



Universidad de Cuenca
Facultad de Ciencias Médicas
Posgrado de Medicina Interna

**Prevalencia de hipotiroidismo y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus
tipo 2 de la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2017 -
2018**

**Tesis previa a la obtención del
título de Médico Especialista
en Medicina Interna.**

Autor: Md. Pablo Esteban Vanegas Cedillo. CI: 0103838058.

Director: Dr. Edgar José León Astudillo. CI: 0102700085.

Asesor: Dr. Jaime Rodrigo Morales Sanmartín. CI: 0100881564.

Cuenca – Ecuador

2019



RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el hipotiroidismo son los trastornos endócrinos más frecuentes de la endocrinología, su relación ha sido demostrada en la literatura médica y es necesario conocer su asociación en la ciudad de Cuenca.

Objetivo: determinar prevalencia y factores asociados a hipotiroidismo en pacientes con DM2 de 40 años o más, que asistieron a consulta externa de endocrinología del hospital Vicente Corral durante el período 2017 - 2018.

Material y métodos: se realizó un estudio analítico de corte transversal en una muestra de 193 pacientes, calculada con el 95% de confianza, prevalencia de colesterol HDL del 14%, error de inferencia 5% y población infinita. Los datos fueron recolectados directamente y analizados con el software SPSS versión 15. La asociación estadística fue valorada con los intervalos de confianza y el valor de $p < 0.05$.

Resultados: la edad fluctuó entre 40 y 93 años y el sexo más prevalente fue el femenino con 75.1%. Prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con DM2 del 31.6%. Factores asociados fueron: edad ≥ 70 años (RP: 2.26, IC 95%= 1.18 – 4.33, $p=0.012$), evolución de DM2 ≥ 10 años (RP: 3.23, IC 95%= 1.58 – 6.56, $p=0.000$).

Conclusiones: la mayor prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos se encuentra asociada positivamente con: edad ≥ 70 años y evolución de DM2 ≥ 10 años.

Palabras clave: Diabetes, Hipotiroidismo, Metformina, dislipidemia, HbA1c.



ABSTRACT

Introduction: type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypothyroidism are the most frequent endocrine disorders of endocrinology, their association has been demonstrated in the medical literature and it is necessary to know their association in Cuenca city.

Objective: to determine the prevalence and factors associated with hypothyroidism in patients with T2DM of 40 years or older, who attended the endocrinology outpatient clinic of Vicente Corral Hospital during 2017 - 2018.

Material and methods: an analytical cross-sectional study was carried out in a sample of 193 patients, calculated with 95% confidence, HDL cholesterol prevalence of 14%, inference error 5% and infinite population. The data were collected directly and analyzed with the software SPSS version 15. The statistical association had value with the confidence intervals and the value of $p < 0.05$.

Results: the age fluctuated between 40 and 93 years and 75.1% were women. Prevalence of hypothyroidism in patients with DM2 of 31.6%. Associated factors: age ≥ 70 years (PR: 2.26, 95% CI = 1.18 - 4.33, $p = 0.012$), evolution of DM2 ≥ 10 years (PR: 3.23, 95% CI = 1.58 - 6.56, $p = 0.000$).

Conclusions: the higher prevalence of hypothyroidism in diabetic patients is positively associated with: age ≥ 70 years and evolution of DM2 ≥ 10 years.

Key words: Diabetes, Hypothyroidism, Metformin, Dyslipidemia, HbA1c.

**ÍNDICE**

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
I. INTRODUCCIÓN	10
1.1 Antecedentes	10
1.2 Planteamiento del problema	13
1.3 Justificación.....	14
II. MARCO TEÓRICO.....	14
2.1 Diabetes mellitus tipo 2.....	14
2.2 Hipotiroidismo	16
2.3 Hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 2	19
III. HIPÓTESIS.....	25
IV. OBJETIVOS	25
4.1. Objetivo General	25
4.2. Específicos	26
V. DISEÑO METODOLÓGICO	26
5.1. Tipo y diseño general del estudio.....	26
5.2. Universo de estudio selección y tamaño de muestra.....	26
5.3. Unidad de análisis y observación	27
5.4. Criterios de inclusión	27
5.5. Criterios de exclusión.....	27
5.6. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.....	27
5.7. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos	29
5.8. Plan de tabulación y el análisis de los datos.....	30
VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	31
VII. DISCUSIÓN	36
VIII. CONCLUSIONES	38
IX. RECOMENDACIONES	39
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
XI. ANEXOS.....	45



a.	Operacionalización de las variables	45
b.	Formulario.....	47
c.	Consentimiento Informado.....	48
d.	Oficio de aceptación de protocolo de investigación.....	50



Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio Institucional

Pablo Esteban Vanegas Cedillo en calidad de autor y titular de los de derechos morales y patrimoniales de la tesis: **Prevalencia de hipotiroidismo y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2017 – 2018**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de esta tesis en el Repositorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, de 30 de enero de 2019.

Pablo Esteban Vanegas Cedillo

CI: 0103838058



Cláusula de propiedad intelectual

Pablo Esteban Vanegas Cedillo, autor de la Tesis: **Prevalencia de hipotiroidismo y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2017 – 2018**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 30 de enero de 2019.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Pablo Esteban Vanegas Cedillo', written over a horizontal line.

Pablo Esteban Vanegas Cedillo

CI: 0103838058



DEDICATORIA

A mi esposa Aleja, padres, hermanos, abuelos y familiares quienes han sabido apoyarme siempre, de manera especial a mi abuelita Rosa, quienes nunca dudaron de mí y han sido determinantes en mi carrera; gracias a quienes me han acompañado en este camino y han comprendido todo el esfuerzo que esta carrera merece; a todos ellos va dedicado todo el empeño y las horas invertidas en este trabajo de investigación y mi futuro como especialista.

Pablo Esteban Vanegas Cedillo.



AGRADECIMIENTO

A todas las personas que directa o indirectamente colaboraron en la realización y consolidación de este trabajo, de manera especial a mi familia cuyo apoyo ha sido incondicional, haciendo más fácil su realización. A mis tutores, maestros, directora de posgrado quienes ha sabido guiarnos y motivarnos constante y pacientemente durante el desarrollo de este trabajo, al director de tesis: Dr. Edgar León, quien con sus acertadas y oportunas críticas ha sabido dirigir este trabajo por el camino correcto, al Dr. Jaime Morales, asesor estadístico, quien, desde el pregrado, con sus capacidades en el campo médico y estadístico, ha sido determinante para que este proyecto se cristalice.

Pablo Esteban Vanegas Cedillo



I. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es el tipo más común de diabetes (90 – 95% del total de diabéticos), se estimó que para el 2015, 1 de cada 11 adultos eran diabéticos y que para 2040, 1 de cada 10 adultos serán diabéticos, estas cifras han aumentado exponencialmente desde 1980 en donde se registró 180 millones de personas con DM2; en 2014, 422 millones de adultos padecían DM2, aumentando la prevalencia del 4.7% al 8.5%; cifras que aumentarían si se diagnosticarían a todos los diabéticos tipo 2 pues se sabe que 1 de cada 2 diabéticos no está diagnosticado (1,2).

En Sur y Centroamérica el número de casos ascendió, en 2015, a 29.6 millones (9.4%) de la población adulta, de éstos 11.5 millones (39%) no están diagnosticadas, se estima que para 2040 existirán 48.8 millones de habitantes con DM2 (1).

En Ecuador, en 2013, se registraron 63.104 defunciones generales, las principales causas de muerte son la diabetes mellitus y enfermedades hipertensivas, con 4.695 y 4.189 casos respectivamente, según la información del Anuario de Nacimientos y Defunciones publicado por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (3).

Respecto al hipotiroidismo se estima que en personas mayores a 65 años la incidencia aproximada es de 10% (4), la afección clínicamente aparente afecta al 2% de las mujeres adultas y cerca del 0.1 – 0.2% de los varones adultos (5,6). En la encuesta Whickham realizada en la Gran Bretaña se encontró que 7.5% de mujeres y 2.8% de varones de todas las edades tenían niveles de Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) mayores a 6 mUI/L (5).

La incidencia de hipotiroidismo en las mujeres fue de 3,5 por 1.000 sobrevivientes /año, y en los hombres fue de 0.6 por 1.000 sobrevivientes/año, además se encontró que 9.3 % mujeres y 1.2 % hombres tuvieron valores séricos de TSH sobre las 10 mUI/L; Vanderpump y Tunbridge luego de revisar estudios realizados en varias culturas concluyeron que el fallo primario de la glándula tiroides (con TSH > 6mUI/L.) ocurrió en el 5% de personas (5). El estudio Framingham llevado a cabo en 1985 en personas mayores de 60 años la prevalencia de hipotiroidismo (expresado como niveles de TSH > 10 μ U/ml.) fue del 4.4% de los cuales



únicamente el 7% sabía que padecía hipotiroidismo; las mujeres estuvieron más afectadas que los varones (5.9% vs 2.3%) (7). El estudio de prevalencia de enfermedad tiroidea en Colorado, realizado en personas que acudieron a la 118 “9Health Fair” (feria de salud) impulsada por el Dr. Jhon F. Brensikey, se encontró una prevalencia de hipotiroidismo clínico en 0.4% y subclínico en 9%, de éstos el 74% presentó niveles de TSH entre 5.1 y 10 mUI/L y el 26% tuvo valores mayores a 10 mIU/L., siempre mayor número de pacientes con niveles elevados de TSH fueron mujeres (4 a 21% en mujeres y 3 a 16% en varones) (8).

Los estudios iniciales que describieron la asociación entre DM2 y los trastornos tiroideos fueron: en 1927 Coller y Huggins en su investigación: “Effect Of Hyperthyroidism Upon Diabetes Mellitus”, demostrando que la extirpación quirúrgica de partes de la glándula tiroides tenía un efecto benéfico sobre la restauración de la tolerancia a la glucosa en pacientes hipertiroideos que tenían diabetes coexistente (9,10). En Edimburgo, 1995 Perros y colaboradores, encontraron una prevalencia de 14.6% de hipotiroidismo en 907 pacientes con DM2 (hipotiroidismo clínico: 6.7% e hipotiroidismo subclínico: 7.9%), se determinó hipotiroidismo con FT4 < 9 nmol/l y TSH > 3.5 mU/l, hipotiroidismo subclínico con FT4 normal, y TSH < 015 mU/I (11).

En Asia: India, Vickram y cols., en su estudio “Thyroid dysfunction in patients with type 2 Diabetes Mellitus at tertiary care centre” estudiaron una muestra de 100 personas, 50 con DM2 y 50 sin DM2 hallaron una prevalencia de enfermedades tiroideas del 30%, 22% correspondió a hipotiroidismo, se catalogó hipotiroidismo primario TSH > 5.5 mIU/ml, T3 y T4 menor a la normalidad, hipotiroidismo subclínico TSH >5.5 con T3 y T4 normales (12). Demitrost y cols. en su estudio “Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study” incluyeron 202 pacientes con DM2 (61 varones y 141 mujeres) hallando 33 casos de hipotiroidismo subclínico (16.3%) y 23 casos de hipotiroidismo clínico (11.4%)(13).

En Europa: Reino Unido, Kadiyala y cols. realizaron una revisión no sistemática “Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies” entre 1970 y 2009 encontrando que la disfunción tiroidea era más común en diabéticos que en la población general, siendo el hipotiroidismo el más frecuente con una prevalencia del 5.7%, en contraste con la prevalencia de 1.1% referida por el Whichkam survey (14).



Wang en su revisión: “The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases”, nos indica que existe alta prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con DM2, ascendió al 12.3% en Grecia y al 16% en Arabia Saudita (9).

En España se realizó el estudio “Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes”, Díez y colaboradores al estudiar 318 pacientes con DM2 determinaron una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 15.1% y subclínico del 10.7%; además hallaron nuevos casos de disfunción tiroidea: 6 casos de hipotiroidismo clínico (1.9%) y 20 casos de hipotiroidismo subclínico (6.3%) (15).

Sin embargo, en el estudio Nord-Trøndelag Health (HUNT) 2 y 3 llevado a cabo en Noruega en 2016, no se halló relación entre DM2 e hipotiroidismo, indicando que la probable explicación de la relación descrita entre DM2 e hipotiroidismo sería la adiposidad, que se encuentra incrementada en DM2, lo cual podría incrementar la secreción de TSH por parte de la hipófisis, llevando a cabo un falso diagnóstico de hipotiroidismo (16).

En Japón, en 2014, Furukawa y colaboradores (Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus) estudiaron 414 pacientes con DM2 y sin historial de enfermedad tiroidea, hallando una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 8.7% (17).

En China, en el estudio “Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes” Jia et. al, estudiaron 991 pacientes, encontraron 12.7% de prevalencia de hipotiroidismo subclínico (18).

En África: Johannesburgo, en 2014, Distillier y colaboradores determinaron, en su estudio “Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy”, la frecuencia de hipotiroidismo en pacientes con DM2, se estudiaron 922 pacientes (576 hombres y 342 mujeres), hallaron una prevalencia del 11.8% ($p < 0.001$) (19).

En Ecuador, existen dos estudios que determinaron prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con DM2, el primero de Vásquez y colaboradores: “Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de



Loja – Ecuador” llevado a cabo en 2013, halló prevalencia de 27.9% de hipotiroidismo en pacientes diabéticos tipo 2 (hipotiroidismo clínico 10.2% y subclínico de 17.7%)(20) y el segundo de Mochas L.: “Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la Ciudad de Quito – Ecuador” encontró prevalencia del 31.7% de hipotiroidismo en pacientes con DM2 (subclínico en 28% y clínico en 3.7%) *.

En la revisión que realizada no se encontraron estudios que evalúen esta asociación en la ciudad de Cuenca.

1.2 Planteamiento del problema

La diabetes mellitus tipo 2 y el hipotiroidismo son los dos trastornos endócrinos de mayor prevalencia; desde hace algunos años se ha demostrado asociación entre estas dos patologías, sin embargo, esta evidencia se ha extrapolado de estudios de diferentes países y ciudades, sin que existan aún datos en nuestra población.

En estudios realizados en Asia se han descrito prevalencias de 22%, 27.7%, Vickram y cols., y de Demitrost y cols. respectivamente (12,13), en Arabia Saudita la prevalencia hallada fue del 16% (9); existen otros estudios que evaluaron, únicamente, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con DM2 reportando prevalencias de 8.7% y 12.7%, estudios de Furukawa et al. y Jia et al (17,18).

En Europa, Kadiyala y cols. hallaron una prevalencia del 5.7% de disfunción tiroidea en pacientes diabéticos, más evidencia señala que en Grecia esta cifra asciende al 12.3% y en España esta prevalencia asciende al 15.1% de hipotiroidismo clínico, y 10.7% de hipotiroidismo subclínico (9,14,15).

En Ecuador el autor Vásquez y cols. determinaron prevalencia mucho mayor que en otros países, llegando al 27.9% y Mochas L. encontró prevalencia de hipotiroidismo en DM2 del 31.7% * (19).

*: Mochas L. Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la Ciudad de Quito – Ecuador [Tesis previa obtención de título de especialista en Medicina Interna]. Quito. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015.



Con estos antecedentes nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la prevalencia de hipotiroidismo y factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso, de la ciudad de Cuenca, durante el período 2017-2018?

1.3 Justificación

El hipotiroidismo es una enfermedad infradiagnosticada, sobre todo en los pacientes diabéticos, su prevalencia varía de país a país llegando a ser de entre 5.7 y 31.7%; ya se ha caracterizado su repercusión en el estado metabólico de los pacientes con DM2, ahí su justificación científica; pues en lo antes mencionado radica la importancia y necesidad de conocer la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos tipo 2, lo cual permitiría diagnosticar y tratar oportunamente la hipofunción tiroidea en éstos pacientes, precautelar su bienestar, prevenir complicaciones a largo plazo y lograr, así, un adecuado control metabólico, con el fin de reducir el presupuesto empleado para el tratamiento y control de patologías crónicas como la dislipidemia, hipertensión arterial, entre otras.

Inicialmente los resultados obtenidos en esta investigación serán publicados en el informe final, luego se prevé su publicación en el Repositorio Digital de la Universidad de Cuenca, para que de esta forma el contenido científico y estadístico sea una fuente de información para profesionales de la salud y estudiantes, además podría convertirse en punto de partida para investigaciones futuras.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico crónico, de etiología múltiple debido a la disminución de la producción absoluta o relativa de insulina, el resultado de estos trastornos es la hiperglucemia crónica. La DM2 cursa con trastorno en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas (1,21,22).

La insulina es una hormona producida por el páncreas y sirve para transportar la glucosa desde el torrente sanguíneo hacia el interior de las células, todo esto para su posterior uso en la formación de energía, al no haber insulina en el organismo, la glucosa sigue circulando en



el torrente sanguíneo, lo cual, a largo plazo, va a producir alteraciones que pueden llegar a ser incapacitantes, en unos casos y mortales en otros (1).

2.1.2 Fisiopatología

En la DM2, el cuerpo es capaz de sintetizar insulina, pero se vuelve resistente a ella, volviéndose ineficaz y requiriendo una mayor producción para lograr la misma acción; con el tiempo, los niveles de insulina pueden llegar a ser insuficientes. Tanto la resistencia, como la deficiencia de insulina pueden llevar a niveles de glucosa en sangre supra normales. Existen varias causas de DM2 y aunque la etiología específica no se conozca, se sabe que no existe destrucción autoinmune de las células beta – pancreáticas; en la mayoría de los casos existe sobrepeso y obesidad que causan insulinoresistencia (IR) (1,23).

2.1.3 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas principales son poliuria, polidipsia, pérdida de peso, visión borrosa; sin embargo puede tardar años en ser reconocidos por el paciente con DM2 ya que es menos marcada que en los pacientes con DM tipo 1 (DM1), de ahí deriva el que en muchos casos los pacientes “debuten” con complicaciones, momento en que es compleja una intervención adecuada (1).

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de DM2 se realiza en base a los criterios de la American Diabetes Association (ADA) y de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (22,23).

Los criterios diagnósticos son:

1. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L).
2. Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La PTOG debe realizarse como está descrito por la OMS y se debe usar una carga de 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua.
3. HbA1c ≥ 6.5 % (48 mmol/mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) y estandarizado al ensayo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).



4. Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica y una glucosa aleatorizada ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) (23).

En nuestro país se excluye el criterio basado en la HbA1c, debido a que los laboratorios no cuantifican HbA1c con metodología estandarizada y trazable al estándar NGSP.

2.1.4 Factores de Riesgo

La DM2 es una enfermedad sistémica y como trastorno metabólico tiene varios factores de riesgo asociados, que no son objeto en nuestro estudio.

Existen otros factores de riesgo que han sido vinculados a la presencia de DM2 y que se han relacionado o se han visto alterados en presencia de hipotiroidismo, como ejemplo: en población latinoamericana la presencia de obesidad abdominal (cintura $>$ a 90 cm en varones y 80 cm en mujeres) (24) y los niveles glucémicos de riesgo, como por ejemplo la glucemia de ayuno alterada (25).

2.2 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es un trastorno endócrino en el que existe carencia de los efectos de la hormona tiroidea sobre los tejidos del cuerpo (4), secundario a anomalías estructurales y/o funcionales que alteran la producción de hormonas tiroideas (26).

Según la American Thyroid Association (ATA)/ American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) una TSH $>$ 10 con T4L baja caracteriza hipotiroidismo clínico primario (27).

2.2.1 Clasificación

El hipotiroidismo puede clasificarse en 2 grupos: primario y central o clínico y subclínico.

El hipotiroidismo clínico es aquel en que a más de la alteración bioquímica cursa con sintomatología característica, su prevalencia alcanza el 0.3%, el hipotiroidismo subclínico es aquel en que únicamente existe alteración bioquímica y su prevalencia alcanza el 4.3% (27).

El hipotiroidismo primario es un trastorno propio de la glándula tiroides y el hipotiroidismo central se debe a una estimulación insuficiente de una glándula normal como consecuencia de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, o de un defecto en la propia molécula de la TSH (4).



Existe un tercer tipo poco frecuente que se caracteriza por la resistencia tisular periférica frente a la hormona tiroidea. (26)

2.2.2 Causas de hipotiroidismo

En adultos las principales causas son: déficit de yodo (I) en la dieta, en aquellos lugares en donde existe aporte adecuado de yodo en la dieta, como en Ecuador, la tiroiditis autoinmune crónica (Tiroiditis de Hashimoto) es la principal causa, a estas se suman: tiroiditis linfocitaria tras hipertiroidismo transitorio, ablación de la tiroides (quirúrgica, luego de terapia con I131, luego de radioterapia en neoplasias cervicales), inducida fármacos (amiodarona, fármacos antitiroideos, litio) (4,27).

2.2.3 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El déficit de hormona tiroidea se manifiesta con síntomas y signos en todos los aparatos y sistemas orgánicos, suelen ser más sutiles que en el hipertiroidismo.

- *Cardiovascular:* bradicardia, bajo gasto cardiaco, ruidos cardiacos hipofonéticos, derrame pericárdico, disminución del voltaje en el electrocardiograma.
- *Neurológicos:* pérdida de la memoria, tendencia al olvido, bradipsiquia, depresión, parestesias (a veces asociadas a compresión nerviosa expresada como Síndrome de túnel del carpo), hipoacusia, ataxia.
- *Digestivo:* constipación, aclorhidria (asociada a anemia perniciosa), ascitis. *Urinario:* disminución de la excreción de agua, flujo sanguíneo renal, filtrado glomerular sin elevación de creatinina sérica.
- *Respiratorio:* disminución de la respuesta ventilatoria frente a hipoxia e hipercapnia, derrames pleurales.
- *Musculoquelético:* artralgias, derrames articulares, calambres y rigidez muscular.
- *Hematológico:* anemia generalmente normocítica.
- *Piel y anejos:* seca, fría, dura, cetrina, puede ser escamosa, facies abotagada con rasgos toscos. Vello corporal disminuido, cejas adelgazadas en los extremos externos.
- *Reproductivo:* menorragia, ciclos anovulatorios, amenorrea primaria en las adolescentes, hiperprolactinemia manifestada por galactorrea y amenorrea, por ausencia del efecto inhibidor de la hormona tiroidea.



- *Metabólico*: hipotermia, intolerancia al frío, hiperlipidemia con aumento del colesterol y triglicéridos, aumento de peso (4,26–28).

Para el diagnóstico se debe medir la T4 libre (T4L) (fracción no unida a proteínas) que representa a la porción metabólicamente activa; un nivel de T4L disminuido se corresponde a: hipotiroidismo, primario si el nivel de TSH está elevado y central si el nivel de TSH está bajo. La estimación de la concentración de T3 libre o total tiene limitada utilidad en el hipotiroidismo debido a que usualmente los resultados son normales por la hiperestimulación de la TSH sobre el tejido remanente de la glándula tiroidea, cuando hay una baja de T3 generalmente indica enfermedad severa (26).

La concentración de TSH es muy sensible a los cambios en la concentración de T4 sérica y usualmente los cambios en los niveles de TSH suelen preceder a los cambios en la concentración de T4L. Según el NHANES III, una población libre de enfermedad, la cual excluye a enfermedad tiroidea, bocio y consumo de medicamentos para la tiroidea, ya conocidos, el valor sérico normal alto de TSH es de 4.5 mUI/L. Una "población de referencia", tomada de la población libre de enfermedad, compuesta por personas no embarazadas, sin evidencia de hipertiroidismo o hipotiroidismo en el laboratorio, sin evidencia detectable de anti Tg o anti TPO, y que no consuman estrógenos, andrógenos o litio el valor sérico normal-alto de TSH es de 4.12 mUI/L; esto fue apoyado posteriormente por el Hanford Thyroid Disease Study (27).

2.2.5 Hipotiroidismo subclínico

Se refiere a una situación en que un paciente asintomático tiene una T4L normal o ligeramente menor que la normalidad y un nivel de TSH ligeramente elevado, es más prevalente en mujeres y personas de edad avanzada. Su incidencia varía entre el 4 y el 10% dependiendo del sexo, edad y la población estudiada (27,29).

Se han realizado varios estudios sobre el efecto del tratamiento con hormona tiroidea en este grupo de pacientes obteniéndose resultados variables. En los estudios controlados más cuidadosos, luego de administrar tratamiento, uno o dos de los parámetros volvieron a la normalidad en 25 – 50 % de los pacientes, sin embargo, los niveles de T3 no se modifican. En algunos casos, no en todos, se ha visto una pequeña mejoría en los índices cardíacos y en



los niveles lipídicos, lo cual hace que al momento del abordaje terapéutico no exista una indicación clara (27).

La Asociación Europea de la Tiroides en el 2013 recomienda el inicio de levotiroxina en los siguientes casos:

- Enfermedad tiroidea nodular o bocio nodular difuso.
- Niveles séricos altos de anti TPO.
- Niveles séricos de TSH ≥ 10 mU/L o 15 mU/L si edad ≤ 70 años.
- Niveles séricos de TSH ≥ 10 mU/L si edad ≥ 70 años con síntomas evidentes de hipotiroidismo o alto riesgo cardiovascular.
- Disfunción ventricular diastólica izquierda y/o enfermedad cardiaca coronaria.
- Dislipidemia, en función de niveles de colesterol total y LDL colesterol
- Diabetes mellitus tipo 2 si hay evidencia de empeoramiento del control glucémico (27).

2.3 Hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es una enfermedad sistémica que resulta de la hiperglucemia crónica y ese estado de hiperglucemia crónica en los pacientes provoca daño, disfunción y fallo a nivel de múltiples órganos, uno de estos la glándula tiroides; algo que se suma a esta injuria es el constante esfuerzo por el organismo para corregir ese desbalance glucémico (30,31).

La DM2 podría influir en dos niveles: en el hipotálamo, controlando la liberación de TSH, a nivel periférico convirtiendo la T4 en T3 (12).

Además se ha visto que cuando existe hiperglucemia se reduce la concentración sérica de T4-5 deiodinasa, disminuye la concentración de T3 sérica y existen niveles bajos o normales o altos de T4 (12).

Otra probable explicación de la disfunción tiroidea, concretamente del hipotiroidismo, en éstos pacientes es que podría deberse a la adiposidad aumentada en la DM2 y que se ha visto que aumenta la secreción de TSH a nivel hipofisario (16).

Es importante el estudio de la asociación entre DM2 e hipotiroidismo ya que la disfunción tiroidea junto a un trastorno metabólico como la DM2, se suman al hecho que un paciente



diabético, per se, tiene riesgo cardiovascular mayor al de una persona no diabética, junto a esto, el tratamiento adecuado de la disfunción tiroidea beneficiaría al control glucémico, atenuaría el riesgo cardiovascular y mejoraría el estado de bienestar del paciente (14).

Wang en su revisión nos indica los efectos de la hormona tiroidea a nivel hepático y en tejidos periféricos:

Hígado:

- Aumenta gluconeogénesis
- Lipogénesis
- Disminuye síntesis de glucógeno
- Aumenta producción de glucosa

Tejidos periféricos:

- Aumenta transporte de glucosa
- Aumenta lipólisis
- Aumenta glucólisis
- Aumenta la función mitocondrial (9).

2.3.1 Edad en DM2 asociada a hipotiroidismo

Demitrost y cols. en su estudio “Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study” encontraron que la mayor prevalencia de hipotiroidismo se registró entre los 45 y 64 años(13). Por su parte Vásquez, en Loja encontró una mayor prevalencia de hipotiroidismo a partir de los 60 años (68.3%) ($p=0.200$), diferencia no significativa con otros grupos de edad (20).

2.3.2. Hipotiroidismo en pacientes con DM2 de acuerdo con el sexo

Mochas L., en su tesis: “Prevalencia de Hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la ciudad de Quito – Ecuador” encontró una prevalencia mayor de hipotiroidismo subclínico en varones (60%) y prevalencia de hipotiroidismo clínico mayor en mujeres*.

*: Mochas L. Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la Ciudad de Quito – Ecuador [Tesis previa obtención de título de especialista en Medicina Interna]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015. 20



En Loja, Vásquez M, en su estudio halla una prevalencia mayor en mujeres (62%), diferencia no significativa ($p=0.858$) (20).

2.3.3 Hipotiroidismo en DM2 de acuerdo con el índice de masa corporal

Díez y cols. estudiaron la asociación de DM2 e hipotiroidismo en pacientes, según su IMC, sin lograr demostrar diferencia significativa entre los sujetos ($p=0.436$); de igual manera Centeno en su estudio: “Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2” no encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.27$); sin embargo, Demitrost encontró un mayor riesgo de padecer trastorno tiroideo en pacientes con $IMC > 25$ ($p<0.016$). En Ecuador, Vásquez tampoco encontró diferencia significativa según el IMC, dividido en normal, sobrepeso y obesidad ($p=0.391$); Centeno en 2016, en su estudio: Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, no halló asociación entre el IMC y la disfunción tiroidea ($p=0.27$) (13,15,20,32).

2.3.4 Hipotiroidismo en DM2 de acuerdo con el control metabólico

En los pacientes diabéticos con hipotiroidismo disminuye la producción hepática de glucosa, los depósitos de glucosa, la absorción intestinal de glucosa, gluconeogénesis y la utilización periférica de glucosa por los tejidos lo cual predispone a la insulinoresistencia e hipoglucemia; se ha observado además disminución de los niveles de T3 en pacientes con hiperglucemia severa (9,14).

Centeno y colaboradores, en su estudio no encontró asociación estadísticamente significativa entre disfunción tiroidea y HbA1c ($p>0.99$), se tomó como valor corte de HbA1c 6.5% (32).

En la tesis: “Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la Ciudad de Quito – Ecuador”, de Mochas L, se encontró que el promedio del valor sérico HbA1c en los pacientes diabéticos con hipotiroidismo clínico ($HbA1c 9.42\% \pm 0.67$) fue mayor en relación con los valores de HbA1c de los pacientes diabéticos eutiroideos y diabéticos con hipotiroidismo subclínico (7.43 ± 1.67 y 7.22 ± 1.51 mg/dl, $p < 0.05$) *.

*: Mochas L. Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la Ciudad de Quito – Ecuador [Tesis previa obtención de título de especialista en Medicina Interna]. Quito. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015.



La coexistencia de DM puede afectar la eficacia de hormona tiroidea, en un estudio realizado en adultos mayores en tratamiento con LT4 se evidenció que: en aquellos que eran diabéticos había un reemplazo hormonal inadecuado con LT4 y se observaron valores alterados en la función tiroidea a pesar del tratamiento (TSH baja OR 3.35; 95% CI 1.46–7.65) (TSH elevada OR 2.66; 95% CI 1.14–6.21); por lo que se recomienda un control continuo de niveles de TSH en pacientes adultos mayores con DM2 (33), además se ha evidenciado que en pacientes con DM mal controlada puede haber estados de “T3 baja”(9).

2.3.5 Hipotiroidismo en DM2 y riesgo cardiovascular

El estudio Rotterdam encontró asociación entre hipotiroidismo subclínico e infarto de miocardio (odds ratio, 2.3 [CI, 1.3 to 4.0]) e hipotiroidismo subclínico y aterosclerosis aórtica (odds ratio 1.7 [CI, 1.1 to 2.6]) en pacientes diabéticos (34), lo cual demuestra que en los pacientes diabéticos al sumarse hipotiroidismo aumenta su riesgo cardiovascular.

En los pacientes con DM2 e hipotiroidismo se ha encontrado dislipidemia en función de elevación de colesterol total, triglicéridos, LDL, y disminución de HDL. También se ha descrito la asociación entre disminución de la concentración de hormona tiroidea y aumento de la TSH con el valor del Índice de Masa Corporal (IMC). Demitrost y Ranabir en su estudio “Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study” llevado a cabo en India evidenciaron que aquellos pacientes con IMC >25 tenían un riesgo mayor de padecer disfunción tiroidea ($p < 0.016$) (13).

India, Vickram y cols., en su estudio “Thyroid dysfunction in patients with type 2 Diabetes Mellitus at tertiary care centre”, encontraron que en estos pacientes aumentaron las concentraciones de glucosa basal, HbA1c, colesterol, triglicéridos, LDL, VLDL, urea y creatinina (todas con $p < 0.0001$), disminuyendo la concentración de HDL ($p = 0.0184$), en relación con las personas no diabéticas (12).

En Japón en 2014, Furukawa y colaboradores (Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus), hallaron una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 8.7%, en ese grupo existió mayor prevalencia de dislipidemia ($p = 0.008$) en relación al grupo eutiroideo (17).



Centeno estudió a pacientes con DM2 \geq 6 meses de diagnóstico, de 30 o más años, sin necesidad de uso de insulina y sin historia de cetoacidosis o cetonuria y no halló asociación significativa entre disfunción tiroidea e hipertrigliceridemia, ya que en diabéticos con disfunción tiroidea la prevalencia de hipertrigliceridemia fue del 44% y en pacientes sin disfunción tiroidea llegó a ser del 52% ($p=0.65$) (32).

En China, en el estudio “Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes” de Jia et. al, la prevalencia de enfermedad coronaria fue significativamente mayor en el grupo con hipotiroidismo subclínico que en el grupo eutiroides (22% vs 15%, $p=0.039$), también los pacientes con hipotiroidismo subclínico severo tuvieron mayor riesgo de enfermedad renal crónica [1.842 (1.120–3.029); $p = 0.016$] (18). El hipotiroidismo se asocia a hipertensión diastólica debido a que aumenta la resistencia vascular sistémica, la rigidez arterial (ésta última situación reversible con el tratamiento con tiroxina), además aumenta el grosor de la íntima media provocando disfunción endotelial (14); esto se manifestó en el estudio antes citado en el cual se observó una tensión arterial sistólica significativamente mayor (139.28 ± 19.79 y 134.06 ± 17.74 mmHg, respectivamente; $p = 0.003$), una mayor tasa de uso de fármacos hipolipemiantes (30.2% y 19.5%, respectivamente; $p = 0.006$)(18).

En la tesis “Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la Ciudad de Quito – Ecuador” de Mochas L., el grupo de diabéticos con hipotiroidismo clínico presentó niveles significativamente más altos de triglicéridos comparados con diabéticos eutiroides, y los diabéticos con hipotiroidismo subclínico ($p= 0.01$) *.

2.3.6 Tratamiento hipoglucemiante con Metformina y el riesgo de hipotiroidismo

Se ha visto que la terapia con Metformina disminuye las concentraciones de TSH en diabéticos tratados concomitantemente con tiroxina, Vigersky inició terapia sustitutiva de T4 en 3 pacientes con DM2 y 1 paciente con esteatohepatitis no alcohólica y observó que en los 4 pacientes hubo supresión de TSH a niveles subnormales (9,35).

*: Mochas L. Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la Ciudad de Quito – Ecuador [Tesis previa obtención de título de especialista en Medicina Interna]. Quito. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015.



En Johannesburgo, en 2014, Distillier y colaboradores, en su estudio Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy, hallaron que la prevalencia de hipotiroidismo en DM2 era menor en sujetos en tratamiento con Metformina ($p < 0.01$) (19).

Capelli y colaboradores (TSH-Lowering Effect of Metformin in Type 2 Diabetic Patients) estudiaron la interacción entre Metformina y la función tiroidea, se observó la disminución de los valores de TSH en pacientes tratados con Metformina, de los 3 grupos tratados con Metformina luego de 1 año de tratamiento en el grupo 1 disminuyó de 2.37/1.17 mIU/l (basal) a 1.41/1.21 (P 0.001), y el grupo 2 con unos valores basales entre 4.5 -0.37 mIU/l disminuyeron a 2.93/1.48 (P 0.001) (36).

Fontes y cols., en su estudio hallaron que los pacientes en terapia con Metformina tuvieron medias de TSH menores (2.8 vs 3.3, $p < 0.05$) (37). Dimic y cols., realizaron su estudio en 2016: “The effect of Metformin in TSH level in Euthyroid and Hypothyroid newly diagnosed Diabetes Mellitus type 2 patients” observaron que la MTF reduce los niveles de TSH en pacientes con DM2 luego de 6 meses de tratamiento ($p < 0.05$) (38).

Díez y cols., por su parte no hallaron diferencia significativa entre los pacientes que usaban y no usaban Metformina ($p = 0.623$) (15).

Otros estudios in vitro han apoyado el uso de Metformina en otras patologías tiroideas por ejemplo, en el estudio “Metformin Inhibits Growth of Thyroid Carcinoma Cells, Suppresses Self-Renewal of Derived Cancer Stem Cells, and Potentiates the Effect of Chemotherapeutic Agents” de Cheng y colaboradores, Metformina inhibió el crecimiento celular en Ca de tiroides, estimuló la apoptosis y potenció la acción de los agentes quimioterápicos (doxorrubicina y cisplatino) (39).

Con todo lo antes descrito las sociedades internacionales se han pronunciado al respecto de la evaluación de la función tiroidea en los pacientes diabéticos, la Asociación Americana de Tiroides recomienda controles frecuentes (en pacientes de 35 o más años recomienda un control cada 5 años, pero en aquellos con alto riesgo se debería hacer controles más frecuentes), por su parte la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomienda palpación de tiroides y niveles de TSH al momento del diagnóstico de DMT2, con reevaluaciones periódicas (9).

**Tabla 1.** Guías de práctica en diabetes para el tamizaje tiroideo en pacientes diabéticos.

Guidelines	Type 2 Diabetes	Comments
American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction	Patients with diabetes may require more frequent testing	Recommends TSH from 35 yrs., and every 5 yrs. thereafter in all adults; high risk persons may require more frequent tests Diabetes mentioned as high risk but does not distinguish between T1DM and T2DM.
American Association of Clinical Endocrinologists, Thyroid disease clinical Practice guidelines, 2002	Thyroid palpation and TSH at diagnosis and regular intervals, especially if goiter or other autoimmune disease presents	No specific recommendation for T2DM.
British Thyroid Association and Association of Clinical Biochemistry Guidelines, 2006.	TFT at baseline but routine annual TFT is not recommended.	TSH and antibodies are recommended in diabetic patients in pregnancy and postpartum

Yrs.: years, T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus, T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus, TFT: Thyroid Function Tests.

Adaptado de: Wang y cols. (9).

III. HIPÓTESIS

La prevalencia de hipotiroidismo en los pacientes diabéticos atendidos en consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca durante el 2017 – 2018 es mayor al 20% y está asociado a la edad ≤ 70 años, al sexo femenino, al tiempo de evolución de DM2 ≥ 10 años, al uso de MTF por un período \geq a un año consecutivo, al mal control glucémico, a presencia de dislipidemia, hipertensión arterial, al sobrepeso y obesidad.

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Determinar la prevalencia y factores asociados de hipotiroidismo en pacientes diabéticos tipo 2 de 40 años o más



4.2. Específicos

1. Determinar las características sociodemográficas de la población estudiada: edad, sexo, nivel de instrucción, estado civil, lugar de residencia.
2. Establecer la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos tipo 2.
3. Determinar el índice de masa corporal, tensión arterial, función tiroidea, nivel de lípidos, HbA1c, terapia antidiabética, años de evolución de diabetes mellitus tipo 2.
4. Determinar los factores asociados a hipotiroidismo en diabetes mellitus tipo 2: edad, sexo, IMC, tensión arterial, HbA1C, tratamiento y duración de terapia con MTF, dislipidemia (niveles de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos), años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

V. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1. Tipo y diseño general del estudio

Estudio transversal, realizado en pacientes diabéticos que asisten a consulta externa de endocrinología del Hospital Vicente Corral Moscoso para conocer la prevalencia y factores asociados a hipotiroidismo en diabetes mellitus Tipo 2 en el período mayo 2017- agosto 2018.

5.2. Universo de estudio selección y tamaño de muestra

El universo estuvo conformado por todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (según criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes y Asociación Americana de Diabetes) de 40 años o más, que acudieron a la consulta externa del servicio de endocrinología del Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca durante el período de estudio.

Basados en el estudio de Vázquez y cols., en Loja en 2013 se tomó como referencia la prevalencia de HDL \leq 40 mg/dl que es del 14.3%, nivel de confianza del 95% y margen de error de 5%; para el cálculo de la muestra con población desconocida:

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,143 \cdot 0,857}{0.05^2}$$



$$n = \frac{0.4707}{0.0025}$$

$$n = 188$$

Se adicionó un 6% de probables pérdidas lo que da un total de 200 participantes.

5.3.Unidad de análisis y observación

Se consideró como unidad de análisis y observación a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

5.4.Criterios de inclusión

Se incluyeron a las personas adultas de 40 o más años con diagnóstico de DMT2 según criterios de ADA y ALAD que acudieron al servicio de consulta externa de endocrinología del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo de estudio, que hubieron aceptado formar parte del grupo de estudio y firmado el consentimiento informado.

5.5.Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo, embarazadas o que hayan rechazado formar parte del estudio.

5.6.Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

Una vez aprobado el protocolo por el Centro de Posgrado de la Universidad de Cuenca, se solicitó la autorización necesaria para realizar el estudio al director del Centro de Investigación y Docencia del Hospital Vicente Corral Moscoso, así como al médico jefe del servicio de Consulta Externa.

Con los permisos pertinentes se revisó diariamente los censos de consulta externa de endocrinología de donde se registraron los casos de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus Tipo 2, se usó en principio método de muestreo aleatorio, sin embargo por falta de pacientes se cambió a método de muestreo no aleatorio a conveniencia, de los pacientes que llegaron a la consulta de endocrinología y cumplieron con los criterios de inclusión; se les informó sobre los objetivos del estudio y se les invitó a participar de manera voluntaria en el estudio, como constancia se firmó consentimiento informado.



Mediante aplicación de un formulario estructurado, previa realización de prueba piloto por el investigador, se procedió a recolectar la información (sobre características sociodemográficas y los factores de riesgo) a través de preguntas y revisión de resultados en el sistema de visualización de resultados de laboratorio, además a los pacientes que no contaron con los exámenes complementarios requeridos (HbA1c, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, glucosa basal, T3, T4, TSH) se les realizó pedidos para que se realicen en la institución, todo esto como parte del seguimiento anual y semestral del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

Con objeto de asegurar reproducibilidad para futuros trabajos en la tabla 2 se exponen: equipo, técnica y reactivos usados para las pruebas de laboratorio.

Tabla 2. Características de las pruebas de laboratorio empleadas para el estudio.

La determinación de HbA1c se realizó con el equipo Roche/Hitachi cobas c 311/501 y se basa en el inmunoensayo turbidimétrico de inhibición (TINIA) para sangre total hemolizada, la prueba tiene 2 protocolos: en primera instancia se calcula la HbA1c en mmol/mol y posteriormente se calcula el porcentaje según el DCCT/NGSP, reactivos: 1 (Reactivo de anticuerpo, Tampón MES), 2 (Reactivo de polihapteno, Tampón MES).
La determinación de colesterol se realizó con el equipo Roche/Hitachi cobas c 311/501 y se usó el método enzimático colorimétrico, reactivo: Tampón PIPES.
La determinación de HDL se realizó con el equipo Roche/Hitachi cobas c 311/501 y se usó el test colorimétrico enzimático homogéneo, reactivos: 1 (Ácido 2- hidroxil- N- tris(hidroximetil)metil- 3- aminopropanosulfónico), 2 (Bis(2- hidroxietil)iminotris(hidroximetil)metano).
La determinación de triglicéridos se realizó con el equipo Roche/Hitachi cobas c 311/501 y se usó el método enzimático colorimétrico, reactivo: Tampón PIPES.
La determinación de TSH se realizó con el analizador cobas e 411/601/602 y se usó inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA, se utilizó técnica sándwich (duración total 18 minutos), reactivos: pack etiquetado como TSH (Micropartículas recubiertas de estreptavidina, Anticuerpo anti-TSH~biotina, Anticuerpo anti-TSH~Ru(bpy)).
La determinación de T4L se realizó con el analizador cobas e 411/601/602 y se usó técnica inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA, se utilizó principio de competición



(duración 18 minutos), reactivos: pack etiquetado como FT4 III (Micropartículas recubiertas de estreptavidina, Anticuerpo anti- T4~Ru(bpy), T4~biotina).

Realizada por el autor.

Fuente: Laboratorio clínico del Hospital Vicente Corral Moscoso.

El formulario fue validado por el método de comprensión de contenido y se aplicó a 200 pacientes, de los cuales 193 fueron elegibles para el trabajo de investigación, ya que las 7 excluidas no cumplieron criterio de edad para ser parte del estudio.

Para el caracterizar la función tiroidea se usaron los siguientes valores: paciente eutiroides: TSH entre 0.27 - 4.2, T4L entre 0.93 y 1.7, hipotiroidismo subclínico: TSH entre 4.3 y 9.9 y T4L entre 0.93 y 1.7 e hipotiroidismo clínico: TSH \geq 10 y T4L $<$ 0.93, según los valores de referencia del laboratorio clínico del Hospital Vicente Corral Moscoso.

Tabla 3. Clasificación de hipotiroidismo según niveles de hormonas tiroideas.

	TSH(μ UI/ml)	T4L (ng/dL)
EUTIROIDISMO	0.27 – 4.2	0.93 – 1.7
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	4.3 – 9.9	0.93 – 1.7
HIPOTIROIDISMO CLÍNICO	\geq 10	$<$ 0.93

Fuente: Valores de referencia de hormonas tiroideas del laboratorio clínico del Hospital Vicente Corral Moscoso

5.7.Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

La investigación se hizo en base a la declaración de Helsinki; para la realización de este estudio fue necesaria la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, por lo que se realizó la solicitud correspondiente, así como al Comité de Bioética y de Docencia e Investigación del Hospital Vicente Corral Moscoso.



Este estudio se sustentó en principios éticos, normas y procedimientos vigentes en base a la declaración de Helsinki que proporcionan la seguridad y confidencialidad de la información, por tanto, a todo sujeto candidato a ser incluido se le explicó los objetivos del estudio, además se les solicitó su consentimiento informado por escrito, respetando el derecho de los pacientes que no deseen participar del estudio; se brindó a todos los pacientes, participen o no, la misma atención médica. Con la finalidad de proteger la identidad de los pacientes, se codificó el formulario de cada participante, con el número de su cédula de identidad e historia clínica; en todo momento se respetó la confidencialidad de la información.

5.8. Plan de tabulación y el análisis de los datos

Los datos se registraron en un formulario elaborado en base a las variables del estudio, luego se tabularon de los resultados en los programas Excel y posteriormente sometidos al análisis con el software estadístico SPSS versión 15.

Las características demográficas y socio – económicas se analizaron mediante frecuencias y porcentajes.

La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con DM2 se determinó a través de una división del número de pacientes diabéticos tipo 2 con hipotiroidismo sobre los pacientes diabéticos tipo 2 multiplicado por 100 durante un período de 16 meses entre los años 2017 - 2018.

Para la prueba de hipótesis se utilizó RP, el intervalo de confianza (IC) con el 95% de confianza, se aceptó una $p < 0.05$. Los resultados se interpretaron de la siguiente manera:

- Mayor a la unidad se interpreta como un riesgo
- Menor a la unidad se interpreta como factor protector
- Igual a la unidad no hay riesgo.

5.9. Relación entre variables

Variable dependiente: hipotiroidismo.

Variabes independientes: tiempo de diagnóstico de la diabetes, Metformina, dislipidemia, estado nutricional, control glucémico, tensión arterial, edad, sexo.

Variabes de control: nivel de instrucción, estado civil, lugar de residencia.



VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS

6.1. Características sociodemográficas de la población de estudio.

TABLA 1.
Características sociodemográficas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 2018.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	
Grupo etario (años)	40 a 49	32	16.6
	50 a 59	42	21.8
	60 a 69	63	32.6
	70 a 79	39	20.2
	80 o más	17	8.8
Sexo	Masculino	48	24.9
	Femenino	145	75.1
Instrucción	Ninguno	41	21.2
	Primaria	116	60.1
	Secundaria	24	12.4
	Superior	12	6.2
Estado civil	Soltero	14	7.3
	Casado	119	61.7
	Viudo	32	16.6
	Divorciado	16	8.3
	Unión libre	12	6.2
Residencia	Urbano	128	66.3
	Rural	65	33.7
Total	193	100.0	

Fuente: directa

Elaborada por el autor

Edad: el promedio de edad fue del 62.99 años, la mediana: 64 años, la moda: 65 años, desviación estándar: 12.32 años, el rango: 53 años, valor mínimo: 40 años, valor máximo: 93



años. El grupo etario con mayor población se encontró entre la quinta y sexta décadas de la vida comprendiendo el 54.4%.

Sexo: el sexo femenino fue el de mayor frecuencia con 75.1%.

Instrucción: de la población estudiada, el mayor porcentaje (60.1%) de la muestra tuvo instrucción primaria.

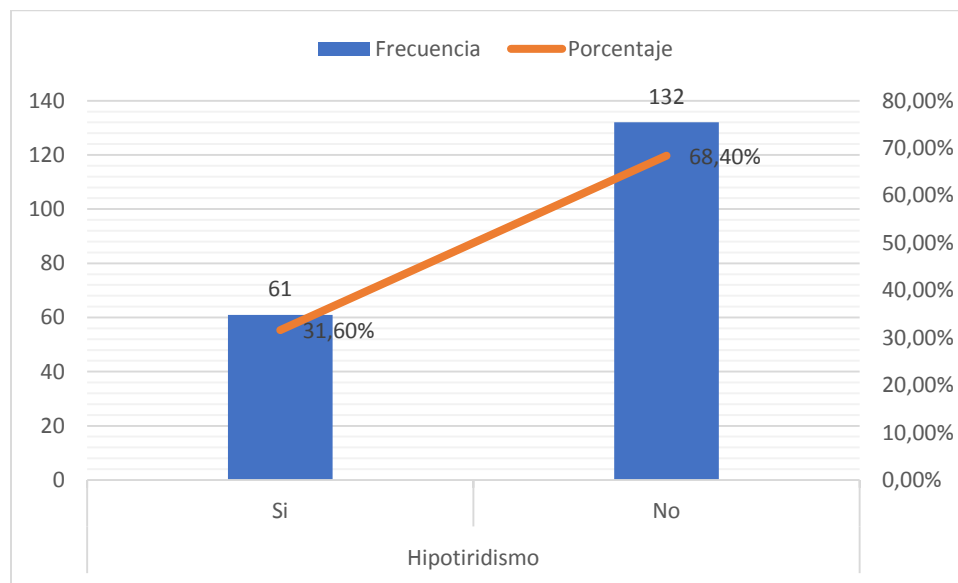
Estado Civil: el estado civil más frecuente dentro de los participantes fue: casado con 61.7%.

Residencia: la mayor parte de la población de estudio se concentró en el área urbana (66.3%).

6.2. Prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos tipo 2.

GRÁFICO 1.

Prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 2018.



Se encontró una prevalencia de 31,6% de hipotiroidismo (que corresponde a 61 sujetos) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que asistieron a la consulta externa de endocrinología del Hospital Vicente Corral Moscoso.



6.3. Factores asociados e hipotiroidismo.

TABLA 2.

Factores asociados e hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 2018.

			Eutiroideo	Hipotiroideo	Total	RP	IC 95%	P
Edad agrupada	≥ a 70 años	N	31	25	56	2.26	1.18 – 4.33	0.012
		%	55.4%	44.6%	100.0%			
	< a 70 años	N	101	36	137			
		%	73.7%	26.3%	100.0%			
Sexo	Femenino	N	100	45	145	0.90	0.44 – 1.80	0.766
		%	69.0%	31.0%	100.0%			
	Masculino	N	32	16	48			
		%	66.7%	33.3%	100.0%			
Sobrepeso	≥ a 25	N	108	47	155	0.74	0.35 – 1.56	0.439
		%	69.7%	30.3%	100.0%			
	< a 25	N	24	14	38			
		%	63.2%	36.8%	100.0%			
Hipertensión arterial	Con HTA	N	71	33	104	1.01	0.55 – 1.86	0.968
		%	68.3%	31.7%	100.0%			
	Sin HTA	N	61	28	89			
		%	68.5%	31.5%	100.0%			
Control glucémico	Mal control	N	75	37	112	1.17	0.63 – 2.17	0.615
		%	67.0%	33.0%	100.0%			
	Buen control	N	57	24	81			
		%	70.4%	29.6%	100.0%			
Uso de Metformina	Sin MTF	N	27	14	41	1.15	0.55 – 2.40	0.693
		%	65.9%	34.1%	100.0%			
	Con MTF	N	105	47	152			
		%	69.1%	30.9%	100.0%			
Dislipidemia	Con dislipidemia	N	120	55	175	0.91	0.32-2.56	0.869
		%	68.6%	31.4%	100.0%			
	Sin dislipidemia	N	12	6	18			
		%	66.7%	33.3%	100.0%			
Años de diagnóstico de DM2	≥ de 10 años	N	66	42	108	3.23	1.58-6.65	0.000
		%	61.1%	38.9%	100.0%			
	< de 10 años	N	66	19	85			
		%	77.6%	22.4%	100.0%			
Total		N	132	61	193			
		%	68.4%	31.6%	100.0%			

Fuente: directa

Elaborada por el autor



Edad e hipotiroidismo: al dicotomizar la edad a partir de los 70 años la diferencia es significativa, existiendo un riesgo 1.26 veces mayor de hipotiroidismo en los pacientes con 70 o más años (RP: 2.26, IC 95%= 1.18 – 4.33, p=0.012).

Sexo e hipotiroidismo: el hipotiroidismo tuvo una prevalencia ligeramente mayor en el sexo masculino (33.3%) que en el femenino (31%), sin llegar a una diferencia estadísticamente significativa (RP= 0.90, IC 95%= 0.44 – 1.80, p= 0.766).

IMC e hipotiroidismo: El hipotiroidismo tuvo una menor prevalencia en los pacientes con sobrepeso y obesidad (30.3%), la diferencia de los grupos no es significativa (RP= 0.74, IC 95%= 0.35 – 1.56, p= 0.439).

Hipertensión arterial e hipotiroidismo: el hipotiroidismo tuvo una frecuencia similar en los pacientes con HTA (31.7%) y sin HTA (31.5%), no encontrándose diferencia significativa (RP= 1.01, IC 95%= 0.55 – 1.86, p= 0.968).

Control glucémico e hipotiroidismo: el hipotiroidismo es más frecuente en pacientes con mal control glucémico (33%), sin llegar a ser, esta diferencia, significativa (RP= 1.17, IC 95%= 0.63 – 2.17, p= 0.615).

Metformina e hipotiroidismo: el hipotiroidismo es más prevalente en los pacientes que no usan Metformina (34.1%), sin que la diferencia sea significativa con el grupo que si usa Metformina (RP= 1.15, IC 95%= 0.55 – 2.40, p= 0.639).

Dislipidemia e hipotiroidismo: el hipotiroidismo fue más frecuente en los pacientes sin dislipidemia (33.3%), sin que esta diferencia sea significativa (RP= 0.91, IC 95%= 0.32 – 2.56, p=0.869).

Años de diagnóstico e hipotiroidismo: se observó que los pacientes diabéticos con 10 años o más de DM2 presentaron más hipotiroidismo (38.9%), el riesgo de los pacientes con evolución de DM2 \geq a 10 años es 2.23 veces más que aquellos con menor tiempo de evolución, siendo esta diferencia significativa (RP: 3.23, IC 95%= 1.58 – 6.56, p=0.000).

**TABLA 3.**

Años en terapia con Metformina e hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca. 2018.

		Eutiroideo	Hipotiroidico	Total	RP	IC 95%	P
Años con Metformina	≤ a 1 año	N	18	4	22	0.44	0.14 – 1.41
		%	81.8%	18.2%	100.0%		
	> a 1 año	N	87	43	130		
		%	66.9%	33.1%	100.0%		
Total		N	105	47	152		
		%	69.1%	30.9%	100.0%		

Fuente: directa

Elaborada por el autor

Años de tratamiento con Metformina e hipotiroidismo: el hipotiroidismo se presenta menos en los pacientes que usan Metformina por período menor a un año (18.2%), sin que la diferencia sea significativa, (RP= 0.44, IC 95%= 0.14 – 1.41, p= 0.1621).



VII. DISCUSIÓN

De los trastornos endócrinos, la DM2 y el hipotiroidismo son los más prevalentes y su asociación, en la ciudad de Cuenca, aún no se había investigado; en este estudio se encontró un 31.6% de hipotiroidismo en pacientes con DM2 (hipotiroidismo subclínico 28% y clínico 3.6%), fisiopatológicamente existen hipótesis que indican que ésta asociación estaría explicada por un aumento en la secreción hipofisaria de TSH por exceso de adiposidad propio de la DM2 y/o por disminución de la conversión periférica de T4 en T3 secundaria a la reducción, en presencia de hiperglucemia, de niveles de la enzima deiodinasa (cual cataliza la conversión de T4 en T3) lo que resulta en niveles de T3 séricos subnormales, que desencadenan mecanismo de retroalimentación negativo hacia la glándula hipófisis estimulando la secreción central de TSH.

La prevalencia descrita es mayor a la hallada en otros países que cuentan con prevalencias entre los 5.7 y 27.7% (9,11,12,13,14,15,17,18,19,40), los valores obtenidos son similares a los hallados en otras ciudades de nuestro país: en Loja, Vásquez y cols. encontró una prevalencia de 27.9% (19) y en Quito, Mochas L. halló prevalencia del 31.7%*.

Probablemente la diferencia que existe entre nuestros resultados y los internacionales se deba a los diferentes rangos que se toman como límite superior normal para TSH (unos usan 3, 4 o 5.5), además el tipo de pacientes enrolados, su etnia y características socio, económico-culturales son distintas, en cuanto a la circunstancia del paciente y el centro donde se obtuvieron los datos existen estudios que cuentan con pacientes de consulta externa, otros con pacientes hospitalizados y pacientes de centro ambulatorios. Nosotros tomamos como referencia el valor 4.2 mU/mL, del laboratorio del H.V.C.M. y de los autores Centeno y cols. para su estudio: "Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2" (27,32).

Al dicotomizar la edad a partir de los 70 años la diferencia es significativa (RP: 2.26, IC 95%= 1.18 – 4.33, $p=0.012$), en el estudio de Fontes y cols. realizado en 2016 se estudia la prevalencia de hipotiroidismo en mayores de 60 años, utilizando valores de TSH ajustados para edad, hallando una prevalencia de sólo el 6.4% (37). El estudio de Vásquez y cols. encontró una prevalencia, similar a la nuestra, es decir mayor en individuos de más de 60 años (68.3%), no hallando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.200$) (20). Esta asociación probablemente se deba a que, a mayor edad, los pacientes tienen mayor tiempo



de evolución de DM2, por ende, más tiempo de hiperglucemia y mayor daño del tejido tiroideo.

El hipotiroidismo en pacientes diabéticos según sexo fue más prevalente en varones (33.3%), sin llegar a ser una diferencia significativa (RP= 0.90, IC 95%= 0.44 – 1.80, p= 0.766), similar a lo que Mochas L. reporta en su estudio (60% de hipotiroidismo subclínico en varones)*; los resultados de este estudio difieren de lo encontrado, por Díez et al (33% en mujeres y 15% en varones), diferencia significativa (p<0.01) (15); en Loja, Vásquez halló prevalencia mayor en mujeres (62%), diferencia no significativa (p=0.858) (20). Algo que cabe recalcar es que el sexo femenino fue más prevalente, no se tomaron igual número de pacientes de sexo masculino y femenino, quizás en ello radique la diferencia de nuestros datos con los de otros autores.

El hipotiroidismo en DM2 es menos prevalente en los pacientes con IMC ≥ 25 kg/m² (30.3%), diferencia no significativa (p= 0.439). Díez y cols. tampoco pudieron demostrar una diferencia significativa entre los sujetos con IMC < 25 y aquellos con IMC ≥ 25 (p=0.436), de igual manera Centeno en su estudio: Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 no halló diferencia estadísticamente significativa (p=0.27); sin embargo, Demitrost encontró un mayor riesgo de padecer trastorno tiroideo en pacientes con IMC > 25 (p<0.016) (13,15,32). En Ecuador, Vásquez tampoco encontró diferencia significativa según el IMC (20).

El hipotiroidismo fue igual de frecuente en los pacientes con y sin HTA (31.7% vs 31.5%), no existe diferencia significativa (p= 0.968), sin embargo, Vásquez encontró asociación estadísticamente significativa al relacionar TA (130/85mmHg) e hipotiroidismo (TAS p=0.002 y TAD p=0.045) (20).

El hipotiroidismo es más frecuente en pacientes con mal control glucémico (33%) (RP= 1.17, IC 95%= 0.63 – 2.17, p= 0.615), sin encontrarse asociación significativa estadísticamente, lo cual apoya a la teoría de que a niveles de HbA1c más altos, mayores niveles de glucemia en el tiempo y a mayor hiperglucemia sostenida mayor disfunción del tejido tiroideo, por ende, menores niveles de T3.

Centeno y colaboradores, al igual que en nuestro estudio, no encontraron asociación estadísticamente significativa entre disfunción tiroidea y HbA1c (p>0.99), lo mismo sucedió en el estudio de Díez y colaboradores (p=0.279) (15,32).

*: Mochas L. Prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico y su efecto sobre el perfil lipídico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pertenecientes al club de diabetes del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas en la Ciudad de Quito, Ecuador [Tesis previa obtención de título de especialista en Medicina Interna]. Quito. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015.



El hipotiroidismo es más prevalente en los pacientes que no usan MTF (34.1%), sin que la diferencia sea significativa (RP= 1.15, IC 95%= 0.55 – 2.40, p= 0.639), similar a lo hallado por Díez y cols. (p=0.623) (15). Esto corrobora lo hallado por autores de otros países, sobre el efecto protector de terapia con MTF, aun cuando no se haya descrito asociación estadísticamente significativa.

Al analizar los pacientes en terapia con Metformina no se halló diferencia estadísticamente significativa tomando como corte 1 año de terapia ((RP= 0.44, IC 95%= 0.14 – 1.41, p=0.162). Existen estudios que describen que MTF ofrece protección, estadísticamente significativa, para el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes diabéticos, por mecanismo aún no conocido, incluso reduciendo los niveles de TSH luego de 1 año o 6 meses de tratamiento con MTF, una hipótesis que planteamos es que en tratamiento con MTF se reduce la glucemia y al haber menor nivel de glucosa en sangre no disminuye la concentración sérica de hormona T3; así tenemos a Distillier y colaboradores, en su estudio hallaron que la prevalencia de hipotiroidismo en DM2 era menor en sujetos tratados con Metformina (p<0.01) (19). Capelli y colaboradores observaron disminución de los valores de TSH en pacientes tratados con Metformina (p=0.001 para el grupo 1), y (P 0.001, para el grupo 2) (36). Fontes y cols., hallaron que los pacientes en terapia con Metformina tuvieron medias de TSH menores (2.8 vs 3.3, p<0.05) (37). Dimic y cols., observaron que MTF reduce los niveles de TSH en pacientes con DM2 luego de 6 meses de tratamiento (p<0.05) (38).

El hipotiroidismo se presentó con mayor frecuencia en los pacientes sin dislipidemia (33.3%), sin que esta diferencia sea significativa (RP= 0.91, IC 95%= 0.32 – 2.56, p=0.869). Furukawa y colaboradores hallaron mayor prevalencia de dislipidemia (p= 0.008) en pacientes con DM2 e hipotiroidismo (17), sin embargo, no se realizó análisis multivariado para garantizar los resultados del actual estudio.

VIII. CONCLUSIONES

- La edad fluctuó entre 40 y 93 años, con una mediana de 64. El 75.1% fueron mujeres; el 61.7%, casados; el 60.1% tenían instrucción primaria y el 66.3% residían en el área urbana.
- La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes diabéticos fue de 31.6%.



- Las variables que tuvieron una diferencia estadísticamente significativa fueron: la edad, encontrándose una prevalencia mayor de hipotiroidismo a partir de los 70 años.
- El tiempo de evolución de DM2 también tuvo relación positiva con la presencia de hipotiroidismo ya que los pacientes con DM2 de 10 o más años de evolución tuvieron mayor asociación de hipotiroidismo que aquellos con menos años de evolución.

IX. RECOMENDACIONES

Una vez caracterizada la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, es necesario el control continuo, con pruebas tiroideas, sobre todo en pacientes de edad avanzada (≥ 70 años), con el fin de diagnosticar y tratar oportunamente a quienes así lo requieran.

Hacen falta más estudios para caracterizar, a largo plazo, la acción que ejerce la MTF y el efecto que otros fármacos, del arsenal terapéutico para el control de la DM2, podrían tener en este grupo de pacientes; asimismo, la prevalencia de complicaciones macro o microvasculares que puedan suceder a esta asociación.

Dificultades del estudio:

Algunas dificultades que se encontraron durante el estudio fueron: que al tratarse de un estudio transversal no se pudo determinar si el hipotiroidismo o los factores asociados estuvieron presentes antes o después del diagnóstico de DM2, tampoco se excluyó distractores que pudieron haber provocado sesgo en las variables y resultados; otra dificultad fue la disminución de la afluencia de pacientes al servicio de consulta externa de endocrinología por la derivación al primer nivel de atención, tampoco se puede asegurar que los cambios en el variables objetivas medidas por laboratorio (perfil lipídico, HbA1c) de los pacientes enrolados en el estudio hayan sido resultado de la disfunción tiroidea únicamente; la evidencia internacional utiliza diferentes rangos para caracterizar hipotiroidismo.

**X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [Internet] [Consultado 2 de febrero 2016]. 2015. Disponible en: www.diabetesatlas.org
2. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Diabetes. [Internet] [Consultado 2 de mayo de 2016]. 2016;4 p. Disponible en: www.who.int/diabetes/global-report/es/
3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Estadísticas Hospitalarias. Ecuador: I.N.E.C. 2013. [Internet] [Consultado 6 de enero de 2016]. disponible en: www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Publicaciones-Cam_Egre_Host/Anuario_Camas_Egresos_Hospitalarios_2013.pdf
4. Norman Lavin. Manual de Endocrinología y Metabolismo. Cuarta Edición. Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 822 p.
5. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55-68.
6. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *Jama*. 1996;276(4):285-292.
7. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386-1388.
8. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Ridgway C. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*. 28 de febrero de 2000;160:526-34.
9. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J Diabetes Res*. 2013;2013:119.
10. Coller FA, Huggins CB. Effect of hyperthyroidism upon diabetes mellitus: striking improvement in diabetes mellitus from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1927;86(6):877.
11. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med*. 1995;12(7):622-627.



12. Vikhe V, Kanitkar S, Tamakuwala K, Gaikwad A, Kalyan M, Agarwal R. Thyroid dysfunction in patients with type 2 Diabetes Mellitus at tertiary care centre. *Natl J Med Res.* diciembre de 2013;3(4):377-80.
13. Demitrost L, Ranabir S, others. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(8):334.
14. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies: Thyroid dysfunction and diabetes. *Int J Clin Pract.* 16 de junio de 2010;64(8):1130-9.
15. Díez JJ, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Amp Diabetes.* abril de 2011;119(04):201-7.
16. Fleiner HF, Bjøro T, Midthjell K, Grill V, Åsvold BO. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Autoimmune and Type 2 Diabetes: The Population-Based HUNT Study in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2016;101(2):669-77.
17. 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.* 2014;61(10):1011–1018.
18. Jia F, Tian J, Deng F, Yang G, Long M, Cheng W, et al. Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* agosto de 2015;32(8):1097-103.
19. Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabet Med.* febrero de 2014;31(2):172-5.
20. Vásquez MV, Bermúdez V, Rojas J. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja-Ecuador/Epidemiologic behavior of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus from the city of Loja-Ecuador. *Rev Latinoam Hipertens.* 2013;8(4):95.
21. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. World Health Organization. [Internet]



- [Consultado 2 de febrero 2016]. 1999. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf;jsessionid=BCDE81372E2387F7A0B57C7674AB1F6B?sequence=1
22. Guías ALAD. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Guías ALAD. [Internet] [Consultado 3 de febrero 2016]. :77 p. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/OPS-Guias-ALAD-diagnostico-control-tratamiento-2009.pdf>
 23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. 39 (1), 119 p. [Internet]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_Combined_FINAL.pdf
 24. Aschner P, Ruiz A, Balkau B, Massien C, Haffner SM, on behalf of the Latin America and the Caribbean International Day for Evaluation of Abdominal Adiposity (IDEA) National Coordinators and Investigators. Association of Abdominal Adiposity With Diabetes and Cardiovascular Disease in Latin America. *J Clin Hypertens*. diciembre de 2009;11(12):769-74.
 25. Coronado M, Gómez J, Espinoza D, Arce A. Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte. *Gac Médica Mex*. 2009;145:269-72.
 26. Larsen P, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky. Williams Tratado de Endocrinología. Décimo tercera Edición. Vol. I. 2017.
 27. Garber J, Cobin R, Hossein G, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Pract*. 2012;18(6):968-1028.
 28. Meléndez GAG, Betanzos RR, Pedraza VS, Segovia A. Hipotiroidismo. *Med Interna México*. 2010;26(5):462.
 29. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28.



30. 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):e0135233.
31. Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Youssef AM, AlNaqeb D, Al-Rubeaan K. Risk Factors for Thyroid Dysfunction among Type 2 Diabetic Patients in a Highly Diabetes Mellitus Prevalent Society. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1-6.
32. Centeno M, Gómez L, Fregenal M, Arias F, Córdoba M, D'Urso M, Luciardi H. Prevalencia de Disfunción Tiroidea en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. *Medicina (Buenos Aires)*. 2016; 76: 355-358. ISSN1669-9106.
33. 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*. abril de 2009;94(4):1342-5.
34. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000;132(4):270–278.
35. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin Suppression by Metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. enero de 2006;91(1):225-7.
36. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U, et al. TSH-Lowering Effect of Metformin in Type 2 Diabetic Patients: Differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care*. 1 de septiembre de 2009;32(9):1589-90.
37. Fontes R, dos Santos Texeira P, Vaisman M. Screening of Undiagnosed Hypothyroidism in Elderly Persons with Diabetes according to Age-Specific Reference Intervals for Serum Thyroid Stimulating Hormone and the Impact of Antidiabetic Drugs. *Journal of Diabetes Research*. Volume 2016, Article ID 1417408, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1417408>.
38. Dimic D, Velojic Golubovic M, Radenkovic S, Radojkovic D, Pesic M. The effect of metformin on TSH levels in euthyroid and hypothyroid newly diagnosed



- diabetes mellitus type 2 patients. Bratisl Med J. 2016; 117(8) 433-435. DOI: 10.4149/BLL_2016_084.
39. Chen G, Xu S, Renko K, Derwahl M. Metformin Inhibits Growth of Thyroid Carcinoma Cells, Suppresses Self-Renewal of Derived Cancer Stem Cells, and Potentiates the Effect of Chemotherapeutic Agents. J Clin Endocrinol Metab. abril de 2012;97(4):E510-20.
 40. Subekti I, Pramono L, Dewiasty E, Harbuwono D. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Acta Med Indones - Indones J Intern Med. Vol 49. B;Number 4. October 2017. 314-323.



XI. ANEXOS

a. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Número de años cumplidos del sujeto hasta el momento de aplicar el cuestionario.	Temporal	Número de años registrado en encuesta	40 – 49 50 – 59 60 – 69 70 – 79 ≥ 80	Numérica
Sexo	Caracterización fenotípica de un sujeto.	Biológica	Tipo de sexo registrado en la encuesta	Masculino Femenino	Nominal
Nivel de instrucción	Escolaridad alcanzada por el individuo hasta el momento de aplicar el cuestionario.	Educativa	Grado de escolaridad registrada en la encuesta	Ninguno Primaria Secundaria Superior	Nominal
Estado civil	Situación personal en que se encuentra o no una persona física en relación con otra, con quien se crean lazos jurídicamente reconocidos sin que sea su pariente, constituyendo con ella una institución familiar, y adquiriendo deberes y derechos al respecto.	Legal	Estado civil registrado en la encuesta	Soltero Casado Viudo Divorciado Unión libre	Nominal
Lugar de residencia	Lugar físico donde un sujeto ha habitado en los últimos 2 años.	Geográfica	Lugar de residencia registrado en la encuesta	Urbano Rural	Nominal
Hipotiroidismo	Individuo con nivel de TSH > 4.2 o 10 mg/dl y niveles de T4 libre entre 0.93 y 1.7 o menor de 0.93	Clínica	Niveles de TSH (μUI/ml) y T4L (ng/dL) séricas cuantificadas por laboratorio	NO (TSH entre 0.27 - 4.2, T4L entre 0.93 y 1.7) SI (H. SUBCLÍNICO: TSH entre 4.3 y 9.9 y T4L entre 0.93 y 1.7 / H. CLÍNICO: TSH mayor a 10 y T4L menor a 0.93.)	Nominal
Estado Nutricional	Kg de peso por metro cuadrado de superficie corporal	Clínica	IMC obtenido del historial clínico	Desnutrición: < 18.4 Normal: 18.5 - 24.9. Sobrepeso: 25.0 - 29.9. Obesidad Grado I: 30.0 - 34.9. Obesidad Grado II: 35.0 - 39.9. Obesidad Mórbida: ≥ 40	Nominal
Tensión Arterial	Medición en mmHg de la presión arterial	Clínica	Tensión arterial medida en mmHg registrada en historial clínico	Normal: <120/<80 Prehipertensión: 120 - 139/80-89 Hipertensión Grado I: 140-159/90-99 Hipertensión Grado II: ≥160/≥100	Numérica



Control Glucémico	Buen o mal control glucémico en el individuo representado por los valores de HbA1c en porcentaje.	Clínica	% de HbA1c cuantificado por laboratorio	SI (<65 años menor de 7%, > 65 años menor de 8%) NO (<65 años igual o mayor de 7%, > 65 años igual o mayor de 8%)	Nominal
Metformina	Paciente que use Metformina como tratamiento antidiabético	Clínica	Uso o no de Metformina según historial clínico	Con Metformina Sin Metformina	Nominal
Dislipidemia	Presencia de una o más de componentes de dislipidemia	Clínica	Colesterol, HDL, LDL, triglicéridos en mg/dl, cuantificados por laboratorio	Con dislipidemia (alteración de uno o más componentes del perfil lipídico). Sin dislipidemia (perfil lipídico normal).	Nominal
Años de diagnóstico de diabetes mellitus Tipo 2	Número de años de diagnóstico de diabetes mellitus 2	Clínica	Número de años de diagnóstico de DM2 registrados en encuesta	< 5 años 5 – 9 años 10 – 19 años ≥ 20 años	Numérica
Tiempo de consumo de Metformina	Número de años de consumo de Metformina	Clínica	Años de consumo de Metformina registrados en el historial clínico	≤ 1 año > 1 año	Numérica

**b. Formulario**

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO DE POSGRADO
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

FORMULARIO PARA INVESTIGACIÓN PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA, 2017.

Este formulario tiene como objetivo conocer la prevalencia de hipotiroidismo y los factores asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de nuestra comunidad. Esta información será útil para crear conciencia sobre la gran asociación entre estas dos enfermedades y para estimular a la detección temprana del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con el fin de mejorar su control metabólico y prevenir complicaciones.

1. DATOS GENERALES

CÓDIGO:

1.1. Número de formulario: 1.2. Número de Cédula: 1.3. Número de Historia Clínica: **2. DATOS ESPECÍFICOS**2.1. Edad en años cumplidos: 2.2. Sexo: 1. Masculino 2. Femenino 2.3. Nivel de instrucción: 1. Ninguno 2. Primaria 3. Secundaria 4. Superior 2.4. Estado Civil: 1. Soltero 2. Casado 3. Viudo 4. Divorciado 5. Unión Libre 2.5. Lugar de Residencia: 1. Urbano 2. Rural 2.6. Peso: , kg. 2.7. Talla: , m. 2.8. IMC: , kg/m².2.9. Función Tiroidea: hipotiroidismo: Si No 2.9.1. TSH: , μUI/ml. 2.9.2. T3L: , mg/dl. 2.9.3. T4L: , mg/dL.2.10. Tensión Arterial: Sistólica / Diastólica mm/Hg. Hipertensión: Si No 2.11. Control Glucémico: HbA1c: , %. Si No 2.12. Metformina en el tratamiento antidiabético: 1. SI , número de años: 2. NO 2.13. Dislipidemia: Si No 2.13.1. Colesterol total: , mg/dl. 2.13.2. LDL-c: , mg/dl.2.13.3. HDL-c: , mg/dl. 2.13.4. Triglicéridos: , mg/dl.2.14. Años de diagnóstico de DM2: años.

Fecha:/...../.....



c. Consentimiento Informado

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACIÓN MÉDICA**

**FORMULARIO PARA INVESTIGACIÓN PREVALENCIA DE
HIPOTIROIDISMO Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL
VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA, 2017.**

Yo, Pablo Esteban Vanegas Cedillo, con CI 010383805-8, médico y estudiante de posgrado de Medicina Interna de la Universidad de Cuenca, le invito a participar en este estudio de investigación médica, el mismo que servirá como tesis de grado para obtener el título de especialista en Medicina Interna. Una vez que haya comprendido el estudio, si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Justificación del estudio: Conocer la prevalencia de hipotiroidismo y los factores de riesgo en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, de 40 años o más que acuden al servicio de consulta externa de endocrinología del Hospital “Vicente Corral Moscoso”, durante el período de estudio.

Objetivo del estudio: El objetivo de la investigación a la cual le han invitado a participar es analizar la prevalencia de hipotiroidismo y los factores asociados en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de 40 años o más que acuden al servicio de consulta externa de endocrinología del Hospital “Vicente Corral Moscoso”, durante el período de estudio.

Beneficios del estudio: Esta información nos permitirá continuar el estudio en los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 para la búsqueda continua de su bienestar, y así poder desarrollar estrategias de prevención para su salud.

Procedimiento del estudio: En caso de aceptar participar en el estudio, se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y algunos antecedentes médicos, anotando sus respuestas y los resultados de sus exámenes de sangre en un formulario, asegurando la confidencialidad de los datos, mediante el número de su historia clínica.



Riesgos asociados: Los riesgos asociados a la toma de muestra sanguínea son mínimos, para garantizar su seguridad, la misma se realizará por personal sanitario capacitado y bajo condiciones de seguridad y asepsia rigurosa, en cuanto a los riesgos se incluyen: hematoma (acumulación de sangre) en el sitio de punción, infección, dolor del sitio de punción, punciones múltiples por no encontrar el acceso en el primer intento.

Aclaraciones: Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación se le brindará la misma atención que al resto de pacientes. Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente será mantenida con estricta confidencialidad.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante:

Teléfono de contacto:.....

Fecha:.....



d. Oficio de aceptación de protocolo de investigación



Ministerio
de Salud Pública

**HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN**



Oficio N° 118-UDI-2016-IM
Cuenca, 19 de julio de 2017

Dra. Marlene Álvarez Serrano
**DIRECTORA DEL POSGRASDO DE MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD DE CUENCA**


Presente.-

De mis consideraciones:

Luego de un cordial saludo, informo que el protocolo de investigación titulado "PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA 2017" fue analizado por la Comisión de Docencia e Investigación de este centro médico, aprobando su factibilidad.

Por la favorable atención a la presente, anticipamos nuestro sincero agradecimiento.

Atentamente,


HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO
GESTIÓN DE DOCENCIA
E INVESTIGACIÓN
Dra. Viviana Barros A.

**RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO**

CC. Archivo

Av. Los Arupos y 12
Teléfonos: .