



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

**Correlación de la Hormona Estimulante de la Tiroides
(TSH) con los niveles de Colesterol y Triglicéridos
séricos en sujetos aparentemente sanos y pacientes con
disfunción tiroidea subclínica del SAAAC años 2010 al
2015**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Química Clínica

AUTOR

Enrique Augusto LEÓN MEJIA

ASESORES

Dr. Juan Manuel PARREÑO TIPIAN

Dra. María Anselma PARDO SANDOVAL

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

León, E. Correlación de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) con los niveles de Colesterol y Triglicéridos séricos en sujetos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica del SAAAC años 2010 al 2015 [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código Orcid del autor (dato opcional):

Código Orcid del asesor o asesores (dato obligatorio):

Dr. Juan Manuel Parreño Tipián

Código Orcid: 0000-0003-3401-9140

DNI del autor: Enrique Augusto, León Mejía DNI:09333973

Grupo de investigación :

Análisis Bioquímicos, Clínicos y Toxicológicos en salud y enfermedad (ANBICLIT)

Institución que financia parcial o totalmente la investigación: Ninguno

Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación. Debe incluir localidades y coordenadas geográficas.

Lima –Cercado. Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Longitud: 077°1'41.66" Latitud: S12°2'35.45"

Año o rango de años que la investigación abarcó :

Mes y año que inicio: Mayo 2010

Mes y Año que culminó : Julio 2019



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR
AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN QUÍMICA CLÍNICA

Siendo las 08:30 hrs. del 23 de setiembre de 2019 se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Evaluador de tesis, presidido por el Dr. Luis Miguel Visitación Félix Véliz e integrado por los siguientes miembros: Dr. Juan Manuel Parreño Tipián (Asesor), Mg. Gloria Clotilde Gordillo Rocha y Mg. Hugo Gilberto Villanueva Vilchez; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"CORRELACIÓN DE LA HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH) CON LOS NIVELES DE COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS SÉRICOS EN SUJETOS APARENTEMENTE SANOS Y PACIENTES CON DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA DEL SAAAC AÑOS 2010 AL 2015"**, presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica **ENRIQUE AUGUSTO LEÓN MEJIA**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Magíster en Química Clínica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado Evaluador de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

DIECISIETE (17) MUY BUENO

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Químico Farmacéutico **ENRIQUE AUGUSTO LEÓN MEJIA**, el Grado Académico de Magíster en **Química Clínica**.

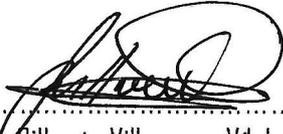
Siendo las **9:50** hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las **9:50** hrs. del 23 de setiembre de 2019.


.....
Dr. Luis Miguel Visitación Félix Véliz (P.P., T.C.)
Presidente


.....
Dr. Juan Manuel Parreño Tipián (P.P., T.C.)
Miembro - Asesor


.....
Mg. Gloria Clotilde Gordillo Rocha (P.P., T.C.)
Miembro


.....
Mg. Hugo Gilberto Villanueva Vilchez (P. P., T.P.)
Miembro

Observaciones:
.....

DEDICATORIA

A mi esposa Lucia e hijos: Camila y Gabriel, por ser estelas permanentes de mi vida profesional.

A mis padres Cipriano y María, por el don de la vida y el permitirme seguir avanzando como persona y familia.

A mis hermanos Valentín, Elizabeth y Carlos quienes con su apoyo permanente han dado motivo a ese acercamiento familiar.

A mis compañeros de promoción de la Maestría de Química Clínica, que siempre nos ha enlazado la ayuda mutua y permanente.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la Virgen de Guadalupe, por ser artífices del Don de mi vida y el guiar mis pasos en este camino de mi vida profesional.

A mi Universidad Nacional Mayor de San Marcos y mi alma mater la Facultad de Farmacia y Bioquímica en sus Docentes.

A la Unidad de Post Grado por inculcarme la investigación.

Al Dr. Juan Manuel Parreño Tipian, asesor, por ser guía permanente en la culminación de mi trabajo de tesis.

A la Dra. María Anselma Pardo Sandoval co-asesora por estar siempre apoyando la revisión de mi trabajo de tesis.

Al personal del SAAAC por su apoyo en la toma de muestra y procesamiento.

ÍNDICE GENERAL	Pág.
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	
1.1 Situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	1
1.1.1 Problema general	1
1.1.2 Problemas específicos	1
1.3 Justificación teórica	2
1.4 Justificación práctica	2
1.5 Objetivos de la investigación	3
1.5.1 Objetivos general	3
1.5.2 Objetivos específicos	3
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	
2.1 Base teóricas	4
2.2 Antecedentes de la investigación	4
2.3 Aspectos teóricos	7
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	
3.1 Tipo y diseño de la investigación	18
3.1.1 Tipo de diseño	18
3.1.2 Tipo de estudio	18
3.1.3 Instrumentos recolectores	18
3.2 Unidad de análisis	18
3.3 Población de estudio	18
3.3.1 Criterios de inclusión	18
3.3.2 Criterios de exclusión	18
3.4 Técnicas de recolección de datos	19
3.5 Variables evaluadas	19
3.6 Procedimiento	19
3.7 Análisis estadísticos	24
3.8 Consideraciones éticos	24
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	25

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	39
5.1 Pruebas de hipótesis	42
5.1.1 Hipótesis general	42
5.1.2 Hipótesis específicas	42
5.1.3 Prueba de hipótesis	43
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	46
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
CAPÍTULO VIII. ANEXOS	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos de 250 sujetos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica para TSH, colesterol y TG	25
Tabla 2. TSH según género	25
Tabla 3. TSH según grupo de edades	25
Tabla 4. Colesterol según género	26
Tabla 5. Colesterol según grupo de edades	26
Tabla 6. TG según género	26
Tabla 7. TG según grupo de edades	27
Tabla 8. TSH, colesterol, TG en sujetos de género femenino	27
Tabla 9. Número y porcentaje de normalidad, valores disminuidos y elevados de TSH, colesterol y TG en sujetos de género femenino	27
Tabla 10. TSH, colesterol, TG en sujetos de género masculino	28
Tabla 11. Número y porcentaje de normalidad, valores disminuidos y elevados de TSH, colesterol y TG en sujetos de género masculino.	28
Tabla 12. Correlación de colesterol vs TSH incrementado	29
Tabla 13. Correlación entre colesterol y TSH disminuido	30
Tabla 14. Correlación de TG vs TSH incrementado	32
Tabla 15. Correlación de TG vs TSH disminuido	33
Tabla 16. Valores de colesterol y TG con TSH normales	35
Tabla 17. Valores de colesterol y TG con TSH normales en sujetos de ambos géneros	35
Tabla 18. Valores de colesterol y TG con TSH incrementado (hipotiroidismo subclínico)	36

Tabla 19. Valores de colesterol y TG con TSH incrementados por género (hipotiroidismo subclínico)	36
Tabla 20. Valores de colesterol y TG con TSH disminuidos (hipertiroidismo subclínico)	37
Tabla 21. Valores de colesterol y TG en sujetos con TSH disminuidos pro género (hipertiroidismo subclínico)	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Correlación de TSH vs colesterol	29
Figura 2. Correlación de colesterol vs TSH incrementado	30
Figura 3. Correlación entre colesterol y TSH disminuido	31
Figura 4. Correlación colesterol vs TSH en mujeres	31
Figura 5. Correlación TG vs TSH	32
Figura 6. Correlación de TG vs TSH incrementado	33
Figura 7. Correlación de TG vs TSH disminuido	34
Figura 8. Correlación de TG vs TSH en mujeres	34
Figura 9. Correlación colesterol vs TG	35
Figura 10. Correlación entre colesterol y TG vs TSH normal en sujetos de ambos géneros	36
Figura 11. Correlación entre TSH con el colesterol y TG en sujetos de ambos géneros con hipotiroidismo subclínico	37
Figura 12. Correlación entre TSH con el colesterol, TG en sujetos con hipertiroidismo subclínico	38

ABREVIATURAS

ACAT: Acil coA colesterol aciltransferasa

ADP: Adenonisa-5-difosfato

ANBICLIT: Grupo de investigación de Análisis Clínicos y Toxicológico en salud y enfermedad.

Apo B: Apolipoproteína B

CHD: Enfermedad cardiaca coronaria

CHE: Colesterol esterasa

CHOD: Colesterol oxidasa

ELISA: Ensayo inmunoenzimático

ECV: Enfermedad cardiovascular

FSH: Hormona foliculoestimulante

GPO: Glicerol fosfato oxidasa

HCG: Hormona gonodotropina coriónica humana

HDL-col: Lipoproteína de alta densidad

HMGCR: 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa

HTs: Hipertensión arterial específico

IAM: Infarto agudo de miocardio

IDL-colesterol: Lipoproteína de densidad intermedia

LDL-colesterol: Lipoproteína de baja densidad

LH: Hormona luteinizante

Lp (a): Lipoproteína a

NCEP: National Cholesterol Education Program

Pit-1: Factor de transcripción específico de la hipófisis anterior

POD: Peroxidasa

SAAAC: Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos

SCH: Hipotiroidismo subclínico

TC: Colesterol total

TG: Triglicéridos

T3: Triyodotironina

T4: Tiroxina

TRF: Factor de liberación de tirotropina

TRH: Hormona liberadora de tirotropina

TSH: Hormona que regula la función de tiroides o tirotrópica

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

4-AF: 4 aminofenazona

RESUMEN

El trabajo de investigación tuvo como objetivo correlacionar los niveles de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) con los niveles de Colesterol y Triglicéridos (TG) séricos en sujetos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica. La metodología empleada fue no experimental. Descriptivo, prospectivo y correlacional. El estudio se realizó en 250 pacientes ambulatorios que acudieron con un ayuno mínimo de 8 horas, a los que se les determinaron mediante métodos analíticos: colesterol total y TG: Enzimático-colorimétrico y TSH: inmunoenzimático ELISA. Cuyos resultados determinaron que existe correlación estadísticamente significativa entre la TSH con el colesterol, no así TSH con TG. La TSH en sujetos aparentemente sanos son del 88,68% en hombres y 89,34% en mujeres, en pacientes con disfunción tiroidea hiper 1,89% para hombres y 1,52% para mujeres así como hipo 9,43% para hombres y 9,14% para mujeres. El colesterol en sujetos aparentemente sanos para hombres es del 49,06% y en mujeres 67,01%; en pacientes con disfunción tiroidea hiper 50,94% para hombres y 32,99% para mujeres. Los TG en sujetos aparentemente sanos son del 69,81% en hombres y 62,44% en mujeres, en pacientes con disfunción tiroidea hiper 30,19% para hombres y 37,56% en mujeres. Llegando a las siguientes conclusiones: Se encontró correlación entre TSH y colesterol ($p < 0,05$), esto se debe bioquímicamente a un aumento del número de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL-col) hepáticos, lo que acelera su depuración. En consecuencia, concentraciones de colesterol están altas en sujetos con hipotiroidismo. No se encontró correlación entre el TSH y los TG ($p > 0,05$).

Palabras clave: TSH, colesterol, triglicéridos, disfunción tiroidea subclínica.

SUMMARY

The research work aimed to correlate the levels of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) with serum Cholesterol and Triglyceride (TG) levels in apparently healthy subjects and patients with subclinical thyroid dysfunction. The methodology used was non-experimental. Descriptive, prospective and correlational. The study was conducted in 250 outpatients who attended with a minimum fast of 8 hours, which were determined by analytical methods: total cholesterol and TG: Enzymatic-colorimetric and TSH: ELISA immunoenzymatic. Whose results determined that there is a correlation significant correlation between TSH and cholesterol, but not TSH with TG. TSH in apparently healthy subject are 88,68 % in men and 89,34 % in women, in patients with hyper thyroid dysfunction 1,89 % for men and 1,52 % for women as well as hypo 9,43 % for men and 9,14 % for women. Cholesterol in apparently healthy subjects for men is 49,06 % and in women 67,01 % in patients with hyper thyroid dysfunction 50,94 % for men and 32,99 % for women. The TG in apparently healthy subjects are 69,81 % in men and 62,44 in women, in patients with hyper thyroid dysfunction 30,19 % for men and 37,56 % in women. Coming to the following conclusions: Correlation was found between TSH and cholesterol ($p < 0,05$), this is biochemically due to an increase in the number of hepatic low density lipoprotein (LDL-col) receptors, which accelerates their clearance. Consequently, cholesterol concentrations are high in subjects with hypothyroidism. No correlation was found between TSH and TG ($p > 0,05$).

Keywords: TSH, cholesterol, triglycerides, subclinical thyroid dysfunction.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación problemática

Existe una creciente evidencia sobre el papel importante que desempeña la TSH o tirotropina en la disfunción tiroidea subclínica, toda vez que esta hormona se encarga no solo de regular la producción de las hormonas tiroideas: T3 y T4, sino del comando de los trastornos tiroideos, así, frente a una disminución de los niveles de hormonas tiroideas en sangre a causa de una disfunción tiroidea, los niveles de TSH aumentan a fin de mantener niveles normales de T3 y T4 conllevando a un hipotiroidismo subclínico y, a la inversa, cuando las hormonas tiroideas aumentan, los niveles de TSH disminuyen produciéndose el hipertiroidismo subclínico, en otros casos los niveles de T3 y T4 libre se mantienen dentro de los intervalos de referencia del laboratorio, no presentando síntomas ni signos específicos y solamente pueden ser detectados midiendo las concentraciones plasmáticas de la TSH, por otro lado, se tienen los problemas de obesidad como un factor de riesgo en los síndromes metabólicos, al encontrar valores elevados de TG, colesterol y LDL-col.

La disfunción tiroidea subclínica, se presenta en personas asintomáticos o con pocos síntomas, esta disfunción tiene un gran impacto sobre los lípidos, así como un número de otros factores de riesgo cardiovasculares. Es por ello nuestro interés de evaluar la posible correlación que se pueda encontrar entre la TSH con el Colesterol y TG en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Existirá correlación entre la TSH con los niveles de Colesterol y TG en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica en pacientes del SAAAC años 2010 al 2015?

1.2.2 Problemas específicos

1. ¿Cómo se comporta la TSH en sujetos supuestamente sanos y con disfunción tiroidea subclínica por género y grupo etario?
2. ¿Cómo se comporta el colesterol en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica por género y grupo etario?
3. ¿Cómo se comportan los TG en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica por género y grupo etario?

1.3 Justificación teórica

Las hormonas tiroideas ejercen una amplia variedad de funciones tanto en el corazón (Klein, & Ojama 2001), como en los lípidos, especialmente en su anabolismo, movilización y catabolismo, destacando así mismo que los trastornos en la tiroides, pueden conllevar a valores altos o disminuidos de TSH en suero.

La disfunción tiroidea subclínica se presenta como un trastorno común (Canaris, Manowitz, Mayor, & Ridgway, 2000) de gran impacto sobre los lípidos, (Liberopoulos, 2002), hecho que debe tenerse en cuenta al evaluar y tratar a los pacientes con dislipidemia (Rizos, Elisaf, & Liberopoulos, 2011), sin embargo, la importancia clínica de la disfunción tiroidea subclínica es muy debatida, hipertiroidismo e hipotiroidismo subclínico pueden tener repercusiones sobre el sistema cardiovascular (Kvetny, Heldgaard, Bladbjerg, & Gram, 2004).

No hemos encontrado en la bibliografía nacional consultada, investigaciones relacionadas con la correlación entre la TSH y los lípidos especialmente colesterol y TG tanto en sujetos aparentemente sanos como aquellos con disfunción tiroidea subclínica, aunque merece especial atención la investigación realizada por Campos, Casado, & Solis, 1995, en Lima sobre el hipotiroidismo subclínico, que relaciona con las dislipidemias.

1.4 Justificación práctica

Un análisis de los trabajos de investigación expuestos, revela la trascendencia que ha adquirido la TSH en relación con las enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis en la disfunción tiroidea subclínica a través del incremento de lípidos ya que antes del 2010, se atribuía a las hormonas tiroideas en relación a las hiperlipidemias la autoría de estas y su repercusión. La TSH, independiente de las hormonas tiroideas, puede regular el alza en la expresión hepática 3-hidroxi metil glutaril coenzima A reductasa (HMGCR), que es la enzima que limita la velocidad de formación del colesterol, que producirá su aumento.

Es conocido que la relación entre hipotiroidismo clínico e hipercolesterolemia, influye sobre la cardiopatía isquémica. Sin embargo la repercusión del hipotiroidismo subclínico sobre los lípidos sanguíneos no están bien definidas; siendo aún controversiales, es así que diversas investigaciones sugieren que las concentraciones de colesterol en sangre se encuentran elevadas en estos pacientes, comparados con controles eutiroideos. También se reportan concentraciones altas de LDL-col y disminución de las HDL-col como factores de

riesgo para la enfermedad coronaria isquémica, así mismo el hipotiroidismo clínico es un indicador de riesgo de aterosclerosis y de ataque cardiaco, demostrando deterioro endotelial.

El presente trabajo de investigación es importante realizarlo ya que si se valoran los niveles de lípidos, especialmente colesterol y TG en sangre y una valoración de TSH como exámenes de rutina, lograremos encontrar de manera inmediata la patología y a la vez su origen sobre todo teniendo en cuenta la alta incidencia de hipotiroidismo subclínico, carente de sintomatología acompañado de hiperlipidemia, nace la iniciativa de llevar a cabo un programa de diagnóstico y control mediante la valoración de la TSH, colesterol y TG en pacientes.

1.5 Objetivos de la investigación

1.5.1 Objetivo General

Correlacionar los niveles de la TSH con los niveles de Colesterol y TG séricos en sujetos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica del SAAAC años 2010 al 2015.

1.5.2 Objetivos específicos

- Determinar los niveles de la TSH en sujetos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica por género y grupo etario.
- Determinar los niveles de colesterol en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica por género y grupo etario.
- Determinar los niveles de TG en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroideas.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas

Nuestra investigación se basa en el paradigma lógico-positivista que tiene como marco la existencia de una realidad objetiva que se puede conocer empíricamente y desde los aspectos prácticos mediante los métodos cuantitativos, construyendo modelos que permitan explicar y predecir los fenómenos.

Para la construcción del conocimiento se emplea el modelo de razonamiento lógico-deductivo mediante los hechos objetivos. Con un criterio lógico hemos determinado el problema, justificando la investigación y proponiendo la hipótesis correspondiente. Este modelo permite desde los conceptos teórico, la definición y mediciones operacionales, obteniendo datos, con el análisis y la comprobación de la hipótesis y como tal las relaciones de causalidad entre las variables.

Los datos son obtenidos a través de procedimientos descriptivos y analíticos, aplicando métodos los cuales son validados para la cuantificación de las variables dependientes, y el análisis de la información aplicando métodos estadísticos estandarizados. Todo lo anterior con el objetivo de medir la realidad y poder sistematizarla para conocer objetivamente su magnitud y las conclusiones a que se puedan llegar.

2.2 Antecedentes de investigación

Las relaciones entre hipotiroidismo subclínico y perfil lipídico han sido reportadas en varios estudios, en una investigación (Duntas, 2002), se halló asociaciones del hipotiroidismo subclínico con alteraciones ligeramente elevadas de colesterol, LDL-col y niveles bajos de HDL-col; (Del Campo del Campo et al, 2004), evidenciaron solo una mayor prevalencia de niveles elevados de colesterol, (Cabral, Costa, Santos, & Vaisman, 2004), niveles de colesterol y TG ; (Bandyopadhyay et al, 2006), niveles de colesterol, LDL-col y TG ; (Sharma, Patgiri, Goyal y Sharma, & Pathak, 2013) detectaron correlación positiva estadísticamente significativa de TSH, con el colesterol , TG , LDL-col y correlación negativa con HDL-col; (Waterhouse, McLaughlin, Walsh, Sheehan, & O'Shea, 2007; Bandyopadhyay, et al. 2006), (Velkoska, Krstevska, Bosevski , Dimitrovski , & Serafimoski, 2009; Biondi, & Cooper, 2008), reportaron niveles bajos de HDL-col ; (Gupta, Sharma, Kumar& Itagappa, 2015), registraron incrementos de colesterol, TG y LDL-col; (Maleki, Kazerouni, Hedayati, Rahimipour, , & Parham, 2015),

niveles elevados de LDL-col; (Hueston, & Pearson, 2004), no halló asociación del hipotiroidismo subclínico con niveles elevados de colesterol, en cambio (Toruner, et al 2008), reportaron que los niveles alterados de lípidos, asociados al hipotiroidismo subclínico no estaban relacionadas con los niveles de TSH, en controversia con lo reportado por (Gupta, Sharma, Kumar & Itagappa, 2015), quienes si evidenciaron asociación de TSH con dislipidemia.

Con el fin de determinar si en el hipotiroidismo subclínico, la prevalencia de las asociaciones entre los niveles de TSH y los lípidos, variaban en función con los valores referenciales de TSH, y los factores demográficos geográficos se realizaron varios estudios como los de Nouh Eshna, & Basher, (2008), en una población de Libia, detectaron prevalencia del colesterol coincidiendo con los hallazgos de (Jung, et al, 2003). Así mismo (Wang, et al, 2013; Kim & Park, 2014), quienes reportaron una elevada prevalencia de la disfunción tiroidea en los residentes de la zona costera de China, no se registraron diferencias significativas con respecto al colesterol y TG; (Regmi, Shah, Rai & Pandeya, 2010), en Nepalí, población de Nepal detectaron en sujetos con hipotiroidismo subclínico (SCH), una correlación positiva entre TSH y TC y TSH y LDL; (Lu et al, 2011), en un distrito de Dadong, reportaron correlación de niveles de TSH con la dislipidemia en pacientes con hipotiroidismo subclínico y eutiroideos; (Frías López et al, 2011), reportaron en sujetos con hipotiroidismo subclínico de la provincia de Albacete, una relación entre los valores de TSH, colesterol y TG. En el 2012 en la ciudad de Bahía Blanca en pacientes de ambos géneros; (De Pedro, S. et al. 2012), detectó niveles de colesterol, LDL-col, VLDL y TG ligeramente superiores en los pacientes, con SCH respecto a los controles, estos mismos niveles fueron detectados en la India, por (Laway, War, Shah, Misgar, & Kumar, 2014; Sridevi, Vivekanand, Giridhar, Mythili, A., & Subrahmanyam, K. A. 2012), a excepción de los TG, cuyos aumentos fueron no significativos; (Geng, et al, 2014), reportó correlación positiva significativa entre TSH y la lipoproteína (a) [Lp (a)] y LDL-col.

Así mismo existen pruebas fehacientes de que el hipotiroidismo subclínico se relaciona con el mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares debido a la presencia de niveles bajos de HDL-col y niveles elevados LDL-col y de Lp (a); (Kung, Pang, & Janus, 1995; Stephan, et al. 2001, Luboshitzky, Aviv, Herer, & Lavie, 2002), asociación con

hipertrigliceridemia, y elevado índice TC / HDL-col lo que puede aumentar el riesgo de aterosclerosis acelerada. Así mismo (Sharma, et al. 2011; Mounika Guntaka, Babulreddy, Manne Rosaline, & Nagesh, 2014, Sadariya, Jain, & Sogani, 2015; Biradar, & Patil, 2015) detectaron una correlación positiva significativa, entre la TSH y, LDL-col y TC en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

Es importante destacar que la TSH y la hipercolesterolemia, comúnmente coexisten en el hipotiroidismo subclínico (Tian, et al 2010 ; Xu, et al. 2012 y Chao, X., et al. 2012) reportaron que la TSH puede aumentar el nivel de TC en pacientes con enfermedad coronaria independiente de las hormonas tiroideas, igualmente (Asranna, Taneja, & Kulshreshta, 2012) coincidieron con este aumento, pero haciéndolo extensivo a LDL-col, VLDL, y TG. Posteriormente (Duntas, & Chiovato, 2014), hallaron asociación del hipotiroidismo subclínico con niveles elevados de colesterol, LDL-col y apolipoproteína B (Apo B), de igual modo (Liu, X.-L., et al. 2014) detectaron niveles incrementados de colesterol y TG en sujetos con hipotiroidismo subclínico , posteriormente (Sharma, Prashar, Sharma, Singh, & Sharma, 2016), reportaron en pacientes con hipotiroidismo subclínico, una relación positiva y significativa la TSH y el colesterol, LDL-col, TG, TC y VLDL e inversamente e insignificamente correlacionada con HDL-col.

Los niveles elevados de TSH han despertado interés debido a la posibilidad de inducir lesiones, especialmente en pacientes con enfermedades cardíaca coronaria (CHD). Una serie de estudios informó de que un alto nivel de TSH se asoció con un cambio deletéreo de los lípidos del suero, con un aumento de anomalías en los lípidos.

Mención especial merecen los estudios de corte transversal realizados para evidenciar la importancia de la TSH en el incremento de la dislipidemia, no solo en la disfunción tiroidea subclínica sino en sujetos eutiroides. Podemos mencionar en primer lugar el “estudio de Rotterdam” en los Países Bajos (Hak, Pols, Visser, Drexhage, Hofman, & Witteman, 2000), fue el primer estudio sobre riesgo cardiovascular asociado en pacientes con hipotiroidismo subclínico, llevado a cabo en una muestra aleatoria de 1149 mujeres , que mostro un lineal y significativo aumento de colesterol, con una disminución de HDL-col, y aumento de TSH, Posteriormente (Nahas, et al., 2005) en Brasil, en una población de 329 mujeres, detectó que el 16,1% tenía hipotiroidismo subclínico, pero sin ningún efecto sobre

el perfil lipídico. Años más tarde se realizó el “Estudio Tromso” (Iqbal, Jorde, & Figenschau, 2006) en el que solo se registraron en los sujetos con hipotiroidismo subclínico asociaciones significativas entre los niveles séricos de TSH y los niveles de colesterol y LDL-col, en ese mismo año (Asvold, Vatten, Nilsen, & Bjoro, 2007) reportaron asociaciones de niveles elevado de TSH, con un aumento significativo de colesterol, LDL-col, VLDL, TG, y disminución lineal de HDL-col. En el 2010 (Garduño-García, et al. 2010), en un evento en el que participaron 3148 sujetos, hallaron una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 8,3%, los niveles altos de TSH mostraron una correlación positiva con colesterol, TG, mientras que (Shekhar, Chowdary, Das, Vidya, & Prabodh, 2011), en un estudio en el que participaron 1 157 sujetos, detectó que todos los sujetos tenían hipotiroidismo subclínico y dislipidemia y los niveles de TSH fueron significativamente correlacionados con el LDL-col y colesterol.

Tseng, et al. (2015), en un estudio en el que participaron 115 746 taiwaneses adultos, detectaron que el 1,6% tenía hipotiroidismo subclínico con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por cáncer. Este es el primer informe para demostrar la asociación entre hipotiroidismo subclínico y la mortalidad por cáncer.

2.3 Aspectos teóricos

La TSH, se considera una glicoproteína secretada a nivel del cerebro por la glándula pituitaria. Esta hormona está conformada por dos subunidades (α y β) enlazadas de forma no covalente. La cadena α es similar a la que existe en hormonas glicoproteicas como la FSH, LH y HCG mientras que la subunidad β , le confiere especificidad hormonal e inmunológica (Fuentes, A.X. et al, 1998; Baynes JW, Domiyniczak MH. 2011). Cabe destacar que cuando las dos subunidades participan de manera independiente, son inactivas. La subunidad α es la que se presenta en mayor cantidad, pudiéndose hallar libre en la sangre, mientras que la subunidad β , está en concentraciones menores y es de difícil detección con los procedimientos analíticos convencionales (Ross y col. 2007), la subunidad β es la que confiere especificidad funcional, puesto que es la cadena reconocida por el receptor de TSH en la membrana basal del timocito.

El gen de la subunidad α es el que primero se expresa durante la vida embrionaria. Por otra parte, la activación del gen de la subunidad β es posterior y se produce bajo la influencia de los factores GATA-2 y Pit-1, la subunidad α de 13,5 kb se encuentra localizado en el

cromosoma 6 con 4 exones y 3 intrones mientras que la subunidad β de 4,9 kb se localiza en el cromosoma 1 y está formado por 3 exones y 2 intrones. La transcripción de la subunidad α es inhibida por la T3 y la subunidad β directamente por la hormona tiroidea que se infiere sobre el exón 1 (Kronenberg H, Williams RH. 2008). La TSH intrahipofisaria se almacena en su forma glicosilada, (28 kDa) bajo la forma de pequeños gránulos secretorios (120-150 μ) y es secretada a la sangre principalmente como respuesta a la acción TRH hipotalámica. El modelo estructural del TSH está relacionado con la cistina, así mismo la estructura terciaria está constituida por tres asas, separadas por unos enlaces disulfuro centrales, con el asa más larga situada por encima de uno de los lados. La producción de TSH heterodimérica requiere una compleja glicosilación (una asparagina 23 β y dos asparaginas 52 y 78 α), así como el plegamiento de subunidades alfa y beta. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) estimula esta N-glicosilación de las dos subunidades, es decir, la unión de oligosacáridos a residuos de Asparagina. Este proceso asegura que las subunidades no sean degradadas dentro de la célula y asegura el correcto desarrollo (Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub B, 2002) A su vez , la secreción de tirotropina se encuentra controlada por el factor regulador hipotalámico, llamado tiroliberina o TRS, que es un tripéptido secretado por las terminaciones nerviosas de la glándula hipotalámica, que posteriormente se transporta mediante la liberación de TRH o el factor de liberación tirotrópica (TRF) o denominado protirelina, que se transporta por el torrente circulatorio a la pituitaria, sus células o tirotrofos producen tirotropina con receptores para TRH, el cual al unirse a sus receptores estimula los tirotrofos, conllevando a liberar tirotropina en sangre. El TSH se une a sus receptores en las glándulas tiroides, conllevando a un aumento en la secreción de la hormona tiroidea. La TSH es producida por los tirotrofos pituitarios y liberada a la circulación de una manera pulsátil (Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub B. 2002) la función más importante de la glándula tiroides es la formación y secreción de las hormonas T3 y T4. Esta función se encuentra regulada por mecanismos extrínsecos como la TSH, y mecanismos intrínsecos, mediante un proceso de autorregulación. Las hormonas tiroideas son los factores supresores de control de TSH mediante un mecanismo de retroalimentación negativo de asa corta, así mismo la T3 incide a nivel del núcleo de las células hipotalámicas que producen TRH sobre un mecanismo de retroalimentación negativo de asa larga, el cual inhibe su secreción.

En lo que se refiere a los factores que estimulan el control de TSH, la TRH es el factor del hipotálamo más importante que libera TSH. La TRH llega a la adenohipófisis mediante el sistema porta hipotálamo-hipofisiario. A nivel de la hipófisis interviene sobre los receptores que se encuentran en la membrana de las células tirotrópicas, permitiendo síntesis y secreción de TSH.

La TSH es la que comanda los trastornos tiroideos, es así que los niveles de las hormonas tiroideas disminuyen, la hipófisis lo detecta e incrementa la producción de TSH que estimula la tiroides para que produzca y segregue más hormona tiroidea; por el contrario, cuando el nivel de hormonas tiroideas es elevado, la hipófisis se detiene, baja la secreción de TSH a nivel sanguíneo y la tiroides disminuye su actividad. Dentro de las causas de niveles de TSH anormales, tenemos el hipotiroidismo y el hipertiroidismo. Valores incrementados de TSH se producen cuando las hormonas tiroideas están disminuidas debido a que la glándula pituitaria está tratando de incrementar su producción. Caso contrario, cuando los niveles de hormona estimulante son disminuidos, conllevan a disuadir más producción de T3 y T4, porque ya se encuentra demasiado presente en el cuerpo (Campos M, Casado T., Solis J, 1995). Si la TSH esta alta, entonces la tiroides es considerada que tiene baja actividad o lo contrario.

La TSH, es la principal reguladora de la glándula tiroides, es así que si la hormona tiroidea está incrementada en los líquidos orgánicos, baja la secreción de TSH por la hipófisis. El aumento de la hormona tiroidea, detiene la secreción de TSH por la adenohipófisis, debido a un efecto de retroalimentación directa de esta glándula, en forma secundaria, debido a efectos más débiles que actúan a nivel del hipotálamo.

A su vez la hormona tiroidea disminuye el número de receptores TRH en células que liberan hormonas tiroestimulante, disminuyendo en forma considerable el efecto estimulante de la hormona de liberación de tirotropina por parte del hipotálamo.

Es así que el efecto del mecanismo de retroalimentación consiste en mantener a nivel de los líquidos biológicos una concentración constante de hormona tiroidea libre. Si hay un efecto de retroalimentación, por medio del hipotálamo, además de lo ya mencionado, el proceso será muy lento y podría ser causado en parte por alteraciones en la temperatura del

termostato hipotalámico, que ejerce incidencias sustanciales en el control de la hormona tiroidea.

El colesterol, es el compuesto fundamental de las membranas citoplasmáticas en las células de los mamíferos, se encuentran en sus mayores concentraciones hasta una 25% del contenido lipídico, son estructuras fluidas en las que los lípidos conjuntamente con las proteínas conllevan a variaciones conformacionales, cuanto más fluida es la doble capa de fosfolípidos, más permeable serán las membranas. A la temperatura corporal, las cadenas largas hidrocarbonadas de la capa de lípidos conllevan a un grado considerable de movilidad. El colesterol se ubica entre estas cadenas hidrocarbonadas, formando uniones laxas y, de este modo, reducen la fluidez. Esta relativa rigidez se ve aumentada aun si el colesterol se encuentra esterificado a ácidos grasos saturados, acumulándose en zonas del interior de la bicapa lipídica (Dominiczak M, 2011).

Este compuesto constituye también el precursor de importantes compuestos biológicos como los ácidos y sales biliares, hormonas de naturaleza esteroide y la vitamina D; por otro lado es causante de diversas enfermedades cardiovasculares, principalmente ateromatosis vascular. Los humanos elaboran 1g de colesterol por día, primordialmente a nivel hepático, la síntesis de colesterol y la dieta son primordiales para mantener su concentración plasmática. En condiciones normales, el 30 y 60 % del colesterol se absorbe a nivel intestinal, el cual es llevado al hígado y tejidos periféricos bajo la forma de quilomicrones. La dieta occidental habitual conlleva a un aporte de 500 mg (1,2 mmol) de colesterol por día (Dominiczak M, 2011).

El colesterol es un esteroide de los tejidos animales que tiene 27 átomos de carbono, de los cuales 17 se encuentran en cuatro anillos unidos con grupos metilos, enlazados en las intersecciones de las estructuras cíclicas. Contiene un grupo polar, el grupo hidroxilo en C-3, para almacenamiento y transporte de esteroide este grupo se condensa con un ácido graso formando un éster de esteroide y además incluye un grupo hidrocarbonado apolar conformado por el núcleo esteroide y la cadena hidrocarbonada lateral en C-17, que es casi tan largo como un ácido graso de 16 carbonos en su forma extendida (Dominiczak M, 2011; Nelson D, 2009). El colesterol es poco soluble en agua, el 30% del colesterol está en forma libre, mientras que la mayor parte se presenta en forma esterificada por el grupo hidroxilo a ácidos grasos de cadenas largas como los ácidos oleicos y linoleico. Los ésteres de

colesterol son menos solubles en agua que el colesterol libre. El colesterol proveniente de la dieta que llega al hígado se presenta en forma libre, es así que en la sangre, es incorporado en una serie de lipoproteínas, estos ésteres son también forma de almacenamiento en tejidos. Este compuesto se esterifica a nivel sanguíneo por la acción de la enzima lecitina-colesterol-aciltransferasa y a nivel de las células por el acil CoA colesterol aciltransferasa (ACAT). El 70 y 80% de los ésteres de colesterol plasmático son recaptados a nivel hepático.

Se refiere que el escualeno es un hidrocarburo lineal con 30 carbonos, compuesto intermedio en la biosíntesis del colesterol con 27 carbonos (Nelson D.L, 2009). El escualeno se forma a partir de cinco carbonos que proceden de la molécula del isopreno. Así, las etapas que comprenden la ruta de la síntesis del colesterol son:

Acetato (2C) → isoprenoide (5C) → escualeno (30C) → colesterol (27 C).

Etapas 1: De acetil-CoA a isopentenil difosfato

La formación del colesterol es la condensación de dos acetil-CoA con la participación de la acetoacetil-CoA sintasa y la HMG-CoA sintasa, el compuesto resultante es el HMG CoA, reduciéndose a mevalonato por la HMG-CoA reductasa. Luego, el mevalonato da lugar al isopentenil difosfato de 5 carbonos, mediante procesos de fosforilación y luego descarboxilación, este proceso requiere energía en la que intervienen tres ATP y dos NADPH. Además el isopentenil difosfato es donante de unidades de isoprenil en otras reacciones de biosíntesis (Horton et al. 2008).

Etapas 2: De isopentenil difosfato a escualeno

El isopentenil difosfato va dar lugar al dimetilalil difosfato debido a la presencia de isopentenil difosfato isomerasa (IDI), a continuación una reacción de condensación, en la que interviene la prenil transferasa, dando lugar a una molécula de 10 C (geranil difosfato) con liberación de pirofosfato. Posteriormente se produce una reacción de condensación, con participación de prenil transferasa, que forma un compuesto de 15 C, denominado farnesil difosfato. La unión de isopreniles produce un hidrocarburo ramificado, con enlaces dobles, repartidos en la posición de ramificación. La unión de dos moléculas de farnesil difosfato en condensación forma una molécula de escualeno, con 30 C. El pirofosfato, cuya hidrólisis impulsa al equilibrio hacia la terminación, se produce en tres etapas en la ruta de la síntesis del escualeno. (Murray R. et al. 2010).

Etapa 3: De escualeno a colesterol

El escualeno da lugar al lanosterol, compuesto cíclico, que presenta un átomo de oxígeno seguida por ciclaciones dando lugar a la formación de un núcleo esteroide con cuatro anillos denominado lanosterol que se segregan en las células que sintetizan el colesterol (Murray R. et al. 2010).

Por otro lado las concentraciones plasmáticas altas de colesterol son un factor importante en la promoción de la aterosclerosis que se caracteriza por la acumulación de colesterol y éster colesteril en las paredes arteriales. Las enfermedades que produce un incremento prolongado de las cifras de LDL-col, IDL-col, quilomicron, o LDL-col en sangre (p. ej., diabetes tipo II, nefrosis lipoidea, hipotiroidismo y otras hiperlipidemia) suelen acompañarse de aterosclerosis inicial o más grave. Los valores normales de colesterolemia total varía en distintas poblaciones (ej. El 25% a 30% de individuos de mediana edad presentan colesterol >6,5 mmol/L en el Reino Unido, a diferencia de una prevalencia notablemente disminuida en China). El riesgo aumenta de forma gradual al hacerlo la concentración de LDL-col y reduce el HDL-col. El riesgo de cardiopatía isquémica es especialmente alto en pacientes con un subtipo de hiperlipoproteinemia fue causado por defectos monogénicos de receptores de LDL-col; este subtipo recibe el nombre de hipercolesterolemia familiar, y la concentración sérica de colesterol en los adultos afectados es generalmente >8 mmol/L en los heterocigotos y 12 – 25 mmol/L en los homocigotos. La producción que no se regula de colesterol puede conllevar a enfermedades graves, así mismo el colesterol formado y el que se obtiene en la dieta incrementa la cantidad requerida para la formación de membranas biológicas, sales biliares y esteroides, pueden conllevar a acumulaciones de colesterol a nivel de las arterias (placas ateroscleróticas) con el resultado de la obstrucción de vasos sanguíneos (aterosclerosis). Los fallos cardiacos debido a la obliteración de las arterias coronarias son la principal causa de muerte. Es por ello que la aterosclerosis está ligada a los niveles altos de colesterol sanguíneo, así como niveles altos de colesterol que se relacionan con el LDL-col; existiendo una correlación inversa entre los niveles de HLD-col y las enfermedades arteriales. (Rang, H., Dale, M., & Ritter, J. 2012).

En la hipercolesterolemia familiar, enfermedad genética humana, los valores de colesterol en suero sanguíneo están incrementados, conllevando a una aterosclerosis grave desde la etapa infantil. El receptor de LDL-col está alterado en dichos pacientes, con los que no se produce la captación, facilitada por el receptor del colesterol transportado por LDL-col. En consecuencia, el colesterol no puede ser eliminado de la circulación sanguínea acumulándose y contribuyendo también a la formación de aterosclerosis. La formación endógena de colesterol extracelular no puede ingresar a las células para regular la formación intracelular (Goldstein, J.L. 2001).

La enfermedad ateromatosa es ubicua y subyace a las causas más frecuentes (infarto de miocardio causado por trombosis) y discapacidad (accidente cerebro vascular, insuficiencia cardíaca) en las sociedades industrializadas. La hipertensión arterial representa uno de los riesgos más importantes de ateroma. El ateroma es una enfermedad focal de la íntima de las arterias de calibre intermedio y grande. Las lesiones evolucionan a lo largo de varias décadas y durante la mayor parte del tiempo son clínicamente asintomática; la aparición de indicativo de enfermedad avanzada. A menudo, la detección por métodos no invasivos de las lesiones pre sintomáticas es complicada, aunque el estudio ecográfico de arterias relativamente y superficiales es el caso de las arterias carótidas que resulta útil; se pueden detectar algunas alteraciones asociadas como la reducción de la distensibilidad aórtica y la deposición de calcio de pulso aórtico y la calcificación de la arteria coronaria respectivamente, las enfermedades de estas arterias del corazón son la causa principal de muerte en los países desarrollados. Estas arterias llevan sangre al corazón se estrechan debido a la formación de depósitos grasos denominados placas ateroscleróticas (que contiene colesterol, proteínas, depósitos de calcio, plaquetas en la sangre y restos celulares. (Goldstein, J.L. 2001).

En condiciones normales de funcionamiento de las HTs, el metabolismo lipoproteico se encuentra regulado en forma coordinada a través de su síntesis y catabolismo. La expresión del gen de colesterol-7-hidroxilasa, es fundamental en la regulación de la formación de ácidos biliares estimulada por HT. Niveles elevados de HTs determinarían, debido a una mayor cantidad de ácidos biliares, una disminución de colesterol intrahepático. Sin embargo, el organismo se encontraría protegido de dicha pérdida por medio del incremento en la síntesis de colesterol a nivel del hígado y por la captación en este órgano de colesterol

desde la circulación sanguínea. Estos procesos se regulan por la HT. Es así que la HT determinaría un aumento de ARNm, proteína, y actividad de la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), enzima importante en la síntesis del colesterol (Ness G, Lopez D, Chambers C y col.1998; Choi J, Choi H. 2000). Por el otro, en la que también estará mediado por la acción de las HTs, conllevaría a una hiper expresión de los receptores de membrana a LDL-col.

Los triacilglicéridos o grasas neutras son lípidos que predominan en la dieta humana, están constituidas por largas cadenas hidrocarbonadas que son importantes en el almacenamiento de energía por la presencia de carbono en una forma reducida y, por lo tanto, proporcionan una elevada energía en el proceso de oxidación y reservas de energía más eficaces que los hidratos de carbono. Por este motivo, estos lípidos son utilizados por muchos organismos como los seres humanos para el almacenamiento de energía. Son ésteres constituidos por el alcohol glicerol y tres ácidos grasos; y se forman mediante una reacción de esterificación. Los triacilglicéridos son el almacén de energía en las células, constituyendo la reserva de energía.

El almacenamiento de los ácidos grasos en el organismo se realiza en gran parte en forma de triacilglicerol. Estas sustancias son triésteres de ácidos grasos y glicerol. En condiciones normales los triglicéridos (TG) se almacenan en el citosol de las células del tejido hepático, tejido adiposo y tejido intestinal constituyendo la mayor reserva de energía del organismo (Mathews, C., Van Holde, K. E. & Ahern, K. G. 2002).

En las células epiteliales intestinales, el triacilglicerol se convierte en un componente de los quilomicrones y los ácidos grasos se almacenan en el tejido adiposo. La síntesis se produce en el hígado y el tejido adiposo; el glicerol 3-fosfato da la porción glicerol el cual va a reaccionar con 3 ácidos grasos para formar un triacilglicerol. En el hígado, el triacilglicerol que surge a partir de la lipogénesis, ácidos grasos libres y remanentes de quilomicrones se secreta hacia la circulación en VLDL, dicho triacilglicerol tiene un destino similar al de los quilomicrones.

El tejido adiposo, que carece de glicerolcincasa, no puede producir glicerol 3-fosfato a partir de glicerol. Tanto el hígado como el tejido adiposo pueden convertir la glucosa en

dihidroxiacetona fosfato (DHAP) a través de la glucólisis; la DHAP es reducida por el NADH a glicerol 3-fosfato. El triacilglicerol se almacena en el tejido adiposo. En el hígado, este compuesto se incorpora a las VLDL, que van a hacia la sangre. Finalmente, los grupos acilos grasos se almacenan en los triacilgliceroles del tejido adiposo.

Los triacilgliceroles se hidrolizan a ácidos grasos y glicerol por la lipoproteinlipasa, que está unida a la membrana de las células de las paredes de los capilares del tejido adiposo. La lipoproteinlipasa es sintetizada en las células adiposas y secretadas por un proceso estimulado por la insulina, cuya concentración es elevada después de una comida. La apoproteína C_{II}, que es transferida de las HDL-col a los quilomicrones y las VLDL, es un activador de la lipoproteinlipasa. (Mathews, C., Van Holde, K. E. & Ahern, K. G. 2002).

Con respecto a los TG, se ha reportado que las HTs conllevarían a un aumento de su formación. Sin embargo, paralelamente estaría incrementando su catabolismo, ya que un mayor aumento de las enzimas regulatorias del metabolismo lipoproteicos compensaría el exceso de triglicéridos que circulan por la sangre (Kussi T et al, 1988).

Las hormonas tiroideas intervienen en el metabolismo de los lípidos, incluyendo la síntesis, la movilización y la degradación, estimulan la acción enzimática y beta-adrenérgica, la degradación de estos compuestos a nivel del tejido graso, permitiendo la beta-oxidación de los lípidos a nivel muscular y hepático. De igual modo, estas hormonas, facilitan la degradación del colesterol, así como su conversión a ácidos biliares y aceleran el recambio de la LDL-col, posiblemente por estimulación en la formación de sus receptores o por la degradación de ésta (Guyton A, Hall J. 2007), en las enfermedades tiroideas, la dislipidemia y las anomalías metabólicas se presentan, sumadas a las alteraciones inducidas por las hormonas de la tiroides, lo que se traduce en el riesgo alto de enfermedades cardiovasculares (Jenkins DJ, et al. 2009).

La disfunción tiroidea subclínica, es un trastorno que puede ocurrir en individuos asintomáticos o con mínimos síntomas y que se caracteriza por la alteración de los valores de TSH con niveles normales de T4 libre. Cuando las hormonas tiroideas disminuyen en sangre por una disfunción tiroidea, la TSH aumentará con la finalidad de mantener unos niveles normales de dichas hormonas; y al contrario, cuando aumentan los valores de las hormonas tiroideas, la TSH va a disminuir. Pequeños cambios en las hormonas tiroideas en

suero (menos de un 20%), pueden conllevar a grandes variaciones en la concentración de TSH en sangre (Jenkins DJ, et al. 2009).

El hipotiroidismo subclínico conlleva al desarrollo de patologías cardiovasculares el cual se demuestra que niveles de TSH mayor de $2,5\mu\text{UI/mL}$ se presenta disfunción endotelial. En algunas investigaciones se ha encontrado correlación directa entre los valores de TSH normal-alto con dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad así como también disfunción endotelial, así mismo en la aterosclerosis, se encuentran elevados en proporción directa a los valores de TSH. Estudios demuestran que a medida que la TSH aumenta, los valores disminuyen en la vasodilatación arterial mediada por flujo, conllevando la presencia de disfunción endotelial, lo cual confirma que frente a valores medio- altos del TSH el vaso sanguíneo pierde su capacidad de relajarse y así mismo tener propiedades antitrombóticas (Kung, Pang, & Janus, 1995).

La base del diagnóstico del hipotiroidismo subclínico es TSH elevada que presenta hormonas tiroideas normales. Es importante señalar que no todo aumento de TSH significa hipotiroidismo. La disfunción tiroidea presenta manifestaciones clínicas de un hipo o hipertiroidismo, que se evidencia cuando un paciente no recibe tratamiento, conllevando a padecer afecciones como falla cardíaca, fibrilación auricular y coma mixedematoso que produce un deterioro en la calidad de vida de la persona. Trastornos de la glándula tiroides puede llevar a valores anormalmente altos o bajos de TSH sanguíneo. El hipotiroidismo, manifiesto y subclínico, cursa con aumento del colesterol en plasma. Sin embargo, la síntesis intracelular del colesterol está disminuida (Sharma, et al, 2011).

El Hipertiroidismo, tanto manifiesto como subclínico, cursa con disminución del colesterol en plasma. Sin embargo, la síntesis intracelular del colesterol está aumentada. El hipertiroidismo es una patología, en que la glándula tiroidea se encuentra demasiado activa. Las secreciones elevadas de hormonas tiroideas se liberan a la circulación sanguínea, produciendo secreción de la tirotrópina hasta llegar a niveles anormalmente bajos. Una hiperactividad de la tiroides puede tratarse mediante drogas que bloqueen la función de la tiroides o tratamientos que eliminen el tejido tiroideo. Luego del tratamiento los niveles de TSH aumentan, a menos que el tejido de la tiroides se haya eliminado, los pacientes desarrollan hipotiroidismo (Xu, et al.,2012).

Anormalidades de la tiroides de la TSH pueden ser originadas por problemas con la glándula tiroides como productos del hipertiroidismo o hipotiroidismo. En estos procesos, los niveles de T3 y T4 son demasiado elevados o demasiado disminuidos. Valores elevados de TSH se producen cuando las hormonas tiroideas están disminuidos debido a que la glándula pituitaria está tratando de estimular su producción. Cuando los niveles de TSH son bajos, conlleva a más producción de T3 y T4, porque ya se encuentra demasiado en el organismo (Chao, X., et al, 2012).

El hipotiroidismo y el hipertiroidismo no siempre proceden de los mismos orígenes, no es muy común que las mujeres desarrollen hipotiroidismo, en muchos casos, no hay una disfunción específica, característico de una inflamación de la glándula. Una de las causas principales de hipotiroidismo es una patología autoinmune denominada Tiroiditis de Hashimoto, la destrucción de la glándula tiroides también da lugar a hipotiroidismo. Estos trastornos ocurren en individuos asintomáticos cuyos valores de TSH pueden ser elevados o disminuidos con valores normales o cercanos de las hormonas tiroideas en sangre.

El hipertiroidismo subclínico es caracterizado por niveles normales de T3 o T4 con TSH disminuida o en algunos casos suprimida. En la práctica clínica la TSH disminuida puede darse en varias etiologías (Liu, X. L, 2014).

El término hipotiroidismo subclínico se da en niveles de TSH elevado con hormonas tiroideas dentro de los valores normales, pudiendo presentarse los pacientes con estas condiciones asintomáticas o no.

CAPITULO III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de investigación

3.1.1 Tipo de diseño: Es una investigación no experimental.

3.1.2 Tipo de estudio: Analítico, descriptivo, prospectivo y correlacional.

3.1.3 Instrumentos recolectores: Ficha de cuantificación de datos y carta de consentimiento (ANEXOS 1 y 2).

3.2 Unidad de análisis

Grupo de Investigación: Análisis Bioquímicos, Clínicos y Toxicológicos en salud y enfermedad (ANBICLIT) y Laboratorio del Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos (SAAAC) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3.3 Población de estudio

Se consideran para el estudio 250 personas del Servicio de Endocrinología de los diversos hospitales de Lima a los cuales se les solicitaron ordenes de análisis de TSH, colesterol y TG, así como los criterios de inclusión y exclusión, y cuyas muestras se procesaron en el Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos de los años 2010 al 2015, y en el Laboratorio de Análisis Clínicos de ANBICLIT de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica.

3.3.1 Criterios de inclusión

- Sujetos aparentemente sanos que acuden al SAAAC con solicitud médica de TSH, colesterol y TG en los años 2010 al 2015.
- Pacientes con disfunción tiroidea subclínica en pacientes del SAAAC años 2010 al 2015.

3.3.2 Criterios de exclusión:

- Padeecer enfermedades crónicas o neurológicas.
- Recibir tratamiento para disfunción tiroidea subclínica.

3.4 Técnicas de recolección de datos

La recolección de la información estará basada propiamente a los sujetos aparentemente sanos con solicitud médica de TSH, colesterol y TG, así como pacientes con disfunción tiroidea subclínica que acudieron al SAAAC en los años 2010 al 2015, los mismos que serán ingresados en una ficha de trabajo, manteniendo la confiabilidad en la toma de pruebas de laboratorio.

3.5 Variables evaluadas

Los pacientes que acudieron con un ayuno mínimo de 8 horas y con solicitud médica. La realización y procesamiento de las muestras se realizará de manera consecutiva en el tiempo especificado, seleccionados según el criterio de inclusión.

3.6 Procedimiento

Determinación de TSH

Método Inmunoenzimático ELISA.

Fundamento: La prueba de TSH por ELISA se basa en el principio de una fase sólida ligado a enzima prueba de inmunoensayo. El sistema de ensayo utiliza un anticuerpo monoclonal único dirigido hacia un determinante antigénico distinto en la molécula de TSH intacto.

Anticuerpo de ratón anti-TSH monoclonal se utiliza para la fase sólida (pocillos de microtitulación) inmovilización y un anticuerpo de cabra anti-TSH es en el anticuerpo-enzima (Peroxidasa de rábano picante) solución de conjugado. Se deja que la muestra de prueba para reaccionar simultáneamente con los dos anticuerpos, siendo lo que resulta en las moléculas de TSH intercalado entre los anticuerpos ligados a enzimas en fase sólida y después de incubación a temperatura ambiente, los pocillos se lavan con agua para eliminar los anticuerpos marcados no unidos. Se añade una solución de TMB, lo que resulta en el desarrollo de un color azul. El color desarrollo se detiene con la adición de HCl 2N, y se cambia el color a amarillo y se mide espectrofotométricamente a 450 nm. La concentración de TSH es directamente proporcional a la intensidad de color de la muestra de ensayo (Burger, 1977).

Procedimiento de ensayo

1. Se utilizará el número deseado de pozos cubiertos en el soporte.
2. Dispensar 50 μ L de estándares, muestras y controles en los pozos correspondientes.

3. Dispensar 100 μL de reactivo de conjugado enzimático en cada pocillo.
4. Mezclar bien durante 30 segundos. Es muy importante tener completa la mezcla en este paso.
5. Incubar a temperatura ambiente (18-22 $^{\circ}\text{C}$) durante aproximadamente 60 minutos.
6. Retirar la mezcla de incubación sacudiendo el contenido de la placa en un envase.
7. Enjuagar y sacudir los pozos de microtitulación 5 veces con tampón de lavado (1X).
8. Tras el último lavado, eliminar el contenido de agua de los pocillos sacudiéndolos contra un papel absorbente.
9. Dispensar 100 μL de solución de TMB en cada pocillo. Mezclar suavemente durante 5 segundos.
10. Incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos.
11. Detener la reacción añadiendo 100 μL de solución de parada a cada pocillo.
12. Mezclar suavemente durante 30 segundos. Es importante asegurarse de que todo el color azul cambia a amarillo completamente.
13. Leer la densidad óptica a 450 nm con un lector de micro pozos.

Resultados

Calcular el valor medio de absorbancia (A_{450}) para cada juego de estándares de referencia, muestras, controles y muestras de pacientes. Construir una curva de calibración graficando la absorbancia media obtenida de cada estándar de referencia contra su concentración en $\mu\text{UI} / \text{mL}$ en papel cuadrulado, con valores de absorbancia en el eje vertical o eje Y y las concentraciones en el eje horizontal o X. Utilizar la media valores de absorbancia para cada muestra para determinar la correspondiente concentración de TSH en $\mu\text{UI} / \text{mL}$ de la curva estándar (Ezrin, 1978).

Rango referencial

TSH: 0,4 – 7,0 $\mu\text{UI} / \text{mL}$

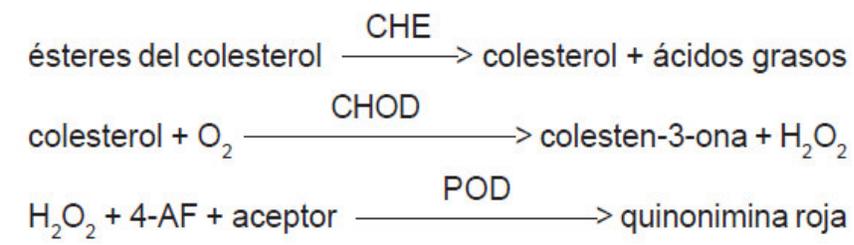
(Soos, 1982)

Determinación de colesterol total

Método enzimático-colorimétrico.

Esterasa Colesterol (CHE), Oxidasa colesterol (CHOD) y peroxidasa (POD).

Fundamento: Los ésteres de colesterol son hidrolizados a colesterol y ácidos grasos por la colesterol esterasa. El colesterol formado es oxidado por la colesterol oxidasa a colestén-3-ona y peróxido de hidrógeno. Finalmente, el peróxido de hidrógeno reacciona con 4-aminofenazona (4-AF) en presencia de peroxidasa dando una coloración roja.



El color formado es proporcional a la cantidad de colesterol que se encuentra presente en la muestra (Tietz, 1976).

Procedimiento de ensayo

1. Condiciones :

- Longitud de onda: 505 nm.
- Temperatura: 37 °C.

2. En tres cubetas señalados como B (Blanco), S (Estándar) y D (Desconocido):

	Blanco	Estándar	Desconocido
Reactivo de trabajo (mL)	1,0	1,0	1,0
Estándar (µL)	-	10	-
Muestra problema (µL) (suero)	-	-	10

3. Homogenizar.

4. Incubar por 5 minutos en baño María a 37 °C.

5. Llevar a cero el equipo del espectrofotómetro utilizando para ello agua destilada.

6. Hacer la lectura de la absorbancia (A) del estándar y el desconocido, frente al blanco del reactivo.

Cálculos

$$\frac{(A)_{\text{Muestra}}}{(A)_{\text{Estándar}}} \times 200 \text{ (Conc. del estándar)} = \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ de Colesterol.}$$

Rangos referenciales

El grupo de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) nos dan los siguientes rangos de referencia:

Colesterol total (mg/dL)	Rangos
Menores de 200	normal
200 a 239	moderada
Por encima de 240	elevado

Fuente: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)

Determinación de TG

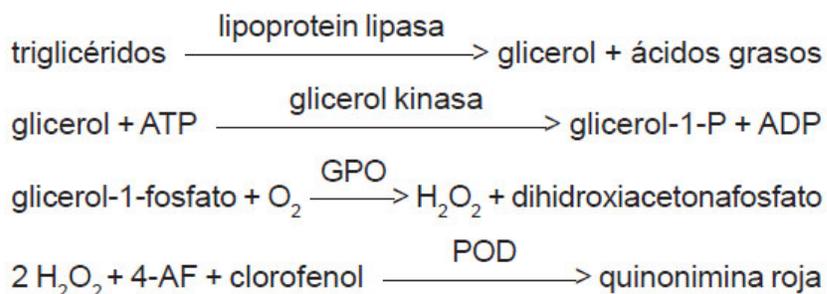
Método enzimático-colorimétrico.

Glicerol fosfato oxidasa (GPO), peroxidasa (POD).

Fundamento: Los TG se incuban a 37° C con lipoprotein-lipasa, liberan glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol se va a fosforilar por el ATP en presencia de glicerol quinasa produciendo glicerol-1-fosfato y adenosina-5-difosfato (ADP).

El glicerol-1-fosfato se convierte a dihidroxiacetona fosfato y peróxido de hidrógeno por acción del glicerol fosfato oxidasa.

Luego, el peróxido de hidrógeno interactúa con el 4-aminofenazona (4-AF) y clorofenol, esta reacción es catalizada por la peroxidasa produciendo coloración roja.



El color formado es proporcional a la cantidad de colesterol presente en la muestra (Fossati, 1982).

Procedimiento

- Condiciones del ensayo:
 - Longitud de onda de 505 nm.
 - Temperatura 37 °C.
- En tres cubetas marcados con B (Blanco), S (Standard) y D (Desconocido), poner:

	B	S	M
Reactivo de trabajo (mL)	1,0	1,0	1,0
Estándar (µL)	-	10	-
Muestra (µL) (suero)	-	-	10

- Homogenizar e incubar por 5 minutos a Baño María a 37 °C.
- Llevar a cero el espectrofotómetro utilizando agua destilada.
- Leer la absorbancia (A) del estándar y el desconocido, frente al Blanco del reactivo.

Cálculos

$$\frac{(A)\text{Muestra}}{(A)\text{Estándar}} \times 200(\text{Conc. del estándar}) = \text{mg/dL de TG}$$

Rangos referenciales

El grupo de expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP), nos da los siguientes valores de TG y sus rangos :

TG (mg/dL)	Rangos
Menores de 150	normal
150 a 199	moderado
Por encima de 200	elevado

Fuente: McGowan, 1983.

3.7 Análisis estadístico

Los datos fueron recopilados en una base de datos que presentan informaciones sobre algunas variables como: edad, género, determinaciones séricas para pruebas bioquímicas.

Luego, para el procesamiento y los análisis de los datos se procedió a utilizar el software de programas informáticos estadísticos que constituyen el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 23 para microsoft office Excel para Windows. Se realizaron tablas y gráficas de frecuencias con la finalidad de evaluar la cantidad de casos con los distintos parámetros bioquímicos.

Se realizaron estadísticas (media aritmética y desviación estándar, valores mínimos y máximos) de cada parámetro bioquímico evaluado.

Asimismo, se aplicó el test de Chi cuadrado para determinar si existe relación entre las variables, considerándose una $\text{sig} < 0,05$.

3.8 Consideraciones éticas

Los pacientes que acudieron al Grupo de Investigación y el Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos, contaron con charlas informativas y con un consentimiento firmado por cada uno de ellos, donde expresan su autorización a participar en las pruebas clínicas realizadas en el Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos (SAAAC) y en el Laboratorio de Análisis Clínicos de ANBICLIT de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ellos conocen que el investigador está comprometido a la confidencialidad de toda información.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Tabla 1. Datos de 250 sujetos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica para TSH, colesterol y TG

Variable	N	Media	Error estándar	Desv. Est.	Coef. Variac.	Mínimo	Máximo
Colesterol (mg/dL)	250	189.64	2.68	42.31	22.31	97	380
TG (mg/dL)	250	155.76	4.52	71.45	45.87	71	415
TSH (μ UI/dL)	250	1.1022	0.0727	1.1499	104.33	0.2	7.9

Tabla 2. TSH (μ UI/dL) según género

Género	N	Media
Femenino	197	1.1023
Masculino	53	1.102

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no \Rightarrow): Valor T = 0.00 Valor p = 0.997 GL = 79

Se presenta las medias de TSH según género femenino y masculino, en la que encontramos que no tiene efecto estadísticamente significativo en la concentración de TSH respecto al género.

Tabla 3. TSH según grupo de edades

		TSH						Total	
		Hipo		Normal		Hiper		n	%
		n	%	n	%	n	%		
Edad en años	27-42	3	13%	120	97%	0	0%	123	100%
	43-59	10	11%	75	84%	4	5%	89	100%
	60-75	10	26%	28	74%	0	0%	38	100%
		23		223		04		250	

Tabla 4. Colesterol (mg/dL) según género

Sexo	N	Media
Femenino	197	186,2
Masculino	53	202,6

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = -2.33 Valor p = 0.022 GL = 74

Tabla 5. Colesterol según grupo de edades

		Colesterol						Total	
		Hipo		Normal		Hiper		n	%
		n	%	n	%	n	%		
Edad en años	27-42	0	0%	90	76%	28	24%	118	100%
	43-59	0	0%	40	49%	42	51%	82	100%
	60-75	0	0%	28	56%	22	44%	50	100%
		0		158		92		250	

Tabla 6. TG (mg/dL) según género

Sexo	N	Media
Femenino	197	156,5
Masculino	53	153,1

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = 0.29 Valor p = 0.772 GL = 78

Tabla 7. TG según grupo de edades

		Trigliceridos						Total	
		Hipo		Normal		Hiper		n	%
		n	%	n	%	n	%		
Edad en años	27-42	0	0%	90	94%	6	6%	96	100%
	43-59	0	0%	55	47%	62	53%	117	100%
	60-75	0	0%	15	41%	22	59%	37	100%
		0		160		90		250	

Tabla 8. TSH (μ UI/dL) Colesterol (mg/dL) TG (mg/dL) en sujetos de género femenino

Variable	N	Media	Error estándar	Desv. Est.	Coef. Variac.	Mínimo	Máximo
Colesterol (mg/dL)	197	186,15	2,88	40,43	21,72	97	380
TG(mg/dL)	197	156,47	5,03	70,59	45,11	71	415
TSH (μ UI/dL)	197	1,1023	0,0814	1,1431	103,7	0,2	7,9

Tabla 9. Número y porcentajes de normalidad, valores disminuidos y elevados de TSH, colesterol y TG en sujetos de género femenino

Colesterol			TG			TSH		
Hiper	Normal	Hipo	Hiper	Normal	Hipo	Hiper	Normal	Hipo
65	132	0	74	123	0	3	176	18
32,99%	67,01%	0	37,56%	62,44%	0,00	1,52	89,34%	9,14%

Así mismo podemos encontrar los valores elevados o disminuidos de los tres parámetros en estudio, notándose un incremento en los valores de colesterol de la población femenina.

Tabla 10. TSH (μ UI/dL), colesterol (mg/dL) y TG (mg/dL) en sujetos de género masculino

Variable	N	Media	Error estándar	Desv. Est.	Coef. Variac.	Mínimo	Máximo
Colesterol (mg/dL)	53	202,58	6,43	46,85	23,12	97	380
TG(mg/dL)	53	153,1	10,3	75,2	49,11	71	336
TSH (μ UI/dL)	53	1,102	0,163	1,186	107,64	0,2	7,9

Tabla 11. Número y porcentajes de normalidad, valores disminuidos y elevados de TSH, colesterol y TG en sujetos de género masculino

Colesterol			TG			TSH		
Hiper	Normal	Hipo	Hiper	Normal	Hipo	Hiper	Normal	Hipo
27	26	0	16	37	0	1	47	5
50,94%	49,06%	0	30,19%	69,81	0,00%	1,89%	88,68%	9,43%

De igual manera observamos un mayor incremento de pacientes con el colesterol elevado de la población masculina.

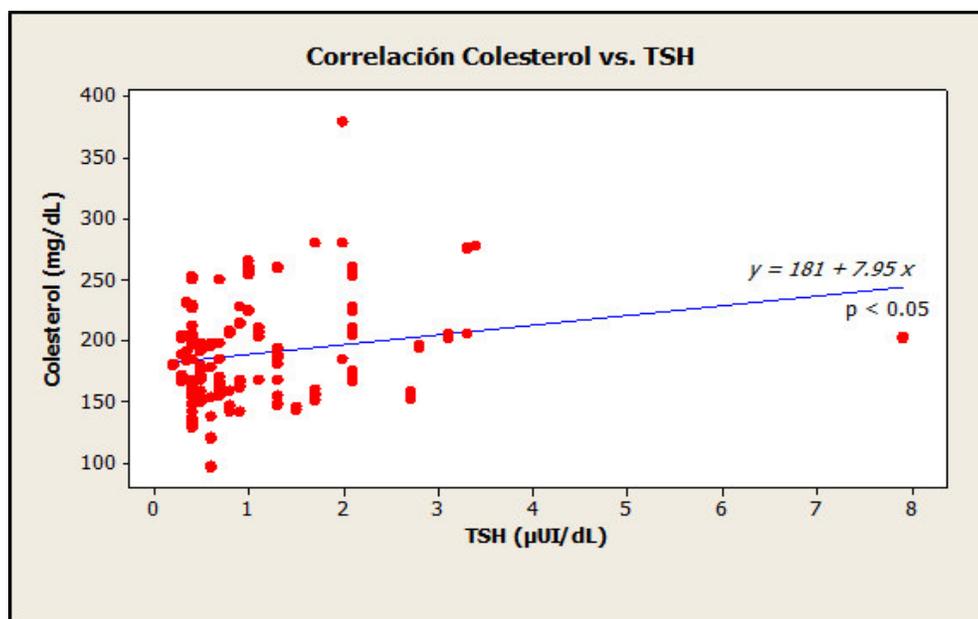


Figura 1. Correlación de TSH vs colesterol

Por otro lado podemos notar que existe una correlación estadísticamente significativa entre los valores de TSH con el colesterol.

Tabla 12. Correlación de colesterol vs TSH incrementado

Colesterol (mg/dL)	N	Media
Colesterol (TSH normal)	231	189,9
Colesterol (TSH incrementada)	4	203,5

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = -4.66 Valor P = 0.000 GL = 228

Diferencia significativa

Se encuentra efecto estadísticamente significativo de valores incrementados de TSH sobre la concentración de colesterol en la población estudiada

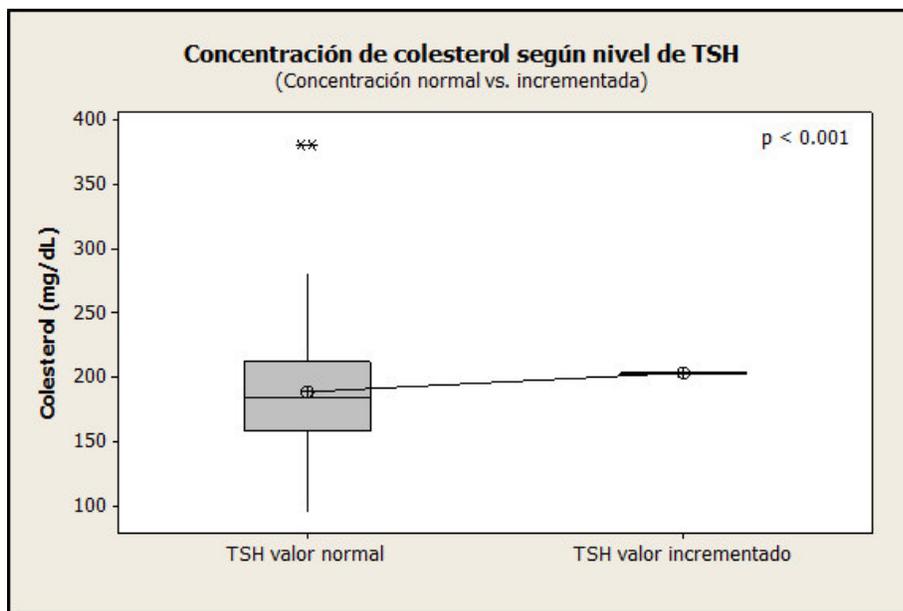


Figura 2. Correlación de colesterol vs TSH incrementado

Tabla 13. Correlación entre colesterol y TSH disminuido

Colesterol	N	Media (mg/dL)
Colesterol (TSH normal)	231	189,9
Colesterol (TSH disminuida)	15	182,5

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = 1.56 Valor P = 0.127 GL = 34

Diferencia no significativa

No se encuentra efecto estadísticamente significativo de valores disminuidos de TSH sobre la concentración de colesterol en la población estudiada

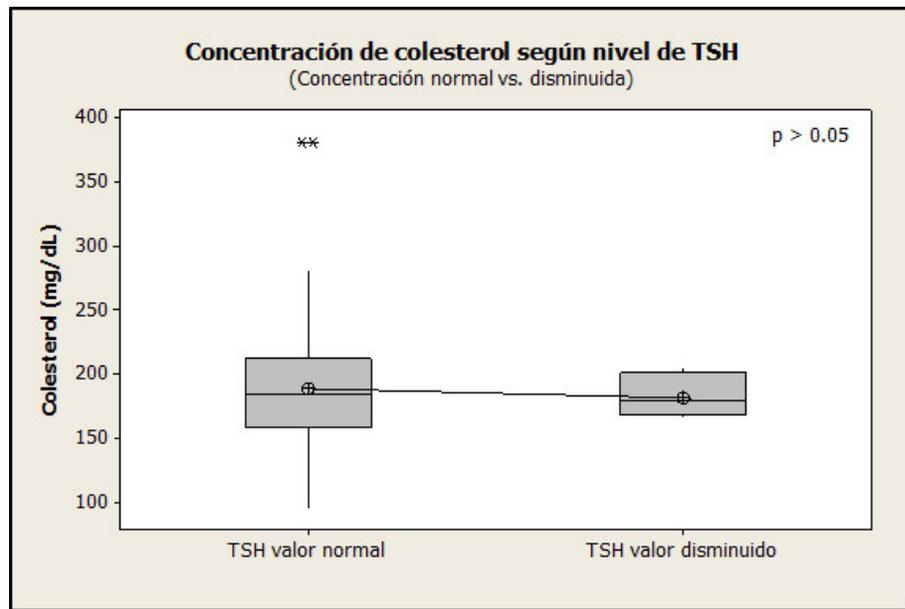


Figura 3. Correlación entre el colesterol y TSH disminuido

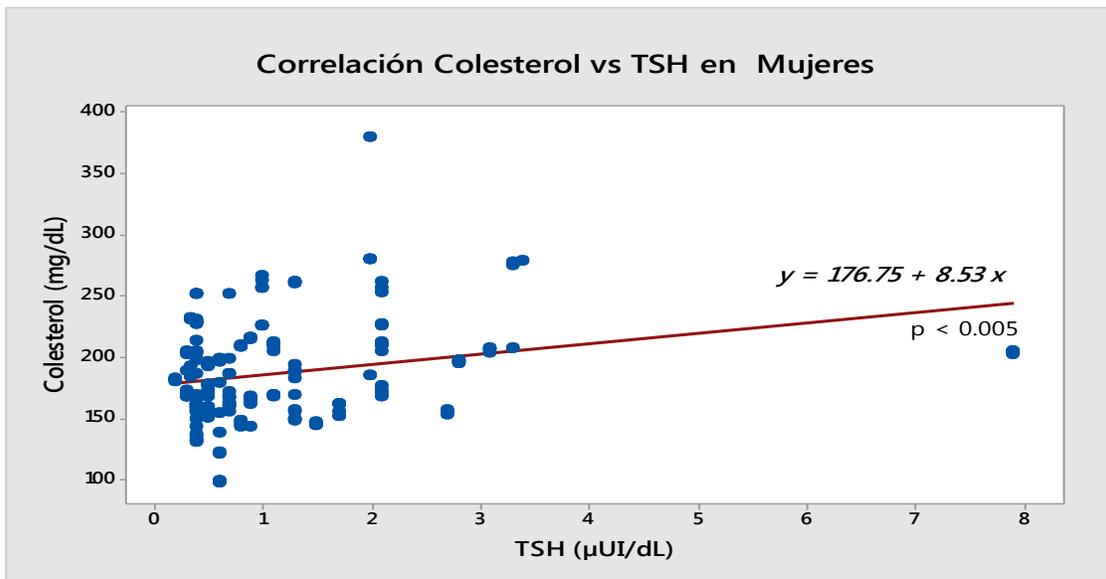


Figura 4. Correlación Colesterol vs TSH en mujeres

Correlación significativa

Así mismo existe una correlación del colesterol total con el TSH en el género femenino

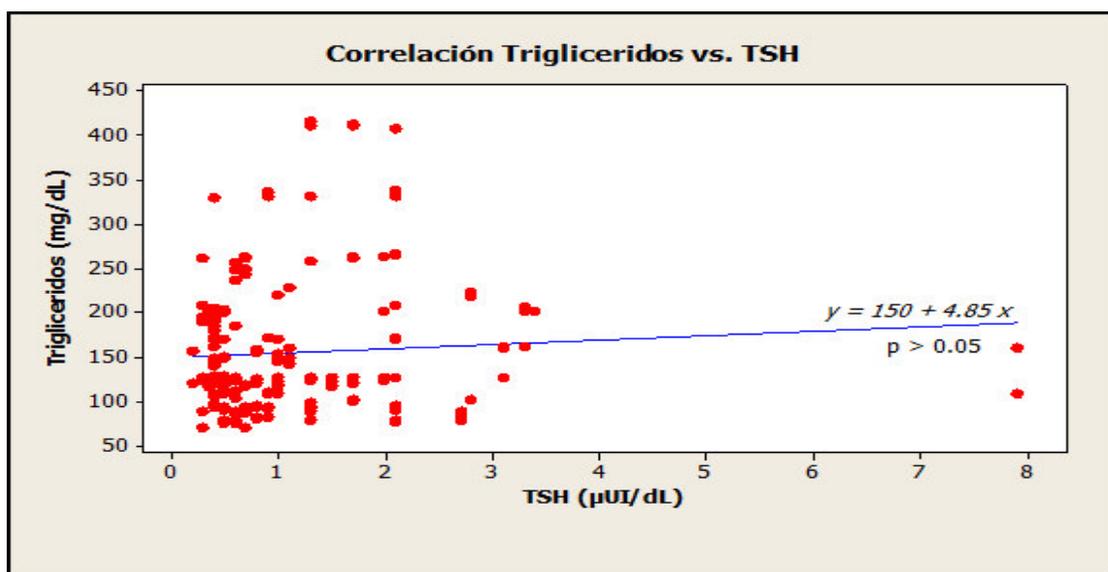


Figura 5. Correlación TG vs TSH

Correlación estadísticamente no significativa

Se presenta una correlación estadísticamente no negativa entre los TG con el TSH.

Tabla 14. Correlación de TG vs TSH incrementado

TG (mg/dL)	N	Media
TG (TSH normal)	231	156,5
TG (TSH incrementada)	4	121,8

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = 2.55 Valor P = 0.084 GL = 3

Diferencia no significativa

No se encuentra efecto estadísticamente significativo de valores incrementados de TSH sobre la concentración de TG en la población estudiada

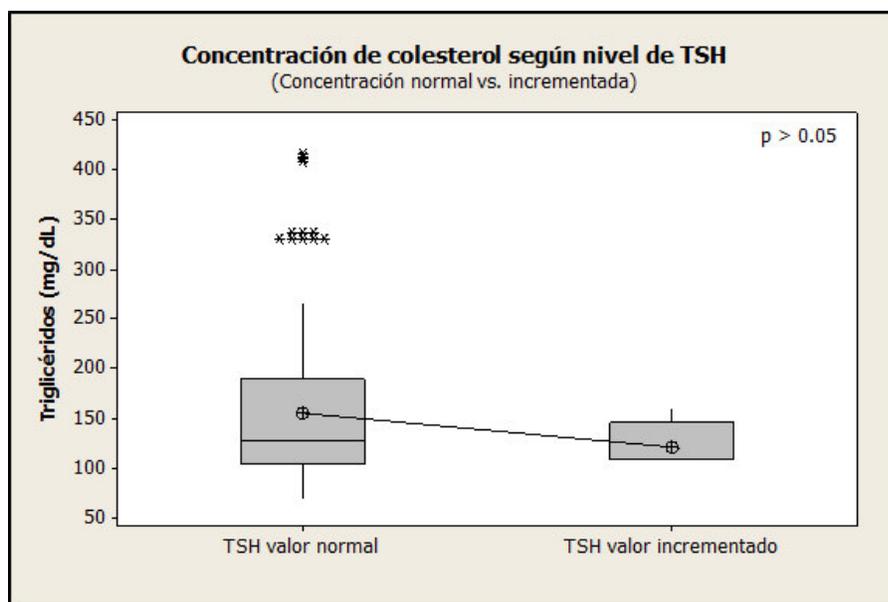


Figura 6. Correlación de TG vs TSH incrementado

Tabla 15. Correlación de TG vs TSH disminuido

TG (mg/dL)	N	Media
TG (TSH normal)	231	156,5
TG (TSH disminuida)	15	153,4

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = 0.20 Valor P = 0.841 GL = 17

Diferencia no significativa

No se encuentra efecto estadísticamente significativo de valores disminuidos de TSH sobre la concentración de TG en la población estudiada

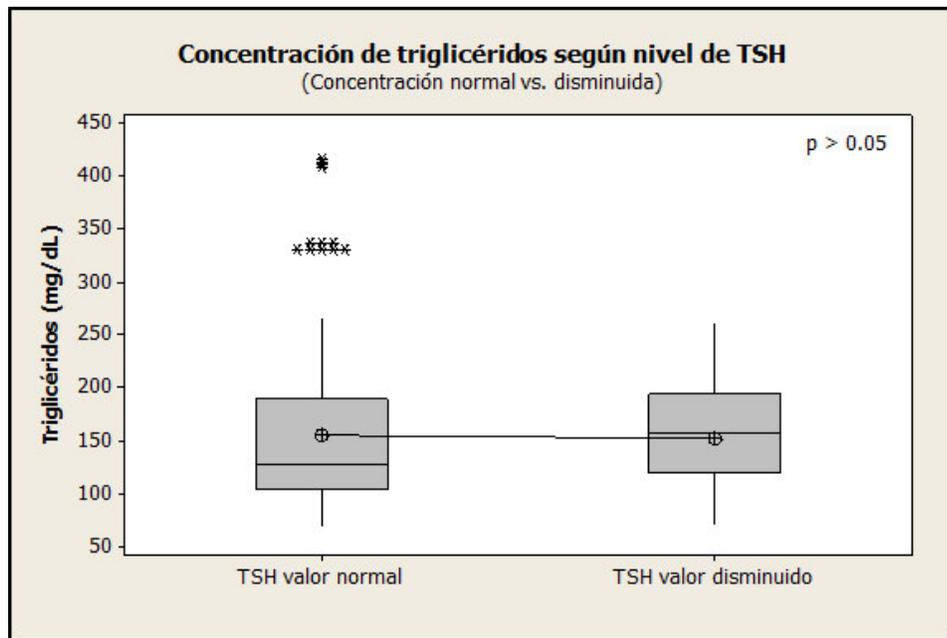


Figura 7. Correlación de TG vs TSH disminuido

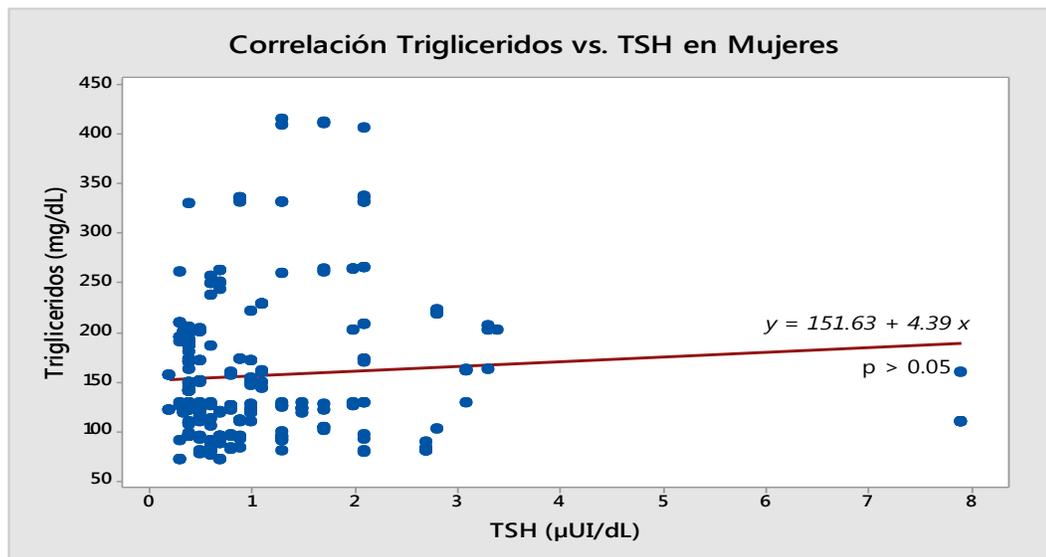


Figura 8. Correlación de TG vs TSH en mujeres.

Correlación no significativa

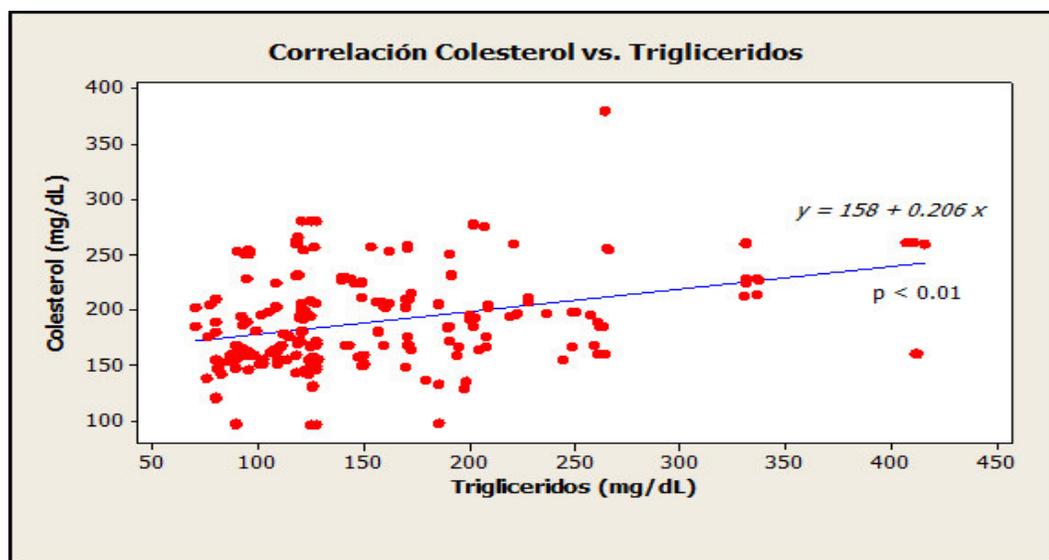


Figura 9. Correlación Colesterol vs TG

Correlación estadísticamente significativa

Así mismo podemos notar que existe una correlación estadísticamente significativa entre los parámetros colesterol total con los TG.

Tabla 16. Valores de colesterol y TG con TSH normales

Variable	N	Media	Error estándar	Desv. Est.	Coef. Variac.	Mínimo	Máximo
Colesterol (mg/dL)	223	188,97	2,96	44,14	23,36	97	380
TG (mg/dL)	223	156,19	4,94	73,81	47,26	71	415

Tabla 17. Valores de colesterol y TG con TSH normales en sujetos de ambos géneros

Sexo	N	Colesterol		TG	
		Normal	Elevado	Normal	Elevado
Hombres	47	25	22	32	15
Mujeres	176	119	57	112	64

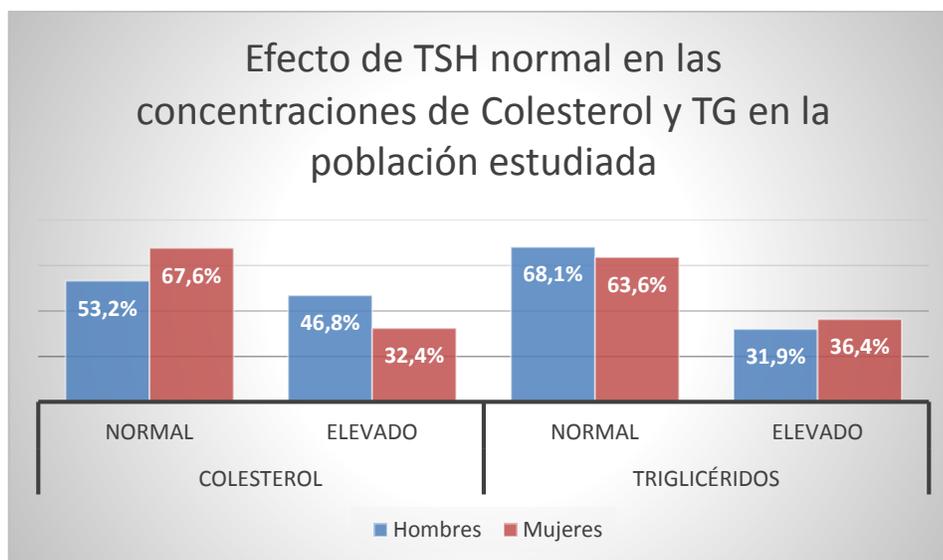


Figura 10. Correlación entre el colesterol y TG vs TSH normal en sujetos de ambos géneros

Este gráfico muestra que cuando el TSH está normal, el colesterol está normal en la mayoría de los casos en hombres y mujeres. En cuanto a los TG, se observa la misma tendencia, hay correlación.

Tabla 18. Valores de colesterol y TG con TSH incrementados (hipotiroidismo subclínico)

Variable	N	Media	Error estándar	Desv. Est.	Coef. Variac.	Mínimo	Máximo
Colesterol (mg/dL)	4	203,5	0,5	1	0,49	202	204
TG (mg/dL)	4	121,8	12,8	25,5	20,94	109	160

Tabla 19. Valores de colesterol y TG con TSH incrementados por género (hipotiroidismo subclínico)

Sexo	N	Colesterol		TG	
		Normal	Elevado	Normal	Elevado
Hombres	1	0	1	1	0
Mujeres	3	0	3	3	0

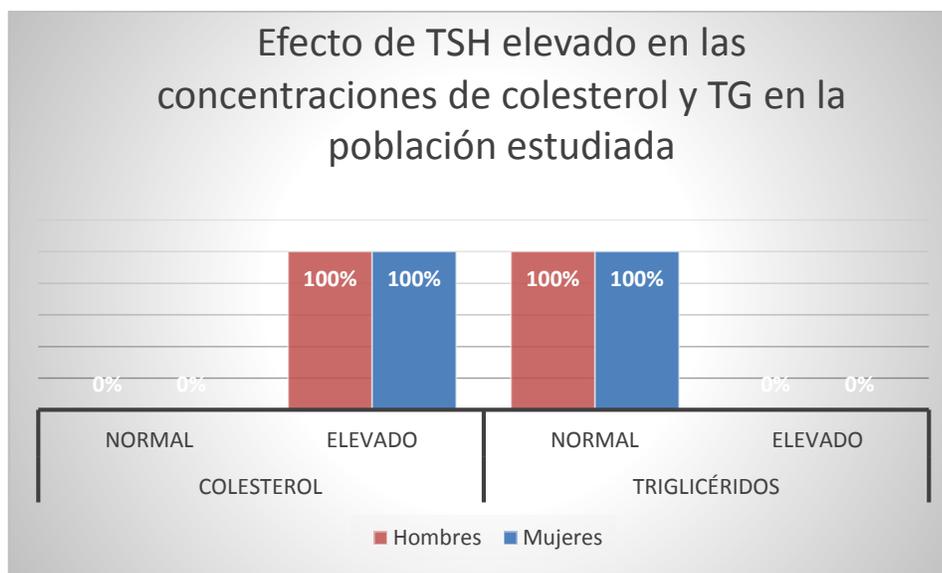


Figura 11. Correlación entre el TSH con el colesterol y TG en sujetos de ambos géneros con hipotiroidismo subclínico

Tabla 20. Valores de colesterol y TG con TSH disminuidos (hipertiroidismo subclínico)

Variable	N	Media	Error estándar	Desv. Est.	Coef. Variac.	Mínimo	Máximo
Colesterol (mg/dL)	23	193,70	4,89	23,47	12,12	167	232
TG (mg/dL)	23	157,5	10,40	50,00	31,74	71	261

Tabla 21. Valores de colesterol y TG en sujetos con TSH disminuidos por género (hipertiroidismo subclínico)

Sexo	N	Colesterol		TG	
		Normal	Elevado	Normal	Elevado
Hombres	5	1	4	4	1
Mujeres	18	13	5	8	10

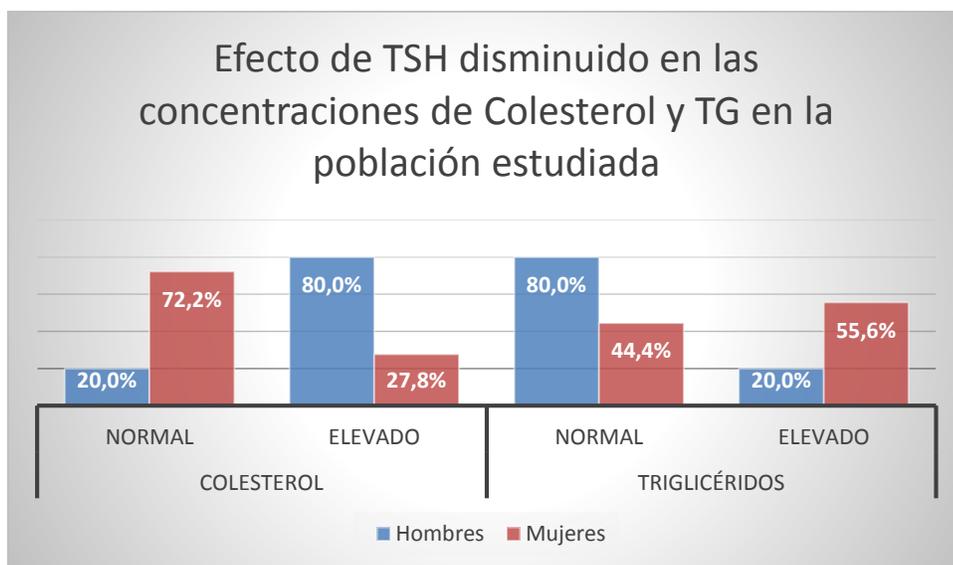


Figura 12. Correlación entre el TSH con el colesterol y TG en sujetos con hipertiroidismo subclínico

Este gráfico muestra que cuando el TSH está disminuido, el colesterol está normal en la mayoría de las mujeres pero elevado en la mayoría de los hombres. En el caso de los TG, ocurre lo contrario. No hay correlación.

CAPITULO V: DISCUSIÓN

La importancia de la hipercolesterolemia leve en el hipotiroidismo subclínico conlleva a un incremento de TSH, estudios realizados en 148 casos conlleva a que el hipotiroidismo subclínico era de dos a tres veces más frecuente en las personas con un colesterol en plasma elevada, (Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM, 1996) mientras que lo reportado en nuestro estudio se encontraron 4 casos con colesterol elevado para hipotiroidismo subclínico (Tabla No. 19).

Otros investigadores (Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM & Gram J. 2004), realizaron un estudio en 212 sujetos, registrando una alta incidencia de hipotiroidismo subclínico (19,7%), demostraron que en estos pacientes se han incrementado los niveles de TG y que el hipotiroidismo subclínico podría ser un factor de riesgo para conllevar a enfermedades cardiovasculares en los hombres más jóvenes, estos datos difieren de lo encontrado en nuestra investigación que es del 9,2%, equivalente a 23 pacientes, así mismo sus valores elevados de TG se encontraron solamente 4 casos (Tabla No. 14).

El estudio que tuvo como objetivo evaluar en 32 sujetos con hipotiroidismo subclínico asintomático se encontró que tuvieron incremento de TG, CT, característicos del desarrollo de la aterosclerosis de riesgo. (Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. 1996) que comparado con nuestro estudio encontramos un incremento de colesterol más no así de TG (Tabla No. 16).

No obstante nuestro estudio se asemeja a los estudios de intervención citados en la base de datos Medline realizados desde enero de 1976 hasta enero de 1995 cuyo objetivo fue describir la asociación entre la hipercolesterolemia y el hipotiroidismo subclínico, El hipotiroidismo subclínico era de dos a tres veces más frecuente en las personas con un colesterol en plasma elevada. Además, los niveles de colesterol en plasma estaban ligeramente elevados en pacientes con disfunción subclínica de la tiroides según Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. (2000) datos muy similares con nuestra investigación (Tabla No. 20).

El hipotiroidismo severo se asocia generalmente con un aumento de la concentración sérica de colesterol y lipoproteínas aterogénicas, la incidencia de infarto agudo de miocardio en pacientes con hipotiroidismo no es frecuente. Sin embargo, los pacientes con hipotiroidismo parecen tener una mayor incidencia de isquemia miocárdica residual

después de infarto agudo de miocardio. Incluso en el hipotiroidismo subclínico, que se caracteriza por niveles de TSH en suero elevadas con concentraciones normales de suero de la hormona tiroidea, la hiperlipidemia leve está presente y puede contribuir a un mayor riesgo de aterogénesis, estos datos que contrastado con nuestro trabajo de investigación nos informa que existe una correlación estadísticamente significativo entre los valores de TSH con el colesterol (Tabla No. 12).

El estudio de Hak A. (2000), refiere que la incidencia de arteriosclerosis o hiperlipidemia era mayor en el hipotiroidismo subclínico en presencia de anticuerpos para la peroxidasa tiroidea, cuyos resultados del estudio, comprobaron una mayor prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en los pacientes con hipotiroidismo subclínico que comparado con nuestro trabajo de investigación solamente encontramos hipercolesterolemia más no hipertriglicéridemia (Tabla No. 18).

Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessel A. 2000, evaluaron la relación de tirotrópina (TSH) con el colesterol total, y TG en pacientes subclínica. Dentro del grupo de pacientes con hipotiroidismo subclínico no hubo relación aparente entre las concentraciones séricas de TSH con las concentraciones de colesterol que eran más altas en el hipotiroidismo, en dicho estudio se encontraron efectos estadísticamente significativo de valores incrementados de TSH con el colesterol en una media de 203,5 mg/dL, mientras que en nuestro trabajo se encontró una media de 193,70 mg/dL (Tabla No. 20).

Duntas LH (2002), refiere que la influencia del hipotiroidismo subclínico sobre los lípidos es directamente proporcional al grado de elevación de TSH y se vuelve más significativa con la progresión del hipotiroidismo subclínico, acelerando de ese modo cualquier propensión a la aterosclerosis, así mismo (Hueston, W. J., & Pearson, W. S. 2004), hace referencia que el hipotiroidismo subclínico, que se define como una elevación leve en los niveles de TSH en pacientes con niveles normales de tiroxina en suero, se ha asociado con los niveles de colesterol sérico elevados en algunas poblaciones de la muestra, mientras que Del Campo del Campo et al. (2004), refiere que en los pacientes con hipotiroidismo subclínico encontró una mayor proporción, estadísticamente significativa presentaron hipercolesterolemia (> 220 mg/dl) y Frias Lopez, 2011, en un estudio realizado en la ciudad de Albacete con 148,934 habitantes, para lo cual obtuvo 100 pacientes en un período de 8 meses, con un resultado de una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 3,8% de la

población general mayor de 14 años, mientras que en nuestra investigación se encontró un porcentaje de 9,14 % (Tabla No. 9).

Walsh (2005), investigó la prevalencia de hipertiroidismo subclínico que fue del 1,8% mientras que en nuestra investigación fue del 9,2%; y la de hipotiroidismo subclínico era 5,6%, mientras que en nuestro trabajo se encontró un 1,6%. Los TG séricos también fueron elevados en pacientes que presentaron hipotiroidismo subclínico, resultados que difieren con nuestro trabajo de investigación el cual fueron más altos en pacientes con hipertiroidismo (Tabla No. 19).

Rizos, C., Elisaf, M., & Liberopoulos, E. (2011),. manifiestan que la disfunción tiroidea tiene un gran impacto sobre los lípidos, así como un número de otros factores de riesgo cardiovasculares. El hipotiroidismo es relativamente común y se asocia con un efecto desfavorable sobre los lípidos. La terapia de sustitución es beneficioso para los pacientes con hipotiroidismo manifiesto, lo que mejora el perfil lipídico. Sin embargo, si el hipotiroidismo subclínico debe ser tratada o no es una cuestión de debate. Por otro lado, el hipertiroidismo se puede asociar con hipocolesterolemia adquirido o mejora inexplicable de perfil de lípidos. En general, la disfunción tiroidea se debe tomar en cuenta al evaluar y tratar a los pacientes con dislipidemia.

La función tiroidea regula una amplia gama de parámetros metabólicos que afecta significativamente el metabolismo de las lipoproteínas, así como algunos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, influyendo así su riesgo general (Duntas LH. 2002; Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. 2000), incluso dentro del rango normal de valores de TSH, un aumento lineal en el colesterol, LDL-col y una disminución lineal de HDL-col los niveles se ha observado con el aumento de TSH (Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. 2007).

La disfunción tiroidea puede tener un efecto importante sobre el perfil lipídico (Liberopoulos EN, Elisaf MS. 2002) trastornos de la tiroides se sabe que influyen en el metabolismo de lípidos y son comunes en pacientes con dislipidemia. El hipotiroidismo manifiesto y subclínica tiene un efecto adverso sobre el perfil de lípidos en suero que pueden predisponer al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Aunque la terapia de sustitución tiroidea es beneficioso para los pacientes con hipotiroidismo manifiesto, la cuestión de si el hipotiroidismo subclínico debe ser tratada permanece sin respuesta. La

asociación entre la autoinmunidad de la tiroides y la lipoproteína (a) los niveles es controversial. El hipertiroidismo puede ser la causa subyacente de hipocolesterolemia adquirida o mejora inesperada del perfil de lípidos de un paciente previamente hiperlipidémicos para la disfunción de la tiroides es crítica en todos los pacientes con dislipidemia, así como en todos los pacientes con mejora inesperada o el empeoramiento de su perfil de lípidos. Trastornos de la tiroides subyacentes deben ser reconocidos y tratados en este entorno (Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway CE. 2000), en 5,862 participantes en una feria de salud en todo el estado de Colorado en 1995 fueron evaluados para la tiroides disfunción. La prevalencia de niveles elevados de TSH en esta población fue del 9,5%, en nuestro caso se encontró un 9,14% de niveles altos en pacientes con hipotiroidismo (Tabla No. 9).

5.1 Pruebas de hipótesis

5.1.1 Hipótesis general

Existe correlación de la TSH con los niveles de Colesterol y TG en sujetos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica del SAAAC años 2010 al 2015.

5.1.2 Hipótesis específicas

Los niveles de la TSH en sujetos aparentemente sanos y pacientes con disfunción tiroidea subclínica por género y grupo etario se encuentran elevados.

El nivel de colesterol en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica por género y grupo etario se encuentra elevado.

Los niveles de TG en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica por género y grupo etario se encuentra elevado.

5.1.3 Pruebas de hipótesis

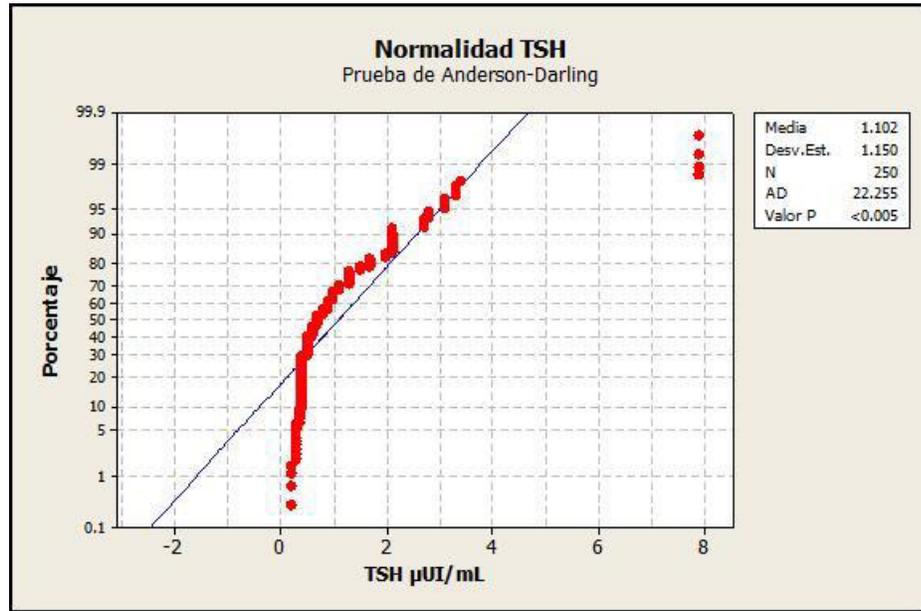


Figura 13. Normalidad de TSH

H0: Los datos siguen una distribución normal ($0, \sigma^2$) Hipótesis nula
H1: Los datos no siguen una distribución normal ($0, \sigma^2$) Hipótesis alterna
 $p < 0.005$ Se rechaza la hipótesis alterna
Por tanto la distribución de TSH en la muestra estudiada, se ajusta a una distribución normal

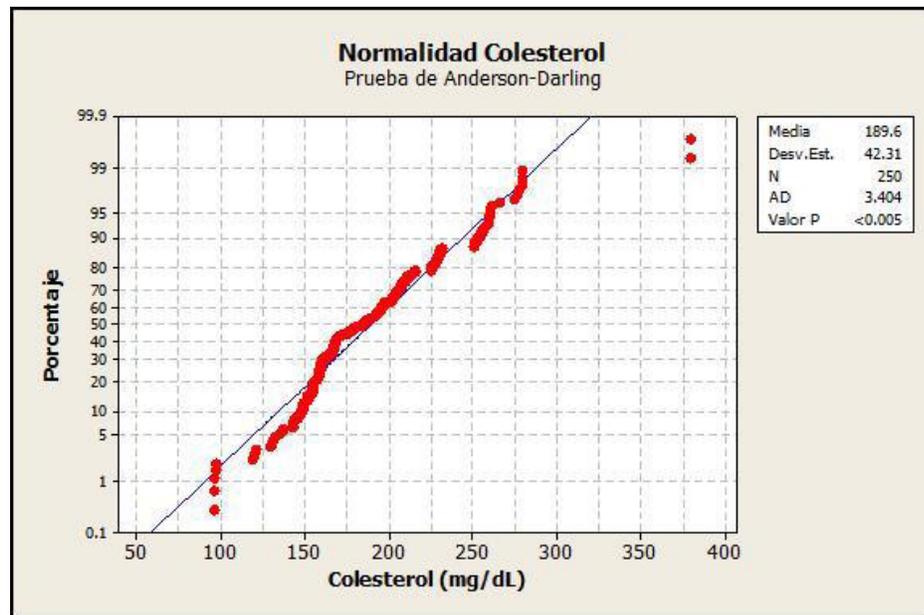


Figura 14. Normalidad de colesterol

H0: Los datos siguen una distribución normal ($0, \sigma^2$) Hipótesis nula
H1: Los datos no siguen una distribución normal ($0, \sigma^2$) Hipótesis alterna
p < 0.005 Se rechaza la hipótesis alterna

Por tanto la distribución de Colesterol en la muestra estudiada, se ajusta a una distribución normal

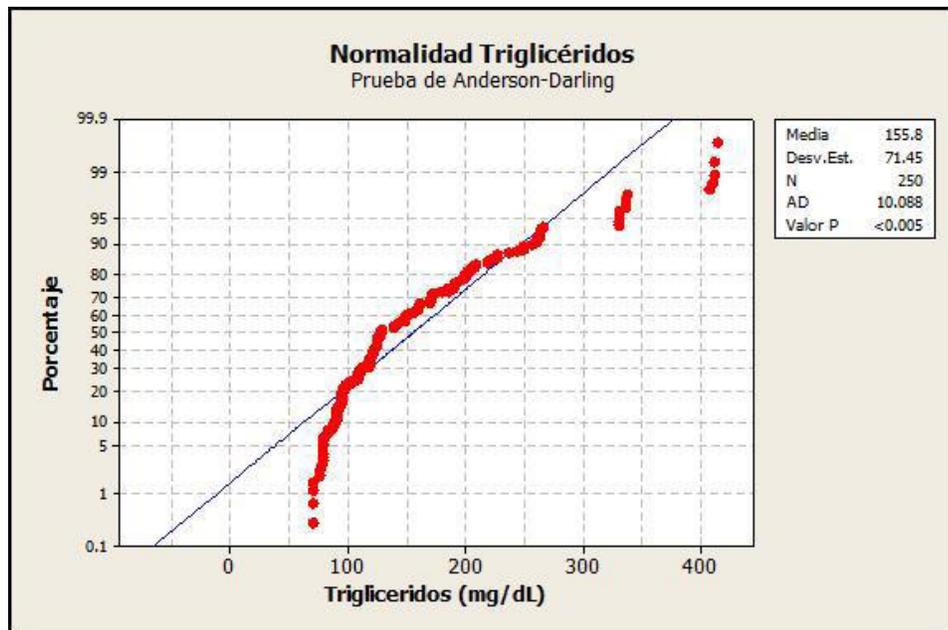


Figura 15. Normalidad de TG

- H0:** Los datos siguen una distribución normal ($0, \sigma^2$) Hipótesis nula
- H1:** Los datos no siguen una distribución normal ($0, \sigma^2$) Hipótesis alterna
- p < 0.005** Se rechaza la hipótesis alterna

Por tanto la distribución de TG en la muestra estudiada, se ajusta a una distribución normal

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

1. Existe correlación estadísticamente significativa entre la hormona estimulante de la tiroides con el colesterol ($p < 0,05$), en consecuencia, las concentraciones de colesterol típicamente están altas en sujetos con hipotiroidismo. No se encontró correlación entre el TSH y los TG ($p > 0,05$).
2. La TSH en sujetos aparentemente sanos es del 88,68% en hombres y 89,34% en mujeres, pacientes con disfunción tiroidea hiper 1,89% para hombres y 1,52% para mujeres, hipo el 9,43% para hombres y 9,14% para mujeres, así mismo el grupo predominante fue de 43 a 59 años en pacientes que presentaban hipo e hipertiroidismo en hombres y mujeres.
3. El colesterol en sujetos aparentemente sanos es del 49,06% y en mujeres 67,01%; en pacientes con disfunción tiroidea hiper 50,94% para hombres y 32,99% para mujeres; así mismo el grupo etario de 43 a 59 años con hipercolesterolemia en hombres y mujeres.
4. Los TG en sujetos aparentemente sanos es del 69,81% en hombres y 62,44% en mujeres, en pacientes con disfunción tiroidea hiper 30,19% para hombres y 37,56% para mujeres; así mismo el grupo etario de 43 a 59 años con hipertrigliceridemia en hombres y mujeres.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asvold, B. O.,** Vatten, Lars, J. , Nilsen, T.L., & Bjoro, T. (2007). The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The Hunt study. *Eur J Endocrinol*, 156, pp. 181-186, doi: 10.1530/eje.1.02333.
- Asranna, A.,** Taneja, R. S., & Kulshreshta, B. (2012). Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine on lipid profile. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(Suppl 2), S347–S349. <http://doi.org/10.4103/2230-8210.104086>.
- Bandyopadhyay, S.K.,** Basu, A.K., Pal, S.K., Roy, P., Chakrabarti, S, Pathak, H.S ., & Murmu, B.K.(2006). A study on dyslipidaemia in subclinical hypothyroidism. *J Indian Med Assoc.*;104, pp.622–4. 626.
- Baynes,,J.W.,** & Domiyniczak,M.H.(2011).*Bioquímica médica. 3ªedición.* Barcelona: Elsevier.
- Biondi, B.,** & Cooper, D.S. (2008). The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29, 76-131. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1210/er.2006-0043>.
- Biradar, S. M.,** & Patil, S. R. (2015). Study of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism *Int J Dr.Shivaleela M. Biradar , and Dr.Santosh . Patil Study of Lipid Profile In Subclinical Hypothyroidism, Int J Pharm Bio Sci July, 6(3), (B) 1- 6.*
- Burger, H. G.,** Patel, Y. C. (1977). Thyrotropin releasing hormone-TSH Clinic. *Endocrinol. and Metab.*, 6, 831-00.
- Cabral, M.D.,** Costa, A.L., Santos, M., & Vaisman, M. (2004).Lipid profile alterations in subclinical hypothyroidism. *Endocrinologist*,14(3), pp.121-5.
- Campos, M.,** Casado, T., & Solis, J. (1995). Occult hypothyroidism in the third age patients in Lima Peru, *Rev Med Hered*, 6,pp. 5 – 10.
- Canaris, G.J.,** Manowitz, N.R., Mayor, G., & Ridgway, E. (2000).The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*,160(4), pp526-534. doi:10.1001/archinte.160.4.526.

- Cuevas, R., & Pérez, B.** (2006). Disfunción Tiroidea Subclínica; *Rev. Invest Clin*, 58, pp. 608-616. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102014000100002.
- Chao, X., Xiaomei, Y., Wenhui, L., Haitao, Y., Chunxiao, Y., Ling, G., & Jiajun, Z.** (2012). Thyroid stimulating hormone, independent of thyroid hormone, can elevate the serum total cholesterol level in patients with coronary heart. *Nutrition & Metabolism*, 9, pp. 44. Disponible en <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/9/1/44>.
- Choi, J., & Choi H.** (2000). The regulatory effects of thyroid hormone on the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Endocr Res*; 26: 1–21.
- Day ,R., Gebhard ,R.L., Schwartz ,H.L., y col.**(1989). Time course of hepatic HMG-CoA reductase activity and mRNA, biliary lipid secretion, and hepatic cholesterol content in methimazole-treated hypothyroid and hypophysectomized rats after triiodothyronine administration: possible linkage of cholesterol synthesis to biliary secretion. *Endocrinology*; 125: 459–468.
- Del Campo del Campo, J.M., López-Torres Hidalgo, J., Requena Gallego, M., et al.** (2004). Perfil lipídico y síntomas en pacientes con hipotiroidismo subclínico. *Medicina de Familia*; 1: 35-41.
- Dominiczak,M.** (2011). *Bioquímica médica*. 3ra ed. Barcelona: Elsevier.
- De Pedro, S., Benozzi, S., Becerra, H., Bonacorsi, S.M., Jouffré, G., Kriplianski, E., Marzialetti, M., Sola, M.O., & Flores, C.** (2012). Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 49(4) Recuperado en 12 de mayo de 2016, Disponible en http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342012000400003&lng=es&tlng=es.
- Duntas, L.H.**(2002) . Thyroid disease and lipids. *Thyroid*,. Apr;12(4):287-93. PMID: 12034052 DOI: 10.1089/10507250252949405.
- Duntas,L.H., & Chiovato, L.**(2014). Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *European Endocrinology*,10(2), pp.157–60 DOI: <http://doi.org/10.17925/EE.2014.10.02.157>.

- Ezrin, C.**(1978). The Thyroid, S. C. Werner and S. H. Ingbar (eds.), Harper and Row, Hagerstown, MD, 9, 174-178.
- Frías López, M. C.,** Tárraga López, P. J., Rodríguez Montes, J. A., Solera Albero, J., Celada Rodríguez, Á., López Cara, M. A., & Gálvez, A. (2011). Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 26(6),pp, 1355-1362. Recuperado en 09 de junio de 2016. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000600024&lng=es&tlng=es.
- Fossati, P.** (1982). Serum Triglycerides Determined Colorimetrically with an Enzyme That Produces Hydrogen Peroxide. *Clin. Chem.* 28/10:2077.
- Fuentes,A.X.,**Castiñeiras,L.M.J., & Queraltó,C.J.M. (1998). *Bioquímica clínica y patología molecular*. 2ª ed. Barcelona:Reverté.
- Garduño-Garcia, J.J.,** Alvirde-Garcia, U., López-Carrasco, G., Padilla Mendoza, M.E., Mehta, R., Arellano-Campos, O., Choza, R., Sauque, L., Garay-Sevilla, M.E., Malacara, J.M., Gomez-Perez, F.J., & Aguilar-Salinas, C.A. (2010). TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* ,163, pp. :273–278 .
- Geng, H.,** Zhang ,X., Wang ,C., Zhao, M., Yu, C., Zhang, B., Wang, Y., Ban B., & Zhao J. (2014).Even mildly elevated TSH is associated with an atherogenic lipid profile in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* Mar 28; doi: 10.3109/07435800.2013.879166.
- Goldstein, J.L.** (2001).*Hipercolesterolemia familiar. Las bases metabólicas y moleculares de la enfermedad hereditaria* . McGraw-Hill , Nueva York.
- Guntaka, M.,** Hanmayyagari, B., Rosaline,M., & Nagesh,V. (2014) Lipid profile in subclinical hypothyroidism: A biochemical study from tertiary care hospital *CHRISMED J Health Res* [serial online] 2014 [cited 2016 May 19];1:266-270 DOI: 10.4103/2348-3334.143014.
- Gupta, G.,** Sharma, P., Kumar, P., & Itagappa, M. (2015). Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers. *Journal of*

Clinical and Diagnostic Research : JCDR, 9(11), BC04–BC06.
<http://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14640.6806> apa.

- Guyton, A., & Hall, J.** (2007). *Tratado de Fisiología Médica*. 11va. ed. Mississippi . Madrid, Elsevier; 918-9430.
- Hak, A.E.,** Pols, H.A., Visser, T.J., Drexhage, H.A., Hofman ,A., & Witteman, J.C (2000). Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med.*,132, pp.270–278. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
- Horton, H. R.,** et al. (2008). *Principios de bioquímica*. 4ta. ed. Pearson Educación de México.
- Hueston, W. J., & Pearson, W.S.** (2004). Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia. *Annals of Family Medicine*, 2(4), pp.351–355. <http://doi.org/10.1370/afm.79>.
- Iqbal , A.,** Jorde, R., & Figenschau, Y. (2006). Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med*, 260 pp. 53–61. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01652.x.
- Jenkins, D.J.,** Wong, J.M., Kendall ,C.W., Esfahani ,A., Ng VW., & Leong ,T.C. (2009). The effect of a plant-based lowcarbohydrate (“Eco-Atkins”) diet on body weight blood lipid concentrations in hyperlipidemic subjects. *Arch Inter Med*; 169:1046-54.
- Jung, C. H.,** Sung, K. C., Shin, H. S., Rhee, E. J., Lee, W. Y., Kim, B. S., ... Kim., S. W. (2003). Thyroid Dysfunction and Their Relation to Cardiovascular Risk Factors such as Lipid Profile, hsCRP, and Waist Hip Ratio in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 18(3), pp.146–153. <http://doi.org/10.3904/kjim.2003.18.3.146>.
- Klein, I., & Ojama, K.** (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*,344(7), pp.501-9. 1056/NEJM200102153440707.
- Kim, Y. A., & Park, Y. J.** (2014). Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease. *Endocrinology and Metabolism*, 29(1),pp. 20–29. Disponible en: <http://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.1>.

- Kung, A.W.C.,** Pang, R.W.C., & Janus, E.D. (1995). Elevated serum lipoprotein (a) in SCH. *Clin Endocrinol* 5;43:445–9.
- Kussi, T.,** Taskinen, M.R., & Nikkila ,E.A. (1988). Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol Metab*; 66: 51–56.
- Kvetny ,J.,** Heldgaard, P.E., Bladbjerg, E.M., & Gram, J.(2004). Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* ,61, pp.232–238. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02088.
- Kronenberg, H.,** & Williams, R.H. (2008.) *Tratado de endocrinología [de] Williams: 11 edición.* Barcelona: Elsevier.
- Laway, B. A.,** War, F. A., Shah, S., Misgar, R. A., & Kumar Kotwal, S. (2014). Alteration of Lipid Parameters in Patients With Subclinical Hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12(3), e17496. <http://doi.org/10.5812/ijem.17496>.
- Liberopoulos, E.N.,** & Elisaf ,M.S. (2002). Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones (Athens)* , 1(4), pp.218-23.
- Liu, X.-L.,** He, S., Zhang, S.-F., Wang, J., Sun, X.-F., Gong, C.-M., Xu, J. (2014). Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 20, 1432–1441. <http://doi.org/10.12659/MSM.891163>.
- Luboshitzky, R.,** Aviv, A., Herer, P., & Lavie, L. (2002). Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 12(5), pp. 421-5.
- Lu, L.,** Wang, B., Shan, Z., Jiang, F., Teng, X., Chen, Y., ... Teng, W. (2011). The Correlation between Thyrotropin and Dyslipidemia in a Population-based Study. *Journal of Korean Medical Science*, 26(2),pp. 243–249. <http://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.2.243>.
- Maleki, N.,** Kazerouni, F., Hedayati, M., Rahimipour, A., & Parham, M.(2015). Subclinical Hypothyroidism and the Alterations of Lipid Profile as a Cardiovascular Risk Factor, *Journal of Paramedical Sciences*, 16 (4),.ISSN 2008-4978.

- Mathews, C.,** Van Holde, K. E. & Ahern, K. G. (2002). *Bioquímica*. 3^{ra} ed. Madrid: Addison Wesley.
- McGowan, M.W.,** et al (1983). A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin. Chem.* 29/3: 538.
- Murray R.** et al. (2010). *Harper Bioquímica Ilustrada* 28^a ed. Mc Graw Hill. México D.F.
- Nahas, E.A.,** Nahas-Neto, J., Mattos Ferreira Santos, P.F., Ferreira da Silva, G., Dalben, I., Pontes, A., & Traiman, P. (2005). Prevalência do hipotireoidismo subclínico e repercussões sobre o perfil lipídico e massa óssea em mulheres na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 27(8), pp. 467-472. <https://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032005000800006>.
- Nelson, D.L.,** Cox, M., Lehninger, A. (2009). *Lehninger principios de Bioquímica*. 5ta ed. Barcelona. Omega.
- Ness, G.,** & Lopez, D. (1995). Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 alpha hydroxylase by thyroid hormone. *Arch Biochem Biophys*; 323: 404-408.
- Ness G,** Lopez D, Chambers C y col. (1998). Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94091 on serum lipoprotein levels and hepatic low density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. *Biochem Pharmacol* ; 56: 121–129).
- Nouh ,A.M.,** Eshnaf ,I.A.M., & Basher ,M.A. (2008). Prevalence of Thyroid Dysfunction and Its Effect on Serum Lipid Profiles in a Murzok, Libya Population. *Thyroid, Science*, 3(10), CLS1-6.
- Pucci, E., Chiovato, L., Pinchera, A** .(2000.) Thyroid and lipid metabolism. [Int J Obes Relat Metab Disord](#). Jun;24 Suppl 2:S109-12.
- Rang, H.,** Dale, M., & Ritter, J. (2012). *Farmacología*. 7^a Edición. Elsevier. México.
- Regmi, A.,** Shah, B., Rai, B.R & Pandeya, A. (2010). Serum lipid profile in patients with thyroid disorders in central. Nepal. *Nepal Med Coll J*, 12 (4), pp. 253-256.
- Rizos, C .,** Elisaf, M. ., & Liberopoulos, E. (2011). Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 5, pp.76–84. <http://doi.org/10.2174/1874192401105010076>.

- Roos, A.,** Bakker, S.J., Links, T.P., y cols. (2007).Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects : J Clin Endocrinol Metab. 92:491-496.
- Sadariya, B.,** Jain, S. & Sogani, S. (2015).Altered Lipid Parameters and their Relationship with thyroid stimulating hormone in Subclinical Hypothyroidism. International Journal of Current Research and Review, 7 (18), 01-05.
- Sharma, P.,** Patgiri, D., Goyal , S., Sharma, G., & Pathak, M.(2013). Hypothyroidism causing dyslipidemia in both subclinical & overt. Indian Journal of Basic & Applied Med, 6, pp. 779-788.
- Sharma, R.,** Sharma, T.K., Kaushik, G.G., Sharma, S., Vardey, S.K., & Sinha, M. (2011). Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors. Clin Lab. 57(9-10) pp.719-24.
- Sharma, P.,** Prashar, N., Sharma, G., Singh, H. & Sharma, R. (2016). Lipid profile and hs-CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism. International Journal of Medical Science and Public Health, 5 (6), pp.1233-1236. doi:10.5455/ijmsph.2016.07122015380.
- Shekhar, R.,** Chowdary, N.V.S., Das ,M.C., Vidya, D., & Prabodh ,S. (2011). Prevalence of subclinical hypothyroidism in coastal Andhra Pradesh. Biomedical Research, 22 (4), pp. 471-474.
- Soos, M.,& Siddle, K. J. (1982). Immunological relationships between receptors for insulin and insulin-like growth factor I. Evidence for structural heterogeneity of insulin-like growth factor I receptors involving hybrids with insulin receptors. Immunol. Methods; 51: 57-68.
- Stephan, J. L.,** Bakker, Jan C. ter Maaten, Corrie Popp-Snijders., Joris, P. J. Slaets, Robert J. Heine, & Rijk ,O. B. Gans . (2001).The Relationship between Thyrotropin and Low Density Lipoprotein Cholesterol Is Modified by Insulin Sensitivity in Healthy Euthyroid Subjects. J Clin Endocrinol Metab, 86, pp, 1206-1211.DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86>.
- Sridevi, A.,** Vivekanand, B., Giridhar, G., Mythili, A., & Subrahmanyam, K. A. V. (2012). Insulin resistance and lipid alterations in subclinical hypothyroidism. Indian Journal

of Endocrinology and Metabolism, 16(Suppl 2), S345–S346.
<http://doi.org/10.4103/2230-8210.104085> .

- Szkudlinski, M.W.**, Fremont, V., Ronin, C., & Weintraub, B. (2002). Thyroid-stimulating Hormone and Thyroid-stimulating Hormone Receptor Structure-Function Relationships . *Physiol Rev* April 1, vol. 82 No. 2473-502).
- Tanis, B.C.**, Westendorp, G.J., & Smelt, H.M. (1996). Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*;44:643–9.
- Tian, L.**, Song, Y., Xing, M., Zhang, W., Ning, G., Li, X., Yu, C., Qin, C., Liu, J., Tian, X., Sun, X., Fu, R., Zhang, L., Zhang, X., Lu, Y., Zou, J., Wang, L., Guan Q., Gao, L. & Zhao, J. (2010). A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology*. , 52:pp. 1401-1409. doi: 10.1002/hep.2380010.1002/hep.238.
- Tietz N.** (1976). (ed), *Fundamentals of Clinical Chemistry*, W.B. Saunders Co. Philadelphia.
- Tseng, F.Y.**, Lin, W.Y., Li, C.I., Li ,T.C., Lin, C.C., & Huang, K.C. (2015). Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Increased Risk for Cancer Mortality in Adult Taiwanese—A 10 Years Population-Based Cohort. *PLoS ONE* 10(4): e0122955. journal.pone.0122955 doi:10.1371/ journal.pone.012295.
- Toruner, F.**, Altinova, A. E., Karakoc, A., Yetkin, I., Ayvaz, G., Cakir, N., & Arslan, M. (2008). Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Advances in Therapy*, 25(5), 430–437. doi:10.1007/s12325-008-0053-7.
- Velkoska, N.V.**, Krstevska, B., Bosevski, M., Dimitrovski, C.H & Serafimoski, V. (2009). Dyslipidaemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism, *Prilozi*.30(2), pp.:93-102.
- Vierhapper, H.**, Nardi, A., Grosser, P., Raber, W., & Gessel, A. (2000) Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*;10:981–984.
- Wang, J.**, Ma, X., Qu, S., Li, Y., Han, L., Sun, X., ... Xu, J. (2013). High prevalence of subclinical thyroid dysfunction and the relationship between thyrotropin levels and

cardiovascular risk factors in residents of the coastal area of China. *Experimental & Clinical Cardiology*, 18(1)pp., e16–e20.

Walsh, J.P., Bremner, A.P., Bulsara, M.K., O’Leary, P., Leedman, P.J., Feddema, .P, et al.(2005) Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clinical endocrinology*;63:670-5.

Waterhouse, DF., McLaughlin, AM., Walsh, CD., Sheehan, F.,& O’Shea, D.(2007). An examination of the relationship between normal range thyrotropin and cardiovascular risk parameters: a study in healthy women. *Thyroid.*, 17: 243-248. 10.1089/thy.2006.0208.

Xu, C., Yang, X., Liu, W., Yuan, H., Yu, C., Gao, L., & Zhao, J. (2012). Thyroid stimulating hormone, independent of thyroid hormone, can elevate the serum total cholesterol level in patients with coronary heart disease: a cross-sectional design. *Nutrition & Metabolism*, 9, 44. <http://doi.org/10.1186/1743-7075-9-44>.

CAPITULO VII. ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN

Nombres y Apellidos:

Lugar: SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS DE LA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA.

Fecha:

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

Correlación de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) con Colesterol y Triglicéridos (TG) en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica en pacientes del SAAAC años 2010 al 2015.

El objetivo del estudio es:

Correlacionar la TSH con el Colesterol y TG en sujetos aparentemente sanos y con disfunción tiroidea subclínica en pacientes del SAAAC años 2010 al 2015.

Se me ha explicado que mi participación consistirá:

- En proveer 3 mL de mi sangre por una sola vez, para la realización de los parámetros bioquímicos: TSH, Colesterol y TG.

El investigador responsable se compromete a darme información sobre mis resultados que puede ser ventajoso para mi salud, así como responder cualquier pregunta o duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro inquietud relacionado con la investigación.

Entiendo que tengo todo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que pueda afectar mi participación en otras investigaciones.

El investigador responsable también me da la seguridad de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones producto de este estudio y de que los datos relacionados con mi persona serán manejados confidencialmente. También se compromete a proporcionarme la información que se obtenga al final del estudio.

Nombres y Apellidos del paciente

DNI:

Nombre, firma del investigador.

ANEXO 2



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
Grupo de Investigación AMBICLIT
Servicio Académico Asistencial de Análisis Clínicos

Paciente:

Edad:

Género:

N° de Orden:

Domicilio:

PRUEBAS DE LABORATORIO:

TSH	V.N. :	0,4 - 7.0 μ UI/ mL
COLESTEROL	V.N.:	Menor a 200 mg/ dL
TG	V.N.:	25 – 160 mg / dL.

Comentarios:

FIRMA Y SELLO