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 14 de febrero de 2017

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente.

Respetable Dra.:

Por este medio, informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presentan los doctores **Neri Gabriel Ajiataz Batz**, Carné No. 100023024 y **Harry William Citalan Poroj**, Carné No. 100023636 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **"HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS"**.

Luego de la revisión, hago constar que los Drs. Ajiataz Batz y Citalan Poroj han incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo que está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado MSc.
Revisor de Tesis

Índice De Contenidos

Capitulo	Contenido	Página
I	Introducción.....	1
II	Antecedentes.....	2
III	Objetivos.....	13
3.1	Objetivo general.....	13
3.2	Objetivos específicos.....	13
IV	Material y Método.....	17
4.2	Tipo de estudio.....	17
4.3	Población.....	17
4.4	Selección y tamaño de la muestra.....	17
4.5	Unidad de análisis.....	17
4.6	Criterios de inclusión y de exclusión.....	17
4.7	Variables estudiadas	18
4.8	Operacionalización de variables.....	19
4.9	Instrumentos utilizados para la recolección de información.....	20
4.10	Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación.....	20
4.11	Procedimiento de análisis de la información.....	20
V	Resultados.....	22
VI	Discusión y Análisis.....	24
6.1	Conclusiones.....	25
6.2	Recomendaciones.....	25
VII	Referencias bibliográficas.....	26
VIII	Anexo.....	31
8.1	Boleta de recolección de datos.....	31

Índice De Tablas

Tabla No.	Titulo	Página
1	Características basales de los participantes.....	22
2	Características basales de pacientes con Hipotiroidismo...	23

Resumen

La Diabetes Mellitus y el Hipotiroidismo son dos de los desórdenes endocrinos más frecuentes. La disfunción tiroidea impacta negativamente en pacientes con Diabetes Mellitus y las personas que presentan esta asociación tienen un incremento de la morbilidad y mortalidad. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Diabetes Mellitus. **Metodología:** Se estudiaron 524 expedientes clínicos de pacientes con Diabetes Mellitus, documentando las características generales y pruebas de laboratorio de cada paciente. **Resultados:** El 84% fueron mujeres, la edad promedio fue de 59 años ± 10.96 , con predominio del grupo identificado como no maya del 79.6%. El 26% no tuvo ningún grado de escolaridad. De acuerdo al índice de masa corporal, 53% tuvo sobrepeso/obesidad. El tiempo promedio de padecer Diabetes Mellitus fue de 7 años. De acuerdo a la hormona estimulante de la tiroides (TSH), se encontró que el 9.4% presentó Hipotiroidismo no diagnosticado. Al relacionar las características de los pacientes con la presencia de Hipotiroidismo, se encontró una asociación significativa entre el tiempo de padecer Diabetes Mellitus con Hipotiroidismo, los pacientes con Hipotiroidismo Subclínico tenían más años de padecer Diabetes Mellitus (9.06 años ± 5.47). No se encontraron otras asociaciones significativas. **Conclusiones:** La prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Diabetes Mellitus fue del 9.4%, se encontró una asociación entre el tiempo de padecer Diabetes Mellitus e Hipotiroidismo ($p < 0.003$). **Palabras clave:** Hipotiroidismo Subclínico, Diabetes Mellitus, índice de masa corporal, hormona estimulante de la tiroides.

I. Introducción

La Diabetes Mellitus y el Hipotiroidismo son dos de los desórdenes endocrinos más frecuentes. Ambas condiciones frecuentemente coexisten y la prevalencia de la disfunción tiroidea en pacientes con diabetes es mayor que en la población general. (18)(19)

La Diabetes Mellitus puede afectar la función tiroidea en grado variable y la disfunción tiroidea no reconocida, no solamente empeora el control metabólico, sino también impide el tratamiento de la diabetes. Además la Diabetes Mellitus tiene una prevalencia con crecimiento rápido como resultado del envejecimiento de la población, urbanización y cambios de estilos de vida.(1)

El Hipotiroidismo Subclínico (HSC), definido bioquímicamente como la elevación de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) en presencia de tiroxina y triyodotironina dentro de límites normales, es un factor de riesgo similar a la Diabetes Mellitus para el desarrollo y complicación de enfermedades crónicas y cardiovasculares. El HSC también está asociado a patologías como insuficiencia cardíaca congestiva(7); cardiopatía isquémica(8); al desarrollo de disfunción diastólica y aumento de la resistencia vasculares periféricas(9).

Se estima una prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes diabéticos de aproximadamente del 2.2 - 17 %.(15)(16). Indicándose “aproximadamente” ya que los datos de la prevalencia global están sujetos a variaciones considerables debido principalmente al infradiagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes diabéticos por ser oligo u asintomático.

Se realizó la investigación por que existe un grupo importante de pacientes con Diabetes Mellitus, que presenta un inadecuado control metabólico. Se consideró al Hipotiroidismo Subclínico como un factor de riesgo más que contribuye a ello, el cual se ha infra diagnosticado por su carencia de síntomas.

El objetivo de esta investigación fue describir la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Diabetes Mellitus que acuden a la Clínica De Diabetes De La Consulta Externa Del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

II. Antecedentes

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus comprende un grupo de desórdenes metabólicos de múltiples etiologías que comparten el fenotipo de la hiperglucemia crónica y se caracteriza principalmente por un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Clasificación

La Diabetes Mellitus puede ser clasificada de la siguiente manera:(20)

- Diabetes tipo 1: debido a la destrucción de las células beta, usualmente esto dirige a la deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2: debido a un defecto progresivo en la secreción de insulina en el contexto de resistencia periférica a la insulina.
- Diabetes gestacional: esta entidad es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
- Específicos tipos de diabetes debido a otras causas: síndromes de diabetes monogénicos, tal como diabetes neonatal y la diabetes hereditaria juvenil tipo 2, enfermedades del páncreas exocrino como fibrosis quística y diabetes asociada drogas tal como en el tratamiento con retrovirales o después del trasplante de órganos.

La asignación del tipo de diabetes muchas veces depende de las circunstancias presentes al tiempo del diagnóstico, un individuo no necesariamente puede caer en una sola categoría. Algunos pacientes no pueden clasificarse claramente como diabetes tipo 1 o tipo 2, la presentación clínica y la progresión de la enfermedad puede variar considerablemente en ambos tipos de diabetes. El paradigma tradicional de que la diabetes tipo 2 ocurre solo en adultos y la diabetes tipo 1 solo ocurre en niños, ha cambiado ya que ambas enfermedades pueden ocurrir en ambas cohortes.

Epidemiología

La prevalencia global de la Diabetes Mellitus tiene un incremento rápido como resultado del envejecimiento, urbanización, cambios en el estilo de vida, el aumento de la obesidad, entre otros.(21)

El número de personas con Diabetes Mellitus en el mundo ha aumentado más del doble en las últimas tres décadas pasadas. En el 2010 se estimó que habían aproximadamente 285 millones de personas con diabetes tipo 2.(21) Se estima que para el año 2030 habrán 439 millones de personas con Diabetes Mellitus tipo 2, lo que representa 7.7% del total de la población adulta.(22)

La mayor carga de Diabetes Mellitus toma lugar en países desarrollados más que los países que se encuentran en vías de desarrollo. Ochenta por ciento de los casos de Diabetes Mellitus en el mundo viven en países desarrollados.(22) Asia ha surgido como el “epicentro de diabetes” en el mundo como resultado de un desarrollo económico rápido, urbanización y transición en la nutrición en un periodo corto de tiempo.(23)

Entre los países que se espera que tenga más personas con Diabetes Mellitus para el año 2030, se encuentra China, India, Pakistán, Indonesia y Bangladesh.(22)

La Diabetes Mellitus tipo 2, tradicionalmente se consideró con un desorden metabólico exclusivamente de adultos, ha llegado a ser común no solo en adultos jóvenes, sino también en adolescentes y niños.

En Estados Unidos el número de pacientes diabéticos adultos en tratamiento aumentó más de dos veces entre 1996 y 2007, aproximadamente de 9 millones hasta 19 millones; por grupos de edad, el número de pacientes diabéticos aumentó a 4,3 millones en las personas mayores de 65 años; de 3600 mil a 8.9 millones entre los adultos de 45 a 64 años y 1.2 millones a 2,4 millones entre las personas de 18 a 44 años de edad.(24) El costo total de la Diabetes Mellitus aumentó de 18,5 mil millones a casi 41 mil millones de dólares durante ese tiempo, según la Encuesta Nacional de Gastos Médicos.

Diagnóstico

- Hemoglobina glucosilada $\geq 6,5$ % (En determinadas circunstancias, como hemoglobinopatías o situaciones con turnover de hematíes alterado [gestación, anemia ferropénica, hemólisis], el diagnóstico debe hacerse solo con los criterios de glucemia) o
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (El ayuno se define como la no ingesta calórica durante por lo menos ocho horas) o
- Glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa) ≥ 200 mg/dl o

- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia.

Una cifra diagnóstica de Diabetes Mellitus con cualquiera de los test (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia severa) ha de confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con el mismo test. En ocasiones se dispone de resultados de dos test diferentes (p. ej., glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada) de un mismo paciente. Si los resultados de ambos test están por encima del punto de corte, se establece el diagnóstico de diabetes. Si son discordantes, se debe repetir el que esté por encima del punto de corte para poder confirmar el diagnóstico. Si esta segunda determinación estuviera por debajo del punto de corte de diagnóstico, se recomienda seguir al paciente y repetir la prueba en 3-6 meses.

Riesgo elevado para el desarrollo de diabetes

Se identifican dos grupos de población en los que los niveles de glucemia no cumplen criterios de Diabetes Mellitus, pero tampoco pueden ser considerados normales. Se trata de individuos con glucemia basal alterada (trastorno de tolerancia a la glucosa en ayunas) o con intolerancia a la glucosa y para ambos se usa el término prediabetes, en referencia al alto riesgo de desarrollo de DM en el futuro.

Estos grupos no son considerados entidades clínicas en sí mismas, sino, más bien, factores de riesgo tanto para desarrollar Diabetes Mellitus como enfermedad cardiovascular.(20)

En 2003, la asociación americana de la diabetes descendió el punto de corte para Glicemia Basal Alterada a 100 mg/dl, si bien la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones siguen considerándolo en 110 mg/dl.

Muchos estudios prospectivos que utilizan la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para predecir la progresión a Diabetes Mellitus demuestran una asociación fuerte y continua. Se considera dentro de la categoría de prediabetes, valores de hemoglobina glucosilada de 5,7 a 6,4 %.

Biosíntesis, Secreción Y Acción De La Insulina(25)

La insulina es producida por las células beta de los islotes pancreáticos. Al inicio se sintetiza como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la preproinsulina. El procesamiento proteolítico posterior genera la proinsulina, la cual está emparentada de modo estructural con los factores de crecimiento similares a las insulinas I y II. La escisión de un

fragmento interno de la proinsulina de 31 residuos genera el péptido C y las cadenas A (de 21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidas entre sí por puentes disulfuro.

La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se segregan de forma simultánea desde los gránulos secretores de las células beta. Como el péptido C es menos sensible a la degradación hepática que la insulina, constituye un marcador útil de la secreción de insulina y permite diferenciar a las insulinas de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemia.

Las células beta del páncreas secretan conjuntamente polipéptido de amiloide insular o amilina, un péptido de 37 aminoácidos, junto con la insulina. No se ha definido su función fisiológica en un sujeto normal, pero constituye el componente principal de las fibrillas de amiloide que aparecen en los islotes de sujetos con diabetes tipo 2, y a veces se utiliza un análogo para tratar las dos formas de diabetes.

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Las concentraciones de glucosa que pasan de 3.9 mmol/L (70 mg/100 ml) estimulan la síntesis de insulina primordialmente al intensificar la traducción y el procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando aquélla es introducida en la célula beta por un transportador facilitador de glucosa. La fosforilación de la glucosa por glucocinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa-6-fosfato por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosina (ATP), que inhibe la actividad de un canal de K⁺ dependiente de ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales y el otro es una proteína de conducto de K⁺ rectificadora hacia el interior.

La inhibición de este conducto de K⁺ induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre conductos de calcio dependientes de voltaje (con entrada consecuente de calcio en la célula) y estimula la secreción de insulina. Las características de la secreción de insulina revelan un modelo pulsátil de descarga de la hormona, con ráfagas secretoras pequeñas aproximadamente cada 10 minutos superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 80 a 150 min. Las células neuroendocrinas de las vías gastrointestinales después de la ingestión de alimentos liberan incretinas y amplifican la secreción de insulina estimulada por glucosa y suprimen la de glucagon.

El péptido glucagonoide 1 (GLP-1, glucagon-like peptide 1), que es la incretina más potente, es liberado de las células L en el intestino delgado y estimula la secreción de insulina sólo cuando la glucemia rebasa el nivel del ayuno.

Una vez que se secreta la insulina hacia la sangre venosa portal, casi 50% de ella es removida y degradada en el hígado. La insulina que no extrae el hígado llega a la circulación general, donde se fija en receptores de sus sitios blanco. La insulina que se fija a su receptor estimula la actividad intrínseca de tirocina cinasa, lo que da por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, como los sustratos del receptor de insulina (IRS, insulin receptor substrates).

Estas proteínas adaptadoras y otras inician una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación, que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina. Una de ellas es la activación de otras vías de señalización del receptor de insulina induciendo la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina.

La homeostasis de la glucosa refleja un equilibrio preciso entre la producción hepática de glucosa y la captación y utilización periféricas de la misma. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los efectos de otras vías, como aferencias nerviosas, señales metabólicas y hormonas generan un control integrado del aporte y la utilización de glucosa.

En el ayuno, las concentraciones bajas de insulina intensifican la producción de glucosa al estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado y disminuir la captación de glucosa por tejidos sensibles a la insulina (músculo esquelético y grasa), con lo cual se estimula la movilización de precursores almacenados, como aminoácidos y ácidos grasos libres (lipólisis). Cuando disminuyen las concentraciones de glucosa o insulina en sangre, el glucagon secretado por las células alfa del páncreas, estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado y la médula del riñón. En la fase posprandial, la carga de glucosa hace que aumente la concentración de insulina y disminuya la de glucagon, con lo cual se invierten dichos procesos. La insulina, hormona anabólica, estimula el almacenamiento de carbohidratos y grasas y la síntesis de proteínas. La mayor parte de la glucosa posprandial se utiliza por el músculo esquelético, efecto que se debe a la captación de glucosa estimulada

por insulina. Otros tejidos, principalmente el cerebral, utilizan la glucosa de una manera independiente de la insulina.

Patogenia Diabetes Mellitus Tipo 1

La Diabetes Mellitus tipo 1 es consecuencia de interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que culminan en la destrucción de las células beta del páncreas y la deficiencia de insulina. Dicha enfermedad por lo general es consecuencia de destrucción autoinmunitaria de las células mencionadas.(25)

Los individuos con predisposición genética tienen una masa normal de células beta al momento del nacimiento, pero comienzan a perderla por destrucción inmunitaria a lo largo de meses o años. Se piensa que este proceso auto inmunitario es desencadenado por un estímulo infeccioso o ambiental, y que es mantenido por una molécula específica de las células beta. A pesar de que otros tipos de células insulares son similares desde el punto de vista funcional y embriológico a las células beta, resultan indemnes del proceso autoinmunitario. Desde el punto de vista anatomopatológico, las células de los islotes pancreáticos son infiltradas por linfocitos (un proceso denominado insulinitis). Luego de la destrucción de las células beta, el proceso inflamatorio remite, los islotes quedan atróficos y desaparecen los inmunomarcadores.

Después empieza a declinar la masa de las células beta y se trastorna en forma progresiva la secreción de insulina, a pesar de mantenerse una tolerancia normal a la glucosa. La velocidad de declive de la masa de células beta es muy variable de un individuo a otro, y algunos pacientes avanzan rápidamente al cuadro clínico de diabetes, mientras en otros la evolución es más lenta.

Las características de la diabetes no se hacen evidentes sino hasta que se ha destruido la mayor parte de las células beta (alrededor de 70 a 80%).(25)

Patogenia Diabetes Mellitus Tipo 2

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de DM tipo 2. Se considera que la resistencia a dicha hormona precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada. La DM tipo 2 probablemente abarca un espectro de enfermedades con el fenotipo común de hiperglucemia.(25)

La Diabetes Mellitus tipo 2 se caracteriza por menor secreción de insulina, resistencia a dicha hormona, producción excesiva de glucosa por el hígado y metabolismo anormal de grasa. En etapas iniciales del problema, la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de la hormona. Al evolucionar la resistencia a la insulina y surgir hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos no soportan este estado y en ese momento surge trastorno de tolerancia a la glucosa, que se caracteriza por incrementos en la concentración de glucemia posprandial. La disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado culminan en la diabetes franca con hiperglucemia en el ayuno.

La resistencia a la acción de la insulina altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa; ambos efectos contribuyen a la hiperglucemia de la diabetes.

Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor en la fosforilación/desfosforilación regulada por insulina.

En la DM tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayunas y disminución del almacenamiento de glucógeno en el hígado en el periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético.(25)

Complicaciones De La Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus presenta complicaciones tanto agudas como crónicas, entre las agudas se encuentra: Cetoacidosis Diabética, estado hiperglicémico hiperosmolar(26), e hipoglucemia.

Las complicaciones crónicas pueden afectar muchos sistemas orgánicos y son causa de gran parte de la morbilidad y mortalidad que acompañan a este trastorno. Las complicaciones crónicas se dividen en vasculares y no vasculares. A su vez, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía (coronariopatía, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral). Las

complicaciones no vasculares comprenden problemas como gastroparesia, infecciones y afecciones de la piel.

Las complicaciones microangiopáticas de las DM tipos 1 y 2 son el resultado de la hiperglucemia crónica.

Complicaciones Oftalmológicas

En Estados Unidos y en países industrializados, la retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la Diabetes Mellitus. Es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en adultos entre los 20 y 74 años de edad. Es la principal causa de ceguera en la población trabajadora. Afecta entre el 3 y 4% de la población total en Europa y es responsable del 15% de todos los casos de ceguera en Alemania. (27) Los sujetos con retinopatía diabética tienen 25 veces más probabilidad de convertirse en sujetos legalmente ciegos en comparación con sujetos que no padecen Diabetes Mellitus. (25)(20)

Complicaciones Renales

En Estados Unidos, la Nefropatía Diabética es la primera causa de nefropatía en etapa terminal, una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad relacionada con la Diabetes Mellitus.(28)

El término microalbuminuria y macroalbuminuria ya no se utilizan, ya que la albuminuria se presenta u ocurre como un continuum. La albuminuria es definida como la razón entre la albumina y creatinina urinaria ≥ 30 mg/g. El persistente incremento de la albuminuria en el intervalo de 30-299 mg/g es un indicador temprano de enfermedad renal en pacientes con Diabetes tipo 1 y un marcador de desarrollo de enfermedad renal en pacientes con Diabetes tipo 2. Así mismo es bien establecido que es un marcador de riesgo en el incremento de enfermedad cardiovascular. Una vez que surge la albuminuria se advierte un deterioro constante en la tasa de filtración glomerular, y la mitad de las personas, en promedio, llega a la etapa final de la enfermedad renal en cuestión de siete a 10 años. (20)

Al igual que otras complicaciones microvasculares, la patogenia de la nefropatía diabética está relacionada con la hiperglucemia crónica. Sólo 20 a 40% de los diabéticos termina por mostrar nefropatía de origen diabético, y por ello no se han identificado otros factores más de susceptibilidad.

Neuropatía Diabética

La neuropatía periférica es caracterizada por un daño difuso de las fibras nerviosas. La causa más común de neuropatía periférica es la Diabetes Mellitus y 30-90% de los pacientes con diabetes terminan por presentar neuropatía periférica.(29)

Adicionalmente 16-34% de los pacientes con diabetes indican síntomas neuropáticos, siendo la prevalencia mayor en pacientes con Diabetes tipo 2. Al igual que ocurre con otras complicaciones de la diabetes, la aparición de la neuropatía se correlaciona con la duración de la enfermedad y el control de la glucemia.

Se puede manifestar como mono o polineuropatía, neuropatía autonómica o ambas. La polineuropatía sensorimotor es el tipo más común de neuropatía diabética. La presentación clínica más frecuente es la polineuropatía simétrica distal, que aparece como pérdida sensitiva distal, hiperestésias, parestesias y disestesias. Puede desarrollarse cualquier combinación de estos síntomas conforme avanza la enfermedad. Los síntomas consisten en sensación de adormecimiento, hormigueo, pinchazos o ardor quemante que se inicia en los pies y se extiende en sentido proximal.(30)

También se puede presentar como polirradiculopatía, radiculopatía intercostal, amiotrofia diabética, si llega a afectar los pares craneales, el más frecuente es el tercer par craneal, y la diplopía anuncia su presencia. (25)

Así mismo pueden presentar signos de disfunción vegetativa que afectan los sistemas colinérgico, noradrenérgicos y peptidérgicos. Afecta numerosos aparatos y sistemas, como el cardiovascular, digestivo, genitourinario, sudomotor y metabólico. Las neuropatías vegetativas que afectan al aparato cardiovascular tienen el potencial de provocar taquicardia de reposo e hipotensión ortostática, asociándose a casos de muerte súbita.(25)

Disfunción Gastrointestinal

Las funciones gastrointestinales: secretora, sensorial y motor, son moduladas por la interacción del sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso entérico.

Los desordenes de motilidad gastrointestinal se presentan como, alteración en la absorción oral, inadecuado control glucémico, malnutrición, regulación postprandial anormal de la presión arterial sistémica, lo que conlleva altas tasas de hospitalizaciones. Los síntomas digestivos más destacados son retraso del vaciamiento gástrico (gastroparesia) y alteraciones de la motilidad del intestino delgado y colon (estreñimiento o diarrea).

El tránsito esofágico es retrasado en 50% de los pacientes con hiperglucemia crónica presentándose como regurgitación, disfagia, erosiones y estenosis. La gastroparesia afecta el 40% de los pacientes con diabetes, los síntomas son variables.(30)

La tasa de vaciamiento gástrico es el mayor determinante de los cambios de glucosa sanguínea postprandial. La hipotensión postprandial ocurre frecuentemente en pacientes con Diabetes Mellitus y su magnitud es relacionada directamente a la tasa de vaciamiento gastrointestinal.(30)

La diarrea puede resultar de un tránsito rápido o lento, la cual es complicada por sobrecrecimiento bacteriano y desordenes de secreción. Una característica importante es que la diarrea es de predominio nocturno, que alterna con estreñimiento. La incontinencia fecal es común, se relaciona a la reducción e inestabilidad del tono del esfínter anal interno y daño en la compliancia y sensación rectal. (25)

Disfunción Erectil

La prevalencia de la disfunción eréctil entre hombres diabéticos varía entre 35 – 90%.(31) la disfunción eréctil es un predictor de eventos cardiovasculares, asociándose con cardiopatía isquémica en pacientes con Diabetes tipo 2.(30)

La disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada son muy frecuentes y pueden ser de los primeros indicios de neuropatía diabética. La disfunción eréctil, cuya frecuencia aumenta con la edad del paciente y la duración de la diabetes.

Disfunción Vesical

La neuropatía autónoma diabética puede provocar afecciones genitourinarias que comprenden cistopatía, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Las complicaciones vesicales pueden ser debidas a una alteración en el musculo liso detrusor, disfunción neuronal y disfunción urotelial. Se estima una prevalencia de disfunción vesical entre 43-87% en pacientes con Diabetes tipo 1 y 25% en pacientes con Diabetes tipo 2. La correlación entre cistopatía diabética y neuropatía periférica oscila entre 75-100%(30)

Los síntomas de la cistopatía empiezan por la incapacidad para sentir el llenado vesical y realizar una micción completa. A medida que empeora la contractilidad vesical, aumenta la capacidad de la vejiga y el residuo postmiccional, lo que produce síntomas de dificultad para

iniciar la micción, decremento de la frecuencia urinaria, incontinencia e infecciones urinarias repetidas.

Complicaciones De Las Extremidades Inferiores

En Estados Unidos la diabetes es la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores(25), se realizan cada año aproximadamente 82000 amputaciones de extremidades inferiores relacionadas directamente a la Diabetes Mellitus.(32) De estas amputaciones, el 80% ha sido precedida por úlceras. La presencia de úlceras en las extremidades inferiores son consideradas como un riesgo importante de morbilidad, mortalidad y discapacidad. El 15% de los pacientes con diabetes terminaran por desarrollar una úlcera en las extremidades inferiores durante el curso de la enfermedad.(32)

Las razones del aumento de la incidencia de estos trastornos suponen la interacción de varios factores patogénicos: neuropatía, biomecánica anormal del pie, enfermedad vascular periférica y cicatrización deficiente de las heridas. Los trastornos de la sensibilidad propioceptiva causan un soporte anormal del peso durante la marcha, con la consiguiente formación de callosidades o úlceras.

Control Glucémico en la Diabetes Mellitus

Objetivos glucémico en adultos: Reducir la hemoglobina glicosilada por debajo o alrededor de 7 % ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus y, si se aplica precozmente tras el diagnóstico, se asocia con una disminución de enfermedad macrovascular a largo plazo. Por ello, un objetivo razonable en adultos es HbA1c < 7 %.(20)

Se podrían sugerir objetivos más rigurosos de HbA1c (< 6,5 %) en pacientes seleccionados, como aquellos con Diabetes Mellitus de corta evolución, esperanza de vida larga y ausencia de Eventos cerebro vasculares, siempre que se consigan sin hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento.(17)

Objetivos menos rigurosos de HbA1c (<8%) pueden ser apropiados para pacientes con historia de hipoglucemias severas, esperanza de vida limitada, complicaciones avanzadas micro o macrovasculares, comorbilidad y aquellos con DM de muchos años de evolución, en los que el objetivo general es difícil de lograr a pesar de la educación para el auto cuidado, la monitorización adecuada de la glucemia y del tratamiento con dosis eficaces de múltiples agentes hipoglucemiantes, incluyendo la insulina.

El control de la hiperglucemia es fundamental en el manejo de la enfermedad. *El Diabetes Control and Complication Trial* y *el Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study*, demostraron en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, en forma categórica que al utilizar un tratamiento intensivo los pacientes presentaron mejoría del control glucémico, y este control se asociaba con una disminución en las tasas de complicaciones microvasculares y neuropáticas.(33)(34)

El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) confirmaron que el control intensivo de la glucemia se asociaba con un descenso significativo en las tasas de complicaciones microvasculares y neuropáticas en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.(17)

Los estudios *ACCORD*, *ADVANCE* y *VADT* demostraron que la reducción en la hemoglobina glicosilada por medio de un control intensivo se asociaban a menor aparición o progresión de complicaciones microvasculares.(35)(36)(37)

El estudio *VADT* mostró reducciones significativas de albuminuria con el tratamiento intensivo de la glucemia (la mediana alcanzada de la hemoglobina glicosilada fue del 6,9 %), comparado con el tratamiento estándar. El estudio *ADVANCE* (con un objetivo de control de HbA1c < 6,5 %) demostró una reducción estadísticamente significativa de la albuminuria. El estudio *ACCORD* (con un objetivo de control de HbA1c < 6 %), tuvo tasas inferiores de inicio o progresión de las complicaciones microvasculares en el brazo de tratamiento de control intensivo, comparado con el brazo de control estándar. (35)(36)(37)

Considerando los resultados de estos estudios, también se indica que el incremento en el riesgo de hipoglucemia y los hallazgos de aumento de mortalidad debido a grandes esfuerzos para alcanzar los objetivos de casi normoglucemia, pueden pesar más que las ventajas potenciales sobre las complicaciones microvasculares a nivel poblacional. Por lo cual aquellos con una duración muy larga de la DM, historia conocida de hipoglucemia severa, arteriosclerosis avanzada y edad avanzada/fragilidad pueden beneficiarse de objetivos de control menos agresivos. La elevación de glucosa a las dos horas de ingerir alimentos ha sido asociada con incremento del riesgo cardiovascular independiente de la glucemia en ayunas en algunos estudios epidemiológicos. En otros estudios, la disfunción endotelial se ve afectada negativamente. Está claro que la hiperglucemia pos prandial, así como la preprandial, contribuye a la elevación de niveles de HbA1c, siendo mayor esta contribución en valores más cercanos a 7 % de HbA1c.

Diabetes Mellitus e Hipotiroidismo

La Diabetes Mellitus y el Hipotiroidismo son los desórdenes endocrinológicos más comúnmente encontrados en la población general.

Se ha demostrado una mutua influencia y una asociación entre estos. Por un lado, la hormona tiroidea contribuye a la regulación del metabolismo de carbohidratos y la función pancreática, y por el otro lado, la diabetes afecta la función tiroidea en varios aspectos.

El Hipotiroidismo Subclínico constituye un tipo de disfunción tiroidea, generalmente asintomática o con sintomatología muy leve, caracterizado por un aumento en la concentración sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), con niveles normales de tiroxina (T4). El incremento de la concentración media de TSH es más frecuente en individuos del sexo femenino, es proporcional a la edad y se asocia a la presencia de anticuerpos anti-tiroideos positivos, tal como se demostró en el estudio NHANES.(38)

En los últimos años, la prevalencia del Hipotiroidismo Subclínico ha aumentado de un 5% a 20% en la población mundial(16), dicho porcentaje depende de las características de cada grupo étnico analizado, el consumo de yodo y la edad de la población estudiada. Asimismo, en Estados Unidos se estima que la prevalencia general de HSC va de 4,6% a 8,5%(15).

Diferentes estudios han determinado que la tiroiditis linfocítica crónica (tiroiditis de Hashimoto ó tiroiditis atrófica) es la principal causa del Hipotiroidismo Subclínico, y que este generalmente avanza hasta Hipotiroidismo manifiesto, apoyando la teoría de que la primera entidad constituye una condición previa.(39)

El Hipotiroidismo Subclínico también está asociado a patologías como insuficiencia cardiaca congestiva(7); cardiopatía isquémica(8); al desarrollo de disfunción diastólica y aumento de la resistencia vasculares periféricas;(9) así también se relaciona con el aumento del colesterol sérico total(10); incrementos leves en el peso corporal(11); al incremento del recambio óseo y defectos en la memoria verbal y funcionamiento ejecutivo.(12) Asociaciones que son independiente de los factores de riesgo tales como hipertensión arterial, índice masa corporal, tabaquismo y Diabetes Mellitus.(8)(13)

Existe una relación estrecha entre el estado tiroideo, más específicamente el Hipotiroidismo y el control metabólico, la cual se caracteriza por una alteración en la absorción de glucosa desde el tracto gastrointestinal y un retraso en la utilización periférica, así también una disminución en la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Esto conlleva a una inhabilidad de la

insulina para mantener una utilización adecuada de glucosa por los tejidos periféricos, debido a ello se considera que el Hipotiroidismo clínico como el subclínico constituyen un estado de resistencia a la insulina, con un riesgo alto de episodios de hipoglicemia debido al trastorno en la gluconeogénesis.(14) Por lo cual se convierten en un factor de riesgo mas, para un inadecuado control metabólico y glucémico en los pacientes con Diabetes Mellitus.

III. Objetivos

3.1 Objetivo General

Describir la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Diabetes Mellitus que acuden a la Clínica De Diabetes De La Consulta Externa Del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Describir los valores bioquímicos de TSH, T3 y T4
- 3.2.2 Describir el tipo de Diabetes Mellitus más frecuente
- 3.2.3 Caracterizar el perfil epidemiológico del paciente que asiste a la clínica de diabetes de la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios
- 3.2.4 Describir el índice de masa corporal

IV. Material y Método

4.1 Tipo de estudio

Descriptivo –Transversal

4.2 Población:

Expedientes de paciente con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 que acuden a la Clínica De Diabetes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios.

4.3 Selección y tamaño de la muestra:

Para una población estimada de 11,000 expedientes de pacientes con Diabetes Mellitus que asistieron a la Clínica De Diabetes Del Hospital General San Juan de Dios de enero de 2011 a diciembre de 2013, con una prevalencia esperada del 17% con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 3% más un 10% por posibles pérdidas, la muestra calculada fue de 629, cálculo realizado en Openepi (programa disponible en http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).

4.4 Unidad de análisis

Expedientes de paciente con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 que acuden a la Clínica De Diabetes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios.

4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

4.5.1 Criterios de Inclusión

4.5.1.1 Expedientes de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 o tipo 2, que consultaron a la Clínica de Diabetes de la Consulta Externa.

4.5.2 Criterios de exclusión

4.5.2.1 Expedientes de pacientes con diagnóstico previo de Hipotiroidismo clínico, ya sea primario, secundario o terciario.

4.5.2.2 Expedientes de pacientes con diagnóstico previo de tiroiditis ya sea subaguda, indolora o postparto.

4.5.2.3 Expedientes de pacientes con diagnóstico previo de infección por el virus de Epstein Barr o que hayan recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales.

4.5.2.4 Expedientes de pacientes que presentaron positiva la prueba de factor reumatoideo, no importando su causa de positividad.

4.5.2.5 Expedientes de pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal, falla renal crónica, síndrome nefrótico y Hepatopatía crónica.

4.5.2.6 Expedientes de pacientes que estuvieron en tratamiento con amiodarona, litio, yodo, prednisona, análogos de la dopamina, durante la realización de pruebas sanguíneas.

4.5.2.7 Expedientes con datos incompletos

4.6 Variables estudiadas

- Triyodotironina (T3)
- Tiroxina (T4)
- Tirotropina (TSH)
- Tiroxina libre (FT4)
- Tipo de Diabetes Mellitus
- Tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus
- Edad
- Sexo
- Etnia
- Escolaridad
- Talla
- Peso Corporal
- Índice de masa corporal

4.7 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN DE OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Triyodotironina (T3)	Definido bioquímicamente como: 15 años – 19 años = 69 - 201 ug/dl 20 años - 49 años = 50 - 145ng/dl 50 años - 100 años = 45 - 140ng/dl	Revisión de expediente clínico	Intervalo	Microgramos/decilitro ó nanogramos/decilitro
Tiroxina (T4)	Definido bioquímicamente como: 15 – 59 años = 5.5 - 11 ug/ml 60 – 100 años = 5 - 11 ug/ml	Revisión de expediente clínico	Intervalo	Microgramos/decilitro ó nanogramos/decilitro
Tirotropina (TSH)	Definido bioquímicamente como: TSH > 4 mU/L.	Revisión de expediente clínico	Intervalo	miliunidades internacionales por litro
Tiroxina libre (FT4)	Definido bioquímicamente como: 0.89 – 1.76 ng/dl	Revisión de expediente clínico	Intervalo	nanogramos/decilitro
Tipo de Diabetes Mellitus	La Diabetes Mellitus comprende un grupo de desórdenes metabólicos de múltiples etiologías que comparten el fenotipo de la hiperglucemia crónica.	Revisión de expediente clínico	Nominal	Diabetes Mellitus 1 Diabetes Mellitus 2
Tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus	Fecha desde que se realizó el diagnóstico hasta el momento actual.	Revisión de expediente clínico	Razón	Años
Edad	Tiempo de vida de una persona desde que nace hasta el momento actual.	Revisión de expediente clínico	Razón	Años
Sexo	Es una variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre	Revisión de expediente clínico	Nominal	Femenino Masculino
Etnia	Característica biológica o morfológica que define a una población	Revisión de expediente clínico	Nominal	Maya, no maya
Escolaridad	Tiempo durante el cual una persona asiste a cualquier centro de enseñanza.	Revisión de expediente clínico	Ordinal	Analfabeta Primaria, Media, Superior
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.	Revisión de expediente clínico	Razón	Metros
Peso Corporal	Es la suma de todos los componentes del organismo y representa la masa corporal total.	Revisión de expediente clínico	Razón	Kilogramos
Índice de masa corporal	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla, el cual identifica el estado nutricional de una persona	Desnutrición < 18.50 Normal 18.50 – 24.99 Sobrepeso ≥ 25.00 Obesidad ≥ 30.00	Razón	Kilogramos/metros ²

4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información

Boleta de recolección de datos (ver anexo No. 1)

4.9 Procedimiento para la recolección de información

Se procedió a revisar la base de datos de la forma 4 del Sistema de información gerencial de salud, de la Clínica De Diabetes De La Consulta Externa Del Hospital General San Juan de Dios; proporcionada por el departamento de Registros Médicos de dicho hospital.

La base de datos aportó los números de registros médicos de todos los expedientes clínicos. Dichos números de registros se anotaron en una hoja del programa Excel.

Se generaron números aleatorios los cuales se asignaron a los números de registros médicos, con lo cual se obtuvo expedientes clínicos al azar. Se revisaron dichos expedientes los cuales debieron cumplir con los criterios de inclusión.

Luego se anotaron los datos obtenidos en una boleta de recolección, para su posterior análisis e interpretación.

4.10 Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación

El Comité de Investigación del Hospital aprobó la realización de la investigación.

La información de los expedientes revisados no se divulgo a terceros.

4.11 Procedimiento de análisis de la información

Los datos fueron ingresados y analizados en el programa **Epi Info 2000 Versión 3.5.4**. Se ingresó dos veces los datos para la validación de los mismos, se usó estadística descriptiva para la obtención de la prevalencia, tomando en cuenta todos los casos positivos partido el total de expedientes revisados. Para la comparación de los grupos con y sin Hipotiroidismo se consideraron como significativas con una $p < 0.05$.

4.11.1 Alcances y Límites

4.11.1.1 Alcances

Fue posible describir la prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Diabetes Mellitus, así mismo fue posible identificar la edad como característica de asociación entre Hipotiroidismo Subclínico y Diabetes Mellitus.

4.11.1.2 Límites

Los expedientes clínicos incompletos dificultaron la obtención de la totalidad de la muestra calculada.

Los resultados no se pueden generalizar a toda la población guatemalteca, debido a que a este centro no acuden pacientes de todas las regiones del país.

No se pudo correlacionar los niveles de hemoglobina glucosilada y hormonas tiroideas para evaluar el impacto que tiene el control metabólico de la Diabetes Mellitus en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y clínico, debido a que el dato serológico de hemoglobina glucosilada no siempre está presente en los expedientes clínicos.

V. Resultados

Se estudiaron 524 pacientes diabéticos cuya edad promedio fue de 59 años \pm 10.96, la mayoría mujeres 84%, con predominio del grupo no maya 79.6%. Refirieron no tener ningún grado de escolaridad el 26%. De acuerdo al índice de masa corporal, 53% tenían sobrepeso/obesidad. El tiempo promedio de padecer Diabetes Mellitus fue de 7 años. Ver tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los participantes

Características	n = 524	DE	(%)
Edad (años \pmDE)	59.07	\pm 10.96	
Sexo			
Femenino	441		(84.2)
Masculino	83		(15.8)
Etnia			
Maya	107		(20.4)
No maya	417		(79.6)
Escolaridad			
Analfabeta	136		(26)
Alfabeta	388		(74)
Peso (kg \pmDE)	65.63	\pm 8.89	
Talla (m \pmDE)	1.61	\pm 0.06	
IMC \pmDE	25.15	\pm 3.56	
Sobrepeso/obesidad según IMC			
Si	298		(56.9)
No	226		(43.1)
Tiempo promedio de DM (años \pmDE)	7.37	\pm 4.20	
Pruebas de función tiroidea \pmDE			
T3 mg/dl	1.29	\pm 0.52	
T4 mg/dl	7.17	\pm 1.83	
T4 Libre mg/dl	1.23	\pm 0.56	
TSH mg/dl	2.56	\pm 1.38	

DM Diabetes Mellitus; DE Desviación estándar;

IMC índice de masa corporal.

De acuerdo al TSH, se encontró que el 9.4% (n=49) presentaban Hipotiroidismo no diagnosticado.

Al relacionar las características de los pacientes con la presencia de Hipotiroidismo, no se encontraron diferencias significativas, excepto para el tiempo promedio de Diabetes Mellitus. Los pacientes con Hipotiroidismo tenían más años de evolución de padecer Diabetes Mellitus, ver tabla 2.

Tabla 2. Características basales de pacientes con Hipotiroidismo

Característica	Hipotiroidismo			NO			Valor p
	SI			NO			
Hipotiroidismo Subclínico	N	DE	(%)	n	DE	(%)	
Edad promedio (años ±DE)	49		(9.4)	475		(90.6)	
	59.71	±12.90		59.00	±10.76		0.66
Sexo							
Masculino	4		(0.76)	79		(15.08)	0.08
Femenino	45		(8.59)	396		(75.57)	
Etnia							
Maya	12		(2.29)	95		(18.12)	0.28
No maya	37		(7.06)	380		(72.52)	
Escolaridad							
Si	40		(7.63)	348		(66.41)	0.26
No	9		(1.72)	127		(24.24)	
Peso (kg ±DE)	67.63	± 7.22		65.43	± 9.02		0.09
Talla (m ±DE)	1.61	± 0.05		1.61	± 0.06		0.76
Tiempo de DM (años ±DE)	9.06	± 5.47		7.20	± 4.01		0.003
IMC promedio (±DE)	25.79	± 2.64		25.08	± 3.64		0.18

DM Diabetes Mellitus; IMC Índice de masa corporal; DE Desviación estándar

VI. Discusión y Análisis

El Hipotiroidismo Subclínico no diagnosticado en los pacientes con Diabetes Mellitus de este estudio fue del 9.4%, encontrándose que los pacientes con Hipotiroidismo Subclínico (HSC) tenían más años de padecer Diabetes Mellitus ($p < 0.003$). La Diabetes Mellitus y el Hipotiroidismo son los desórdenes endocrinológicos más comúnmente encontrados en la población general. Se ha demostrado una mutua influencia y una asociación entre estos. Por un lado, la hormona tiroidea contribuye a la regulación del metabolismo de carbohidratos y la función pancreática, y por el otro lado, la diabetes afecta la función tiroidea en varios aspectos.(14)

El Hipotiroidismo Subclínico constituye un tipo de disfunción tiroidea, generalmente asintomática o con sintomatología muy leve, caracterizado por un aumento en la concentración sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), con niveles normales de tiroxina (T4). En Estados Unidos se estima que la prevalencia general de HSC va de 4,6% a 8,5%(15), sin embargo, en los últimos años, la prevalencia del Hipotiroidismo Subclínico ha aumentado de un 5% a 20% en la población mundial. (16)

El Hipotiroidismo Subclínico no diagnosticado en el paciente con Diabetes Mellitus, en ese estudio fue de 9.4%, si se toma en cuenta que fueron excluidos aquellos pacientes que ya poseían diagnóstico de Hipotiroidismo en general, prevalencia similar a la reportada en otros estudios como el de Cheng Han(40), Gencer y colaboradores(7). Consideramos que el factor más importante que determina las variaciones en los datos estadísticos de prevalencia e incidencia, es la utilización de definiciones diferentes en el límite superior del valor de TSH, la edad, y el lugar o sitio geográfico, en el cual se localiza la población de estudio.

Al relacionar las características de los pacientes con la presencia de Hipotiroidismo, se encontró la posible asociación con el tiempo de padecer la diabetes, los pacientes con HSC tenían en promedio dos años más de padecer DM ($p < 0.003$). De acuerdo a la literatura, existe una relación estrecha entre el Hipotiroidismo y el control metabólico, el cual se caracteriza por una alteración en la absorción de glucosa desde el tracto gastrointestinal y un retraso en la utilización periférica, así también una disminución en la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Esto conlleva a una inhabilidad de la insulina para mantener una utilización adecuada de glucosa por los tejidos periféricos, debido a ello se considera que el Hipotiroidismo clínico como el subclínico constituyen un estado de resistencia a la insulina, con un riesgo alto de episodios de hipoglicemia debido al trastorno en la gluconeogénesis.(14) Por lo cual se convierten en un

factor de riesgo más, para un inadecuado control metabólico y glucémico en los pacientes con Diabetes Mellitus.

En este estudio no se encontraron otras posibles asociaciones entre las características analizadas, aunque estas han sido reportadas en otros estudios. Gencer y colaboradores documentaron la asociación entre Hipotiroidismo Subclínico y falla cardíaca(7); Imaizumi y colaboradores lo hicieron con cardiopatía isquémica(8); Correia y colaboradores con el incremento del recambio óseo y defectos en la memoria verbal y funcionamiento ejecutivo.(12)

Actualmente existe controversia respecto a si se debe o no tratar al paciente con HSC, algunos estudios indican que dar tratamiento aumenta el riesgo de problemas cardiovasculares, mientras que otros han reportan lo contrario. Nosotros consideramos que la importancia de diagnosticar Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Diabetes Mellitus radica en el oportuno inicio de tratamiento de estos pacientes con el fin de disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Así también consideramos iniciar tratamiento de sustitución hormonal en todo aquel paciente con TSH mayor a 10.

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 La prevalencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes diabéticos fue de 9.4%
- 6.1.2 Se encontró una asociación significativa entre el tiempo de padecer Diabetes Mellitus con Hipotiroidismo ($p < 0.003$), los pacientes con Hipotiroidismo Subclínico tenían más años de padecer Diabetes Mellitus ($9.06 \text{ años} \pm 5.47$).

6.2 Recomendaciones

- 6.2.1 Realizar pruebas de función tiroidea a todos los pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus con cuatro o más años de evolución.
- 6.2.2 Considerar como causa de Diabetes Mellitus no controlada al Hipotiroidismo Subclínico.
- 6.2.3 Considerar este estudio para investigaciones posteriores para determinar un valor óptimo de TSH para iniciar tratamiento farmacológico con la intención de disminuir la morbimortalidad dada por estas entidades.
- 6.2.4 Realizar estudios de diseño prospectivo en pacientes con Diabetes Mellitus en los cuales se correlacione los niveles de hemoglobina glucosilada y perfil lipídico con el perfil tiroideo para determinar el impacto que tienen entre sí.

VII. Referencias bibliográficas

1. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Apr [cited 2014 Aug 5];8(4):228–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22064493>
2. Sixth edition [Internet]. 2013. Available from: www.idf.org/diabetesatlas
3. Shaw JE, Sicree R a, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Jul 11];87(1):4–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896746>
4. Xu J, Kochanek KD, Murphy SL, Arias E. Mortality in the United States, 2012. *NCHS Data Brief* [Internet]. 2014;(168):1–8. Available from: <http://europaemc.org/abstract-/med/25296181>
5. Papak J, Kansagara D. Management of hyperglycemia in a hospitalized patient with diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier; 2012 Nov 6 [cited 2014 Nov 11];110(9 Suppl):24B–31B. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062564>
6. Preis SR, Hwang S-J, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* [Internet]. 2009 Apr 7 [cited 2014 Oct 29];119(13):1728–35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2789419&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Gencer B, Collet T-H, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* [Internet]. 2012 Aug 28 [cited 2014 Nov 2];126(9):1040–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3884576&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Jul [cited 2014 Nov 7];89(7):3365–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240616>

9. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2004 Aug [cited 2014 Nov 9];61(2):232–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15272919>
10. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Feb 28 [cited 2014 Nov 7];160(4):526–34. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=415184>
11. Fox CS, Pencina MJ, D’Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Mar 24 [cited 2014 Nov 7];168(6):587–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362250>
12. Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, et al. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Nov 9];94(10):3789–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584178>
13. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Nov 28 [cited 2014 Nov 7];165(21):2467–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314542>
14. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Nov 11];75(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521298>
15. Smithson MJ. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. *Diabet Med* [Internet]. 1998 Feb;15(2):148–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507916>
16. Furukawa S, Yamamoto S, Todo Y, Maruyama K, Miyake T, Ueda T, et al. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* [Internet]. 2014 Oct 31 [cited 2014 Nov 9];61(10):1011–8. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/endocrj/EJ140206?lang=en&from>

=CrossRef&type=abstract

17. Evans M. The UK Prospective Diabetes Study. *Lancet* [Internet]. 1998 Dec 12 [cited 2014 Nov 7];352(9144):1932–3; author reply 1934. Available from: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10005906004/>
18. Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Kokolaki A, Kardara M, Stamataki P, Pappas S. Prevalence of thyroid dysfunction among greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. *J Clin Med Res* [Internet]. 2010 Mar 20 [cited 2014 Nov 10];2(2):75–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3140882&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Donnay S, Balsa JA, Álvarez J, Crespo C, Pérez-Alcántara F, Polanco C. Burden of illness attributable to subclinical hypothyroidism in the Spanish population. *Rev clínica española* [Internet]. Elsevier España, S.L.; 2013 Nov [cited 2014 Nov 10];213(8):363–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S225488741300101X>
20. Of S, Care diabetes M. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Jan 1;38 Suppl(Supplement_1):S4. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc15-S005>
21. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* [Internet]. 2001 Dec 13;414(6865):782–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/414782a>
22. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Vol. 87, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010. p. 4–14.
23. Chan JCN, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon K-H, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*. 2009;301(20):2129–40.
24. Thomas Hess C. Diabetic Foot Ulcers. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2008 Jun;21(6):296. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129334-200806000-00012>
25. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Dan L. Longo, Editor, Anthony S. Fauci, Editor, Dennis L. Kasper, Editor, Stephen L. Hauser, Editor, J. Larry Jameson, Editor JL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine* [Internet]. Eighteenth. United States: McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.; 2012. p. 2968–3002. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookId=331>

26. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. In: *Diabetes Care* [Internet]. 2009. p. 1335–43. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-9032>
27. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* [Internet]. 2015;6(3):489–99. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i3/489.htm>
28. Martínez-Castelao A, Navarro-González J, Górriz J, de Alvaro F. The Concept and the Epidemiology of Diabetic Nephropathy Have Changed in Recent Years. *J Clin Med* [Internet]. 2015 May 28;4(6):1207–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26239554>
29. Kastrup J, Petersen P. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ugeskr Laeger*. 1986 Jan 1;148(38):2387–90.
30. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Oct 1;33(10):2285–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2945176&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
31. Malavige LS, Levy JC. Erectile Dysfunction in Diabetes Mellitus. *J Sex Med* [Internet]. 2009 May;6(5):1232–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x>
32. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic Foot Syndrome as a Possible Cardiovascular Marker in Diabetic Patients. *J Diabetes Res* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015:1–12. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/268390/>
33. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec;353(25):2643–53.
34. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16.
35. Riddle MC. Effects of Intensive Glucose Lowering in the Management of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

(ACCORD) Trial. *Circulation*. 2010 Aug;122(8):844–6.

36. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraakawa Y, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014 Oct;371(15):1392–406.
37. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan;360(2):129–39.
38. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015 Sep;314(10):1021.
39. Raza SA, Mahmood N. Subclinical hypothyroidism: Controversies to consensus. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Nov 7];17(Suppl 3):S636-42. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4046597&-tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):1–22.

VIII. Anexo

8.1 Anexo No. 1

8.1.1 Boleta de recolección de datos

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS ENERO 2011 A DICIEMBRE DE 2013

Fecha:	<input type="text"/>	No. De boleta:	<input type="text"/>	Investigador:	<input type="text"/>
No. Registro Médico:	<input type="text"/>	Siglas de paciente:	<input type="text"/>		
Edad:	<input type="text"/>	Triyodotironina (T3)	<input type="text"/>		
Sexo:	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Tiroxina (T4)	<input type="text"/>		
Etnia:	<input type="checkbox"/> Maya <input type="checkbox"/> No Maya	Tirotropina (TSH)	<input type="text"/>		
Escolaridad:	Analfabeta <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Superior <input type="checkbox"/>	Tiroxina Libre (FT4)	<input type="text"/>		
Talla:	<input type="text"/> Metros	Tipo de Diabetes Mellitus:	<input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 2		
Peso corporal:	<input type="text"/> Kg	Tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus:	<input type="text"/> Años		
Índice de masa corporal:	<input type="text"/> Kg/m ²	Desnutrición < 18.50	<input type="checkbox"/>		
		Normal 18.50 – 24.99	<input type="checkbox"/>		
		Sobrepeso ≥ 25.00	<input type="checkbox"/>		
		Obesidad ≥ 30.00	<input type="checkbox"/>		

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Hipotiroidismo Subclínico En Pacientes Con Diabetes Mellitus" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.