



# UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

*La Universidad Católica de Loja*

## ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE MÉDICO

**Prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina y la presencia de patologías tiroideas en el Hospital General Isidro Ayora Loja 2010-2015**

TRABAJO DE TITULACIÓN

**AUTORA:** Cevallos Valdivieso, Karla Salomé

**DIRECTOR:** Sinche Gutiérrez, Numan Alfredo, Dr

LOJA – ECUADOR

2018



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2018

## APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Doctor.

Numan Alfredo Sinche Gutiérrez.

**DOCENTE DE LA TITULACIÓN**

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: **Prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina y la presencia de patologías tiroideas en el Hospital General Isidro Ayora Loja 2010-2015** realizado por **Cevallos Valdivieso Karla Salomé**, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, septiembre 2018

f).....

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo **Cevallos Valdivieso Karla Salomé** declaro ser autora del presente trabajo de titulación: Prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina y la presencia de patologías tiroideas en el Hospital General Isidro Ayora Loja 2010-2015, de la Titulación Medicina, siendo Numan Alfredo Sinche Gutierrez director del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f.....

Autora: **Cevallos Valdivieso Karla Salomé**

Cédula: **1104797525**

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de investigación, lo dedico a mis queridos padres, pilares fundamentales de mi vida, ejemplo de sacrificio y abnegación, por su apoyo y amor incondicional; a mis hermanos, por su cariño y compañía constante.

*Karla Salomé Cevallos Valdivieso*

## **AGRADECIMIENTO**

Dejo constancia de mi eterno reconocimiento a la Universidad Técnica Particular de Loja, en las personas de sus autoridades, por la valiosa gestión realizada para alcanzar la excelencia de este centro de estudios; a mis queridos maestros, que con su gran generosidad, experiencia y amplios conocimientos, me acompañaron en todos mis años de estudio.

*Karla Salomé Cevallos Valdivieso*

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN .....	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS.....	iii
DEDICATORIA .....	iv
AGRADECIMIENTO .....	v
RESUMEN .....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	5
Objetivo General: .....	5
CAPÍTULO I .....	6
MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	6
CAPITULO II: .....	14
DISEÑO METODOLÓGICO.....	14
CAPITULO III: .....	20
RESULTADOS .....	20
CAPÍTULO IV .....	34
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES .....	38
RECOMENDACIONES .....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXOS .....	43

## RESUMEN

Datos de la Federación Internacional de la Diabetes estiman que 1 de cada 11 adultos tiene Diabetes, 87% al 91% de ellos padecen del tipo 2. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 tratados con hipoglucemiantes orales, insulina o que empleen combinaciones y que han desarrollado patologías tiroideas en el Hospital General Isidro Ayora Loja durante los años 2010 al 2015. En el presente estudio, cuantitativo, descriptivo y transversal, se incluyó a todos los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus según los criterios de la American Diabetes Association en sus guías 2016 y que estén siendo tratados con hipoglucemiantes orales, insulina o combinaciones de los anteriores en el Hospital General Isidro Ayora Loja durante los años 2010 – 2015. En el grupo de hipoglucemiantes orales el 35,09% desarrollaron tiroideopatías, mientras que el 31,70% y el 12,22% lo hicieron en el grupo de combinaciones e insulina respectivamente.

**Palabras Clave:** Diabetes mellitus, patología tiroidea, hipoglucemiantes orales, insulina

## **ABSTRACT**

International Diabetes Federation data estimates that 1 of 11 adults have Diabetes, 87% to 91% of which have Type 2 Diabetes. The aim of this project was to determinate the prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus treated with oral hypoglycemic agents, insulin or those that use combinations and that have developed thyroid pathologies in Loja's Isidro Ayora General Hospital during the years 2010 to 2015. The present quantitative, descriptive and transversal study included every patient diagnosed with Diabetes Mellitus according to the American Diabetes Association criteria in their 2016 guidelines and that are being treated with oral hypoglycemic agents, insulin or that use combinations of the above in Loja's Isidro Ayora General Hospital during the years 2010 to 2015. In the group of patients whom received only oral hypoglycemic agents 35, 09% developed thyroid pathologies, while the prevalence in the group of combinations and insulin was 31, 70% and 12, 22% respectively

**Key Words:** Diabetes Mellitus, Thyroid Disease, Oral Hypoglycemic Agents, Insulin

## INTRODUCCIÓN

Globalmente, la prevalencia de diabetes en adultos ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014. (Organización Mundial de la Salud, 2016). En países con altos ingresos la diabetes tipo 2 representa entre el 87% y el 91%, mientras que la Diabetes Tipo 1 se representa con el 7% al 12%, el porcentaje restante se divide entre otros tipos de diabetes. (International Diabetes Federation, 2015). Recientemente, la Organización Mundial de la Salud publicó las 10 causas principales de muertes a nivel global, y se le atribuyó a la diabetes 1,6 millones de muertes durante el 2015. (World Health Organization, 2017).

En el continente americano 73,9 millones de adultos mayores a 18 años están diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 29,6 millones corresponden a Latinoamérica. (International Diabetes Federation, 2015)

En el Ecuador el panorama no es muy diferente, según la Encuesta de Salud y Nutrición ENSANUT la presencia de diabetes en la población de 10 a 59 años es de 2,6% en hombres y 2,8% en mujeres, mientras que en el grupo de 30 a 59 años la prevalencia fue de 4,1% (ENSANUT-ECU, 2014). Incrementándose a partir de los 30 años, y a los 50, uno de cada 10 ecuatorianos tendrá diabetes, esta patología provocó la muerte a 4695 personas durante el 2013. (Organización Panamericana de la Salud, 2014)

Por otro lado, la coordinación Zonal 7 del Ministerio de Salud estimó que el 4,8% de la población de la provincia de Loja padece de diabetes mellitus. (Instituto Nacional de Estadística y Censo, 2014)

El presente trabajo busca establecer la prevalencia de patologías tiroideas en pacientes diabéticos diagnosticados en el Hospital General Isidro Ayora y determinar el tipo de medicación hipoglucemiante que utilizaban antes de desarrollar una patología tiroidea puesto que investigaciones recientes han determinado que el uso de metformina, el fármaco de elección para el tratamiento de la diabetes mellitus, a largo plazo puede provocar desórdenes tiroideos de distintos tipos. (Krysiak, Szkrobka, & Okopien, 2015)

El primer capítulo relata una breve reseña del Hospital General Isidro Ayora Loja (HGIAL), el siguiente capítulo detalla la teoría de la diabetes mellitus, su definición, clasificación, diagnóstico y tratamiento, haciendo especial énfasis en la diabetes mellitus Tipo 2; el capítulo consecutivo trata la relación entre la diabetes mellitus 2 y las patologías tiroideas, el capítulo IV describe el diseño metodológico. Por último, los dos capítulos finales se refieren al análisis y discusión de resultados obtenidos.

La importancia del presente trabajo radica en establecer la prevalencia de patologías tiroideas que afectan a los diabéticos, identificar el fármaco que podría causar estos desórdenes para de esta manera prevenir a los profesionales de la salud para que puedan actuar de manera oportuna, esta investigación beneficia especialmente a los pacientes y profesionales de la salud del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

En atención al problema planteado se realizó un análisis con los datos obtenidos de los pacientes diabéticos del Hospital General Isidro Ayora Loja y se estableció la relación que existe entre el porcentaje total de diabéticos y el porcentaje de ellos que desarrollaron algún desorden tiroideo para de esta manera determinar los fármacos comúnmente usados que podrían ser responsables de estos últimos. (Lupoli, y otros, 2014)

El principal inconveniente al obtener los datos de las historias clínicas del hospital fue la distribución de carpetas durante las horas de recolección, no todas las historias clínicas se encontraban disponibles al momento de la recolección debido a que algunas estaban en hospitalización mientras que otras se encontraban en las diferentes consultas externas y no era posible acceder a ellas, sin embargo, se obtuvo la información de los pacientes para completar los objetivos al 100%.

Esta investigación es de tipo cuantitativo, descriptivo y transversal, en ella se incluyó a todos los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus durante los años 2010 al 2015 en el Hospital General Isidro Ayora Loja y luego se procedió a establecer la medicación que utilizan y si desarrollaron alguna patología tiroidea, finalmente se analizó los datos para separar por grupos la prevalencia de pacientes que desarrollaron patologías tiroideas y que utilizaban un hipoglucemiante oral, así mismo en otro grupo los paciente diabéticos que desarrollaron patologías tiroideas y que utilizaban combinaciones de hipoglucemiantes, y finalmente un último grupo de pacientes diabéticos que desarrollaron patologías tiroideas siendo tratados solamente con insulina. Finalmente, con esta información podemos concluir que tipo de tratamiento está más relacionado con la presencia de patologías tiroideas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

- Determinar la prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con hipoglucemiantes orales, insulina o que empleen combinaciones y que han desarrollado patologías tiroideas en el Hospital General Isidro Ayora Loja durante los años 2010 al 2015

### **Objetivos Específicos:**

- Calcular la prevalencia de patologías tiroideas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con hipoglucemiantes orales en el Hospital General Isidro Ayora durante los años 2010-2015
- Identificar la prevalencia de patologías tiroideas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que emplean combinaciones de hipoglucemiantes en el Hospital General Isidro Ayora Loja durante los años 2010-2015
- Determinar la prevalencia de patologías tiroideas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina en el Hospital General Isidro Ayora Loja durante los años 2010-2015

**CAPÍTULO I**  
**MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL**

## **1.1. Diabetes Mellitus**

El término Diabetes Mellitus (DM) define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas. (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2, 2008) Esta patología crónica requiere cuidado médico continuo con estrategias multifactoriales para reducir las complicaciones que se pueden presentar en estos pacientes. (American Diabetes Association, 2016)

La diabetes se clasifica en:

- Diabetes mellitus tipo 1
  - Inmunitaria
  - Idiopática
- Diabetes mellitus tipo 2
- Otros tipos específicos
  - Defectos genéticos de la función de células  $\beta$
  - Defectos genéticos que afectan la acción de la insulina
  - Trastornos del páncreas exócrino
  - Endocrinopatías
  - Inducida por fármacos o químicos
  - Infecciones
  - Asociada a síndromes genéticos
- Diabetes gestacional

Sin embargo, el presente trabajo se centra exclusivamente en la diabetes mellitus tipo 2. Es el tipo más prevalente, generalmente se presenta en adultos, pero cada vez se diagnostica a edades más tempranas.

### **1.1.1. Fisiopatología y Patogenia.**

Esta patología multifactorial tiene algunos factores genéticos y otros ambientales comprometidos; es conocida la influencia genética en estos pacientes debido a que el riesgo de un familiar de un Diabético tipo 2 de presentar la enfermedad es de 5 a 10 veces más que el de una persona sin antecedentes familiares de este tipo. Los factores ambientales son cruciales para el desarrollo de la patología; la mayoría de los pacientes son obesos, sedentarios y su alimentación es a base de una dieta hipercalórica. (Luque Ramírez, 2011).

La edad también es un factor involucrado ya que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 aumenta con esta. Es inferior al 10% en personas menores de 60 años y entre el 10%-20% entre los 60-79 años de edad. Existe una mayor prevalencia en varones entre 30 y 69 años y en las mujeres mayores de 70 años. (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2, 2008)

Estos pacientes presentan dos defectos principales; existe déficit en la secreción de insulina por el páncreas y resistencia de la acción de la insulina en los tejidos periféricos. (Luque Ramírez, 2011) Algunos autores consideran que la resistencia a la insulina es el mecanismo primario; en el organismo, para vencer a la resistencia insulínica, las células  $\beta$  del páncreas aumentan la producción de insulina (hiperinsulinemia) que inicialmente compensa la resistencia y mantiene los niveles de glucemia normales, sin embargo, con el tiempo, estas células pierden la capacidad de mantener estos niveles elevados de insulina compensatoria y se produce un déficit relativo de la hormona con respecto a la glucemia y finalmente aparece la hiperglucemia, inicialmente se presenta en estados postpandriales, pero a medida que avanza la enfermedad lo hace en ayunas.

No son claras las razones por las que las células  $\beta$  pancreáticas reducen la producción de insulina. Una teoría toma a la amilina como posible causa; la amilina es un péptido de 37 aminoácidos que se almacena normalmente con la insulina dentro de los gránulos secretores de las células  $\beta$  y se libera en respuesta a los mismos estímulos; se han demostrado depósitos de amiloide en el páncreas de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 pero no se conoce si este efecto es primario o secundario. Otras teorías explican el agotamiento de las células  $\beta$  por glucotoxicidad, defectos primarios en el metabolismo mitocondrial no oxidativo de los ácidos grasos, alteraciones en el procesamiento de la insulina o sustancias proinflamatorias liberadas por los adipocitos. (Castillo, 2015) (Luque Ramírez, 2011)

### **1.1.2. Diagnóstico.**

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) por sus siglas en inglés, el diagnóstico de diabetes mellitus se puede hacer de diversas maneras, utilizando cuatro pruebas distintas:

- Glucosa en ayunas: Para realizar esta prueba el paciente no debe haber ingerido calorías durante las últimas 8 horas

- Glucosa en plasma después de dos horas: Para la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), el paciente debe ingerir una solución que contiene 75 g de anhídrido de glucosa disuelta en agua; dos horas después de la ingesta se toma una muestra de sangre.
- Hemoglobina glicosilada (A1C): El ayuno no es necesario para esta prueba, cuando se la utiliza para diagnóstico se debe tener en cuenta la edad, raza, anemia o hemoglobinopatías que pueden alterar los resultados. En Ecuador, no hay una metodología estandarizada para esta prueba, por lo que el Ministerio de Salud Pública, en sus Guías de Práctica Clínica (GPC), no la recomienda como prueba diagnóstica de diabetes. (Ministerio de Salud Pública, 2017)
- Síntomas + Glucosa plasmática al azar: Es una prueba que se puede realizar en pacientes que muestran síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémicas.

De acuerdo a las pruebas mencionadas, los criterios para establecer el diagnóstico de diabetes, según la Asociación Americana de Diabetes, se describen a continuación:

- Glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dl
- Glucosa en plasma después de dos horas  $\geq 200$  mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la Glucosa
- Hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5\%$
- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o de crisis hiperglicémica, una glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dl es diagnóstica

Los resultados se deben confirmar con una segunda prueba para establecer el diagnóstico, la Asociación Americana de Diabetes recomienda realizar la misma prueba con una nueva muestra de sangre, si la nueva prueba es positiva, el diagnóstico se confirma. (American Diabetes Association, 2016)

### **1.1.3. Tratamiento**

El tratamiento de un paciente diabético debe ser integral, se instruye al paciente a realizar cambios en el estilo de vida, y se inicia un régimen terapéutico. Este último puede ser escalonado, así se utiliza un fármaco por tres meses y posteriormente se realiza una prueba de hemoglobina glicosilada en ayunas para ver si el fármaco está actuando de manera satisfactoria, si es así, se continúa con el mismo, caso contrario se añade otro, así hasta llegar a combinaciones de tres fármacos.

El esquema que se muestra a continuación, (Figura. 1) fue tomado de las guías de la Asociación Americana de Diabetes y resume de manera ilustrativa el tratamiento que se realiza para el control de la glucemia.

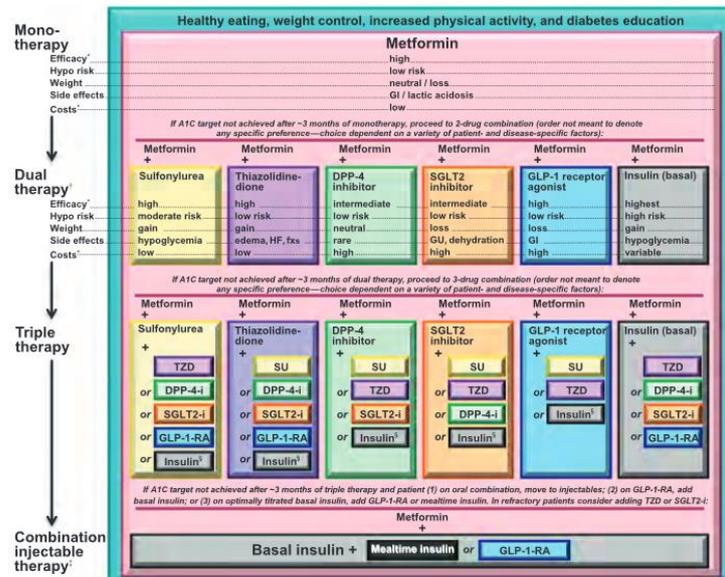


Figura 1: Esquema de tratamiento en la Diabetes Mellitus tipo 2  
 Fuente: Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2016  
 Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

El fármaco hipoglucemiante de primera línea para el control de la glucemia es la metformina, siempre y cuando no haya evidencia de daño renal u otras contraindicaciones. (International Diabetes Federation, 2015), es el tratamiento de elección para diabéticos con sobrepeso u obesidad. (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2, 2006)

La metformina es un fármaco antidiabético que reduce más de un tercio la producción de glucosa en la diabetes mellitus 2. (Ittermann, y otros, 2013) , al aumentar la resistencia hepática a la insulina (Fournier, Yin, Hoi Yun Yu, & Azoulay, 2015)

La dosis recomendada de este fármaco es de 500 mg, aumentando progresivamente hasta llegar a una dosis máxima de 2550 mg/día, (con excepción de los adultos mayores cuya dosis máxima es de 1700 mg/día), en controles periódicos que se debe realizar por lo menos de manera trimestral. (Ministerio de Salud Pública, 2017)

Si la metformina no es suficiente para lograr un buen control glicémico, se recomienda una sulfonilurea de segunda o tercera generación como la glicazida, glimepirida o glibenclamida, dejando esta última para pacientes menores de 65 años sin alteraciones renales o hepáticas. (Ministerio de Salud Pública, 2017)

La insulinoterapia se inicia si no se logran los objetivos de hemoglobina glicosilada (>9%) después de 3 meses de terapia con 2 antidiabéticos orales en combinación a su dosis máximas, o cuando haya evidencia de una descompensación aguda. (Ministerio de Salud Pública, 2017)

## **1.2. Relación entre diabetes mellitus tipo 2 y patologías tiroideas**

Las alteraciones metabólicas de la diabetes mellitus interfieren con el funcionamiento normal de la tiroides. (Pimenta, y otros, 2005)

La resistencia insulínica por el organismo es uno de los defectos que llevan al desarrollo de la diabetes mellitus 2. El mecanismo por el que probablemente se relacionen estas dos patologías se puede atribuir a influencias genéticas y ambientales que llevan a la resistencia insulínica que se ha visto asociada al desarrollo de hiper e hipotiroidismo. (Wang, 2013)

Muchos estudios revelan el aumento de la incidencia de hipotiroidismo en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (Hang, y otros, 2015) Un meta-análisis reportó una frecuencia del 11% de disfunción tiroidea en pacientes diabéticos. (Lupoli, y otros, 2014)

Un estudio prospectivo realizado por Anil y otros en el 2015 evaluó los efectos de la metformina sobre el volumen tiroideo y el tamaño de los nódulos, encontró que en los pacientes con insulinoresistencia, la metformina redujo considerablemente el volumen tiroideo y el tamaño de los nódulos sin alterar significativamente la hormona estimulante de la tiroides, por lo que consideraron que existen otros mecanismos independientes de esta hormona que estimulan la proliferación de células tiroideas, una hipótesis que confirma lo anteriormente señalado; sin embargo, se evidenció que existió un aumento de los niveles basales de la triyodotironina (T3) libre, y no hubieron cambios en los niveles basales de la tiroxina (T4) libre. (Anil, y otros, 2015)

Por otro lado, Cappelli y otros, reafirmó la teoría expuesta por Vigersky y otros (Vigersky, Filmore, & Glass, 2011) que el tratamiento con metformina produce una disminución del nivel basal de hormona estimulante de la tiroides en pacientes diabéticos; Cappelli incluyó en su estudio 3 grupos de pacientes; pacientes que utilizaban metformina, pacientes que utilizaban metformina y levotiroxina, y un grupo de control que no utilizaba ninguno de los medicamentos mencionados. Entre sus resultados, vale destacar que cuando estratificaban a los pacientes según los niveles basales de hormona estimulante de la tiroides en dos subgrupos (Grupo 1: hormona estimulante de la tiroides menor a 2.5 UI/L, y Grupo 2: Hormona estimulante de la tiroides entre 2,51 y 4,5 mUI/l), los niveles de esta hormona disminuyeron en todos los pacientes que se administraban levotiroxina y metformina sin importar sus niveles basales, en cambio, en los pacientes quienes solamente se administraban metformina, los niveles de esta hormona disminuyeron de manera significativa únicamente en aquellos con valores normales-altos de hormona estimulante de la tiroides basal; en el grupo control no hubieron cambios en los niveles basales de esta hormona.

El mismo estudio anterior manifestó que la disminución de la hormona estimulante de la tiroides en los pacientes con niveles normales-altos de la misma ocurrió independientemente de la presencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO), lo que sugiere que el efecto de la metformina sobre la hormona estimulante de la tiroides no está relacionada con la presencia subyacente de tiroiditis autoinmune. (Capelli, y otros, 2012)

El estudio realizado por Jean-Pascal Fournier en el 2014 concluyó que la metformina disminuye los niveles de Hormona estimulante de la tiroides en pacientes hipotiroideos y además estableció que este fármaco se asocia con 55% de riesgo de disminuir estos niveles en los 90-180 días posteriores al inicio del tratamiento, sin embargo, tal relación no se observó en los pacientes eutiroideos.

Lupoli et al (2014) desarrollaron un metanálisis que confirmó lo descrito por Fournier, que la metformina provoca una reducción de los niveles de hormona estimulante de la tiroides tanto para los pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico, sin encontrar alteración en los pacientes eutiroideos.

El mecanismo de acción de la metformina sobre el eje hormona liberadora de tirotrópina (TRH)/Hormona estimulante de la tiroides (TSH)/Tiroxina (T4) es compleja y multifactorial. La metformina puede cambiar la afinidad y/o el número de receptores de la hormona tiroidea, que aumenta el tono dopaminérgico central o que actúa directamente sobre la regulación de la hormona estimulante de la tiroides mejorando el efecto de las hormonas tiroideas en la glándula pituitaria. Aunque los mecanismos exactos no están completamente aclarados, los efectos centrales de la metformina en la regulación hormona liberadora de tirotrópina/Hormona estimulante de la tiroides incluyen el sistema proteína quinasa activada por adenosín monofosfato. A diferencia de su acción periférica, la metformina inhibe la actividad de la proteína mencionada, en el hipotálamo y promueve la modulación inhibitoria de las hormonas tiroideas en la secreción de la hormona estimulante de la tiroides.

Estos efectos no modificarían los niveles de hormona estimulante de la tiroides cuando se conserva el sistema de retroalimentación, pero pueden explicar la reducción de esta hormona en los sujetos con deterioro en este sistema tiroides- hipófisis. Si bien los cambios inducidos por la metformina parecen ser ligeros, esta reducción podría tener un impacto relevante en ciertos subgrupos clínicos específicos. En pacientes con hipotiroidismo clínico el tratamiento con levotiroxina es suficiente para normalizar los niveles hormonales, al contrario de los pacientes con hipotiroidismo subclínico que no necesitan un tratamiento para mantener sus

niveles hormonales estables. El tratamiento puede ser útil en pacientes con hipotiroidismo subclínico con un trastorno metabólico concomitante. (Lupoli, y otros, 2014)

En un meta-análisis realizado por Yeo, Hyun-ma, y otros, se investigó la asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la incidencia de cáncer de tiroides. Este indica que la diabetes mellitus tipo 2 se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de tiroides de aproximadamente el 20% de la población total del estudio, con un incremento del 30% entre las mujeres, pero no entre los hombres. Esta asociación se ve claramente en los estudios de cohortes, en las zonas geográficas en las que hay una alta incidencia de cáncer de tiroides, y entre los estudios de alta calidad. (Yeo, y otros, 2014)

A pesar de que la diabetes mellitus conlleva un mayor riesgo de desarrollar cáncer tiroideo, el tratamiento de primera línea para esta patología está asociado a la reducción del riesgo de cáncer tiroideo por sus efectos sobre la hormona estimulante de la tiroides. (Tseng, 2014)

Existe evidencia de que la insulina, hormona utilizada para tratar la diabetes mellitus, estimula a las células tiroideas tal y como lo hace la hormona estimulante de la tiroides, este mecanismo podría estar mediado por el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), por lo que este estaría implicado en la vía fisiopatológica que relaciona la diabetes mellitus, su tratamiento y las patologías tiroideas, este estudio además sugiere que la metformina regula y modula estas hormonas y sus mecanismos de acción. (Anil, y otros, 2015).

**CAPITULO II:**  
**DISEÑO METODOLÓGICO**

El presente trabajo cuantitativo, tiene un diseño descriptivo y transversal, para ello se incluyó a todos los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus según los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes 2016 y que estén siendo tratados con hipoglucemiantes orales y/o insulina en el Hospital Isidro Ayora Loja durante los años 2010-2015.

Para la muestra se tomó el 100% de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y/o hipoglucemiantes orales, y sus combinaciones que presenten patologías tiroideas, atendidos en el Hospital General Isidro Ayora Loja durante el periodo que comprenden los años 2010-2015

### **2.1. Criterios de inclusión:**

- a. Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital General Isidro Ayora Loja durante los años 2010 al 2015
- b. Pacientes diabéticos con perfiles tiroideos en sus historias clínicas
- c. Pacientes diabéticos con el tratamiento detallado en sus historias clínicas

### **2.2. Criterios de exclusión:**

- a. Pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- b. Pacientes con diabetes insípida
- c. Pacientes con diabetes gestacional
- d. Pacientes con diabetes secundarias a otras enfermedades endocrinológicas
- e. Pacientes diagnosticados con patología tiroidea previo al diagnóstico de diabetes mellitus
- f. Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 o 2 de los que no se detalle perfil tiroideo en sus historias clínicas
- g. Pacientes en los que no se detalle la información completa de sus tratamientos

### **2.3. Métodos e instrumentos de recolección de datos:**

Para la obtención de la información se empleó la técnica de inspección de registros e historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio del Hospital General Isidro Ayora Loja

El instrumento para la recolección de datos fue una hoja de registro en microsoft excel 2010® y el software IBM SPSS Statistics versión 22.0 para el análisis de datos

Para llevar a cabo el proyecto, en primer lugar se solicitó autorización al director del Hospital General Isidro Ayora Loja, a continuación, se coordinó con el personal responsable de

estadística del Hospital para la recolección de datos, posteriormente, se ingresó los datos en el registro anexado, y con esa información se procedió a analizar las variables con el software IBM SPSS Statistics versión 22.0

#### 2.4 Definición y Operacionalización de Variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADOR (Definición operacional)	ESCALA
Diabetes Mellitus	Patología metabólica que se caracteriza por hiperglucemia crónica, aunque también alteraciones del metabolismo lipídico y proteico, debidas a un déficit relativo o absoluto de insulina endógena. (American Diabetes Association, 2016)	<p><b>Hiperglicemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Glucosa basal:</u></b> &gt;126 g/dl Ó</li> <li>• <b><u>Glucosa 2 horas:</u></b> &gt;200 g/dl Ó</li> <li>• <b><u>Glucosa al azar:</u></b> &gt;200 g/dl Ó</li> <li>• <b><u>Hemoglobina glicosilada:</u></b> &gt;6,5% (American Diabetes Association, 2016)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus tipo 2</li> </ul>	<p><b><u>Diabetes mellitus tipo 2:</u></b></p> <p>Presenta o no presenta</p>	Frecuencia, porcentaje o número

Hipoglucemi antes	Farmacoterapia para controlar la diabetes mellitus (Durán , Marchand, Jaramillo, & Herteleer, 2015)	Utilización de hipoglucemiantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biguanidas</li> <li>• Sulfonilureas</li> <li>• Tiazolidinedionas</li> <li>• Inhibidores de la dipeptil peptidasa-4</li> <li>• Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1</li> <li>• Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa</li> <li>• Insulina</li> <li>• Combinación (Durán , Marchand, Jaramillo, &amp; Herteleer, 2015)</li> </ul>	<p><b><u>Metformina:</u></b> Usa o no usa</p> <p><b><u>Sulfonilureas:</u></b> Usa o no usa</p> <p><b><u>Tiazolidinedionas</u></b> : Usa o no usa</p> <p><b><u>Inhibidores de la dipeptil peptidasa-4</u></b> : Usa o no usa</p> <p><b><u>Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1:</u></b> Usa o no usa</p> <p><b><u>Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa</u></b> : Usa o no usa</p> <p><b><u>Insulina:</u></b> Usa o no usa</p> <p><b><u>Combinación:</u></b> Usa o no usa</p>	Frecuencia , porcentaje o número
-------------------	---	---------------------------------	--	---	----------------------------------

Patología Tiroidea	Alteraciones funcionales y/o anatómicas de la glándula tiroidea	<p><b>*Hipertiroidismo:</b> Hormona estimulante de la tiroides menor a 0,270 uUI/ml</p> <p>Tiroxina libre mayor a 1,700 nano/dL</p> <p><b>*Hipertiroidismo subclínico:</b> Hormona estimulante de la tiroides menor a 0,270 uUI/mL</p> <p>Tiroxina libre de 0,930-1.700 nano/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones Funcionales de la glándula tiroides</li> <li>• Alteraciones anatómicas de la glándula tiroides</li> </ul>	<p><b>Hipertiroidismo:</b> Presenta o no presenta</p> <p><b>Hipertiroidismo subclínico:</b> Presenta o no presenta</p>	Frecuencia , porcentaje o número
		<p><b>*Hipotiroidismo:</b> Hormona estimulante de la tiroides mayor a 4,200 uUI/mL</p> <p>Tiroxina libre menor a 0,930 nano/dl</p> <p><b>*Hipotiroidismo subclínico:</b> Hormona estimulante de la tiroides mayor a 4.200 uUI /mL</p> <p>Tiroxina libre de 0,930-1.700 nano/dl</p>		<p><b>Hipotiroidismo:</b> Presenta o no presenta</p> <p><b>Hipotiroidismo subclínico:</b> Presenta o no presenta</p>	Frecuencia , porcentaje o número
		<p><b>*Tiroiditis:</b></p> <p><b>Tiroiditis aguda:</b> Inflamación de la tiroides+ fiebre + leucocitosis con desviación a la izquierda</p> <p><b>Tiroiditis subaguda:</b> Bocio doloroso nodular + febrícula + VSG aumentada + autoanticuerpos negativos</p> <p><b>Tiroiditis linfocitaria transitoria:</b> Bocio no doloroso + VSG normal + antiperoxidasa baja</p> <p><b>Tiroiditis linfocitaria crónica:</b></p>		<p><b>Tiroiditis:</b> Inflamación de la glándula tiroides</p>	Frecuencia , porcentaje o número

		<p>Bocio indoloro + Antiperoxidasa alta</p> <p><b>Tiroiditis fibrosante:</b> Bocio muy duro + síntomas de compresión cervical + anticuerpos negativos</p>			
		<p><b>Nódulo tiroideo:</b> Clasificación Bethesda: <b>Grado I:</b> no diagnóstico (1-4% maligno) <b>Grado II:</b> Benigno (&lt;1%) <b>Grado III:</b> Atipia de significado incierto (AUS) (5-10%) <b>Grado IV:</b> Sospechoso de neoplasia folicular (15-30%) <b>Grado V:</b> Sospechoso de malignidad (60-75%) <b>Grado VI:</b> Maligno (97-99%)</p>		<p><b>Nódulo tiroideo:</b> Presencia de nódulo tiroideo en ecografía</p>	<p>Frecuencia , porcentaje o número</p>
		<p><b>Cáncer tiroideo:</b> Confirmado por biopsia</p>		<p><b>Cáncer tiroideo:</b> Células malignas en estudio histológico de tiroides</p>	<p>Frecuencia , porcentaje o número</p>

\*Valores referenciales utilizados en el Hospital General Isidro Ayora Loja

**CAPITULO III:**  
**RESULTADOS**

## Resultado General

Tabla 1 Tipo de diabetes

Tipo de diabetes		
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Diabetes Mellitus I</b>	30	2,87
<b>Diabetes Mellitus II</b>	1013	96,75
<b>Diabetes Gestacional</b>	3	0,29
<b>Diabetes Secundaria</b>	1	0,10
<b>TOTAL</b>	1047	100

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

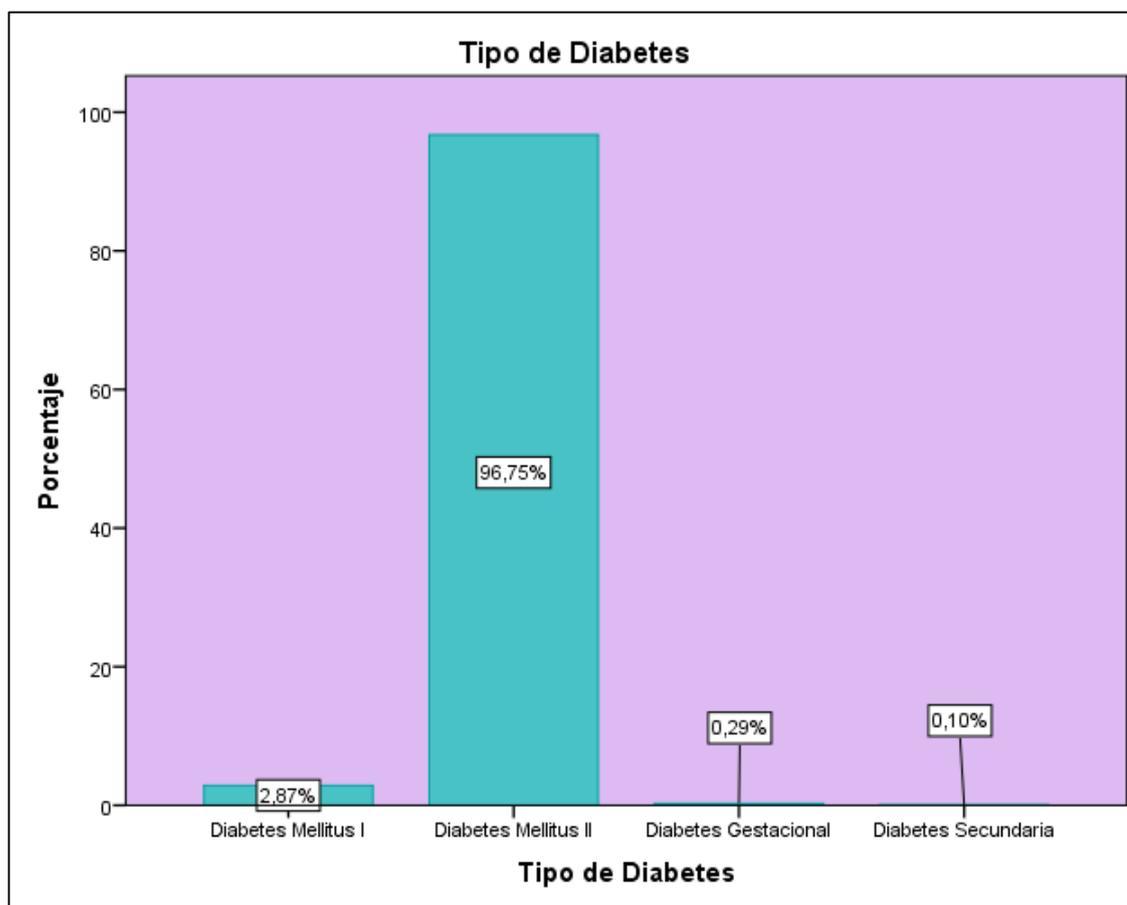


Figura. 2: Tipo de diabetes

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

La Tabla 1 y la Figura 2 representan los resultados obtenidos al dividir en grupos a los pacientes según el tipo de diabetes que les fue diagnosticada. La mayor prevalencia está determinada por la diabetes mellitus tipo 2 representando el 96,75% (n=1013), la diabetes

mellitus tipo 1 representa al 2,87% (n=30), la diabetes gestacional al 0,29% (n=3) y por último la diabetes secundaria se presentó solamente en una persona, y representa el 0,10%.

Para cumplir con el objetivo general se recolectaron los datos pertinentes de las historias clínicas del Hospital General Isidro Ayora Loja, posteriormente, se seleccionó a los pacientes que participaron del estudio utilizando los criterios de inclusión y exclusión dando como resultado lo descrito a continuación:

Tabla 2 Muestra

<b>Muestra</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Pacientes Incluidos	952	90,93
Pacientes Excluidos	95	9,07
TOTAL	1047	100

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

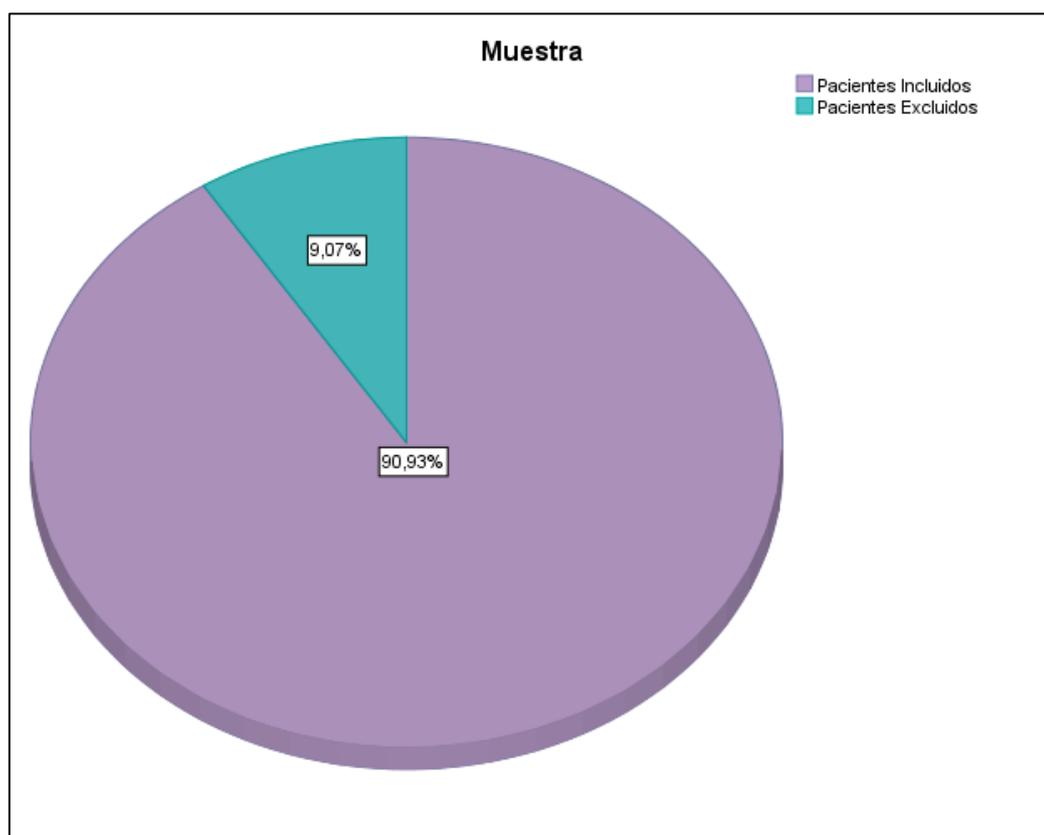


Figura. 3: Muestra

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

La muestra incluyó a todos los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 según los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes 2016 y que estén siendo tratados con hipoglucemiantes orales y/o insulina en el Hospital General Isidro Ayora Loja durante los años 2010 al 2015, se encontró un total de 1047 pacientes, de los cuales el 90,93% (n=952) cumplieron los criterios de inclusión, dejando al restante 9,07% que representan 95 pacientes fuera del estudio.

Tabla 4 Distribución por género

<b>Género</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	321	33,72
Femenino	631	66,28
TOTAL	952	100

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

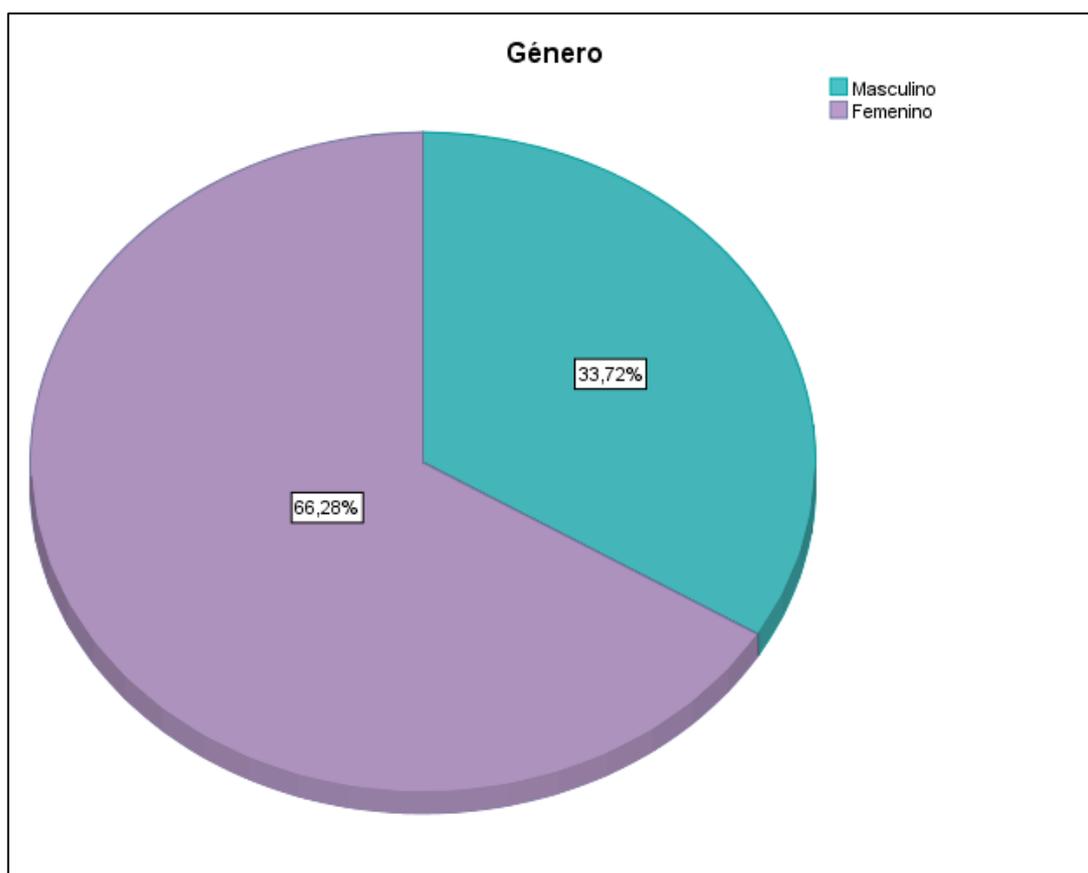


Figura 5: Género

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

Los datos observados en la Figura 5 revelan que el 66,28% (n=631) de pacientes fueron de género femenino, mientras que el 33,72% (n=321) fueron de género masculino del total de 952 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 5: Edad

<b>Edad</b>	
Media	66,73
Moda	71
Mínimo	27
Máximo	104

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

Para calcular las edades se tomó la fecha de nacimiento de cada persona y se aplicó una fórmula en microsoft excel. En la tabla 5 se detallan las medidas de tendencia central aplicadas a las edades de los pacientes, la media de edad fue de 66.73, la moda se estableció en los 71 años; así mismo se obtuvo el rango mínimo de edad que fue de 27 y el máximo de 104.

Tabla 6: Distribución por rangos de edad

<b>Rango</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
21-30	3	0,32
31-40	28	2,94
41-50	88	9,24
51-60	198	20,80
61-70	249	26,16
71-80	211	22,16
81-90	138	14,50
91-100	33	3,47
101-110	4	0,42
<b>Total</b>	<b>952</b>	<b>100</b>

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

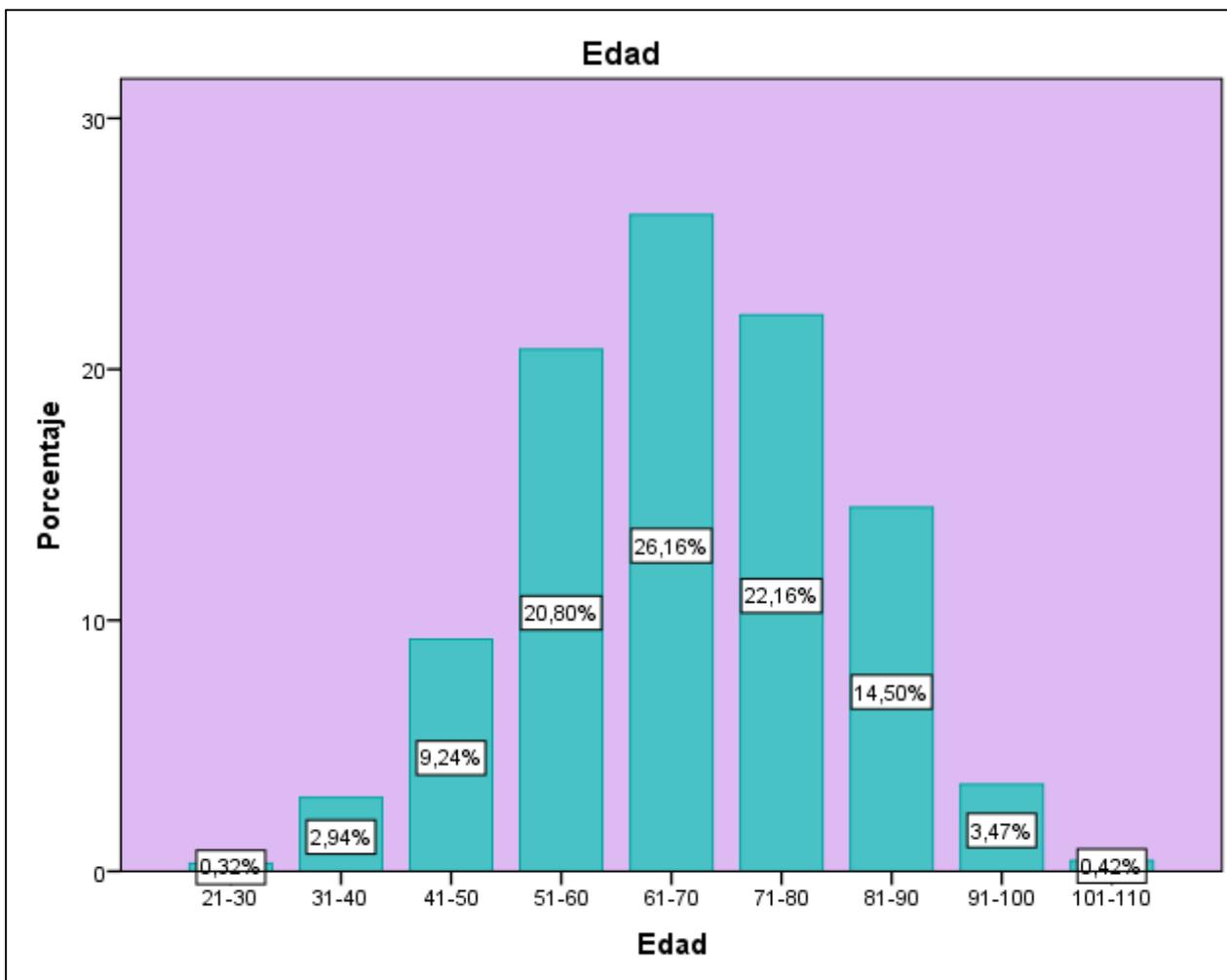


Figura 6: Género

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

Se procedió a dividir a los pacientes en los rangos de edad señalados en la Tabla 6, en los rangos de entre 61-70 y 71-80 años se encontró el 26,16% y 22,16% respectivamente, estos porcentajes representan la mayoría de pacientes. Es evidente como las frecuencias y los porcentajes van creciendo a medida que aumenta el rango de edad, para luego decrecer después de los 90 años.

Tabla 7: Prevalencia de patologías tiroideas en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

Prevalencia de patologías tiroideas		
	Frecuencia	Porcentaje
Con patología tiroidea	255	26,79
Sin patología tiroidea	697	73,21
TOTAL	952	100

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

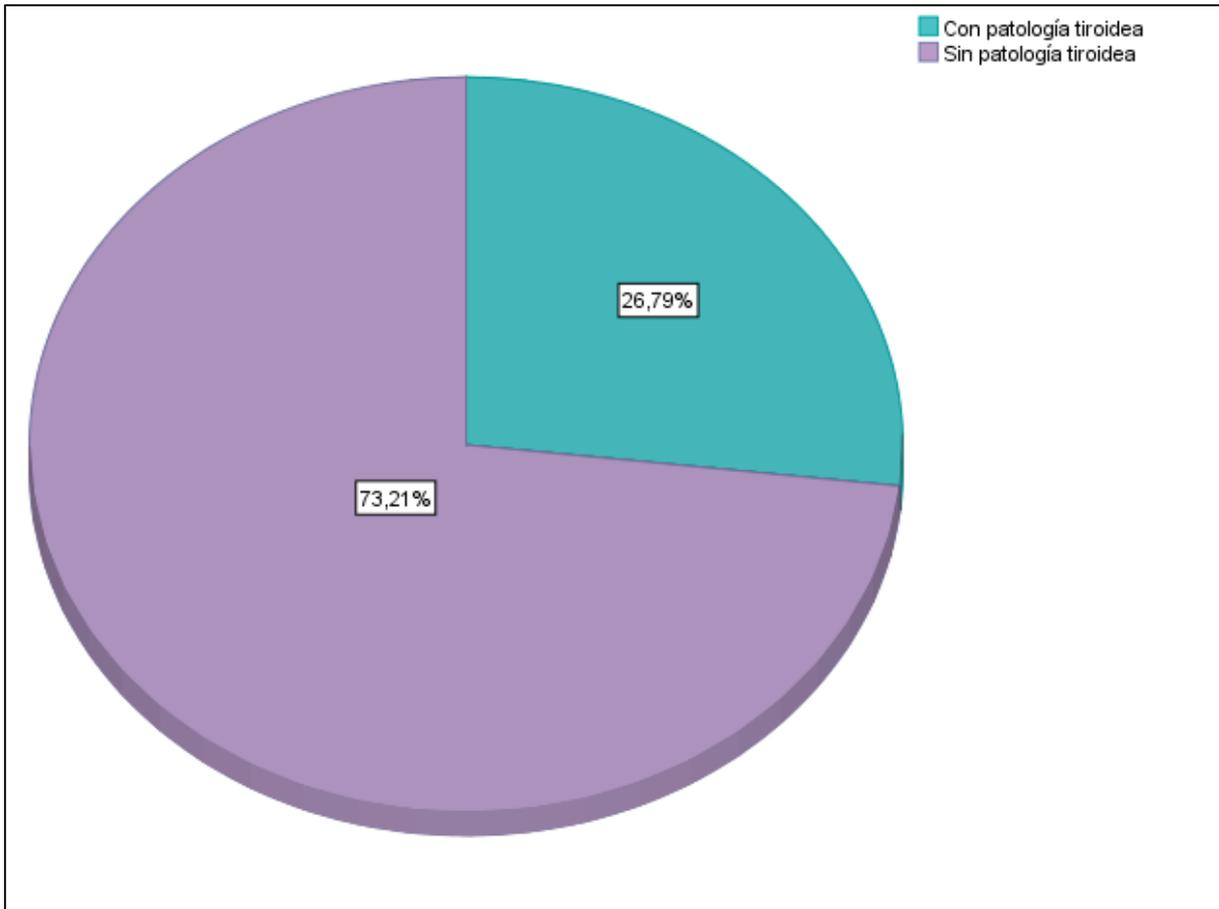


Figura 7: Prevalencia de patologías tiroideas en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

El 26,79% (n=255) de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, desarrollaron además una patología tiroidea.

Tabla 8: Distribución de patologías tiroideas en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

Distribución de patologías tiroideas		
	Frecuencia	Porcentaje
Hipotiroidismo	137	53,73
Hipotiroidismo subclínico	57	22,35
Hipertiroidismo	6	2,35
Nódulo tiroideo	22	8,63
Tiroiditis	1	0,39
Cáncer tiroideo	32	12,55
Total	255	100

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

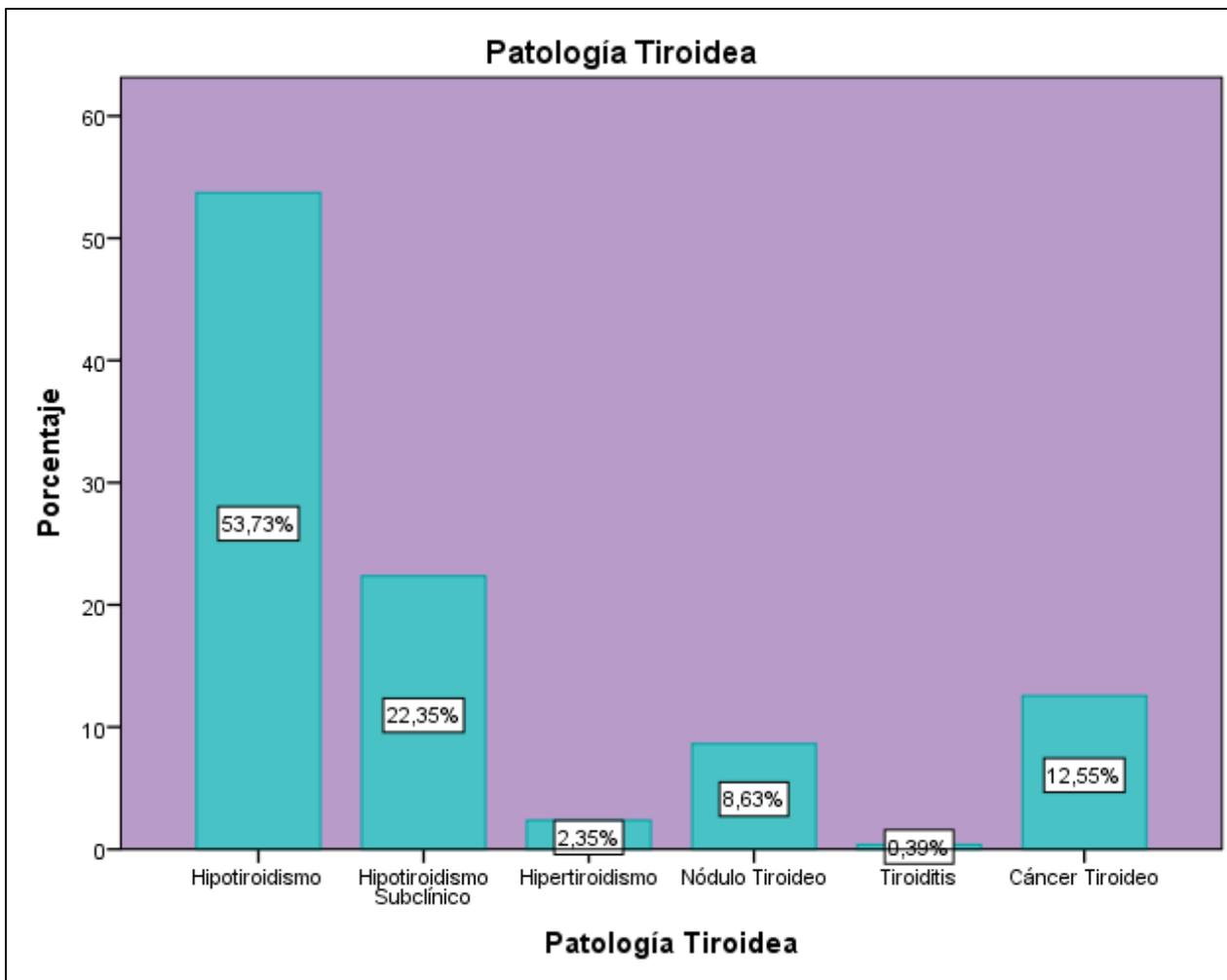


Figura 8: Distribución de patologías tiroideas en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2  
Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso  
Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

La patología tiroidea más prevalente fue el hipotiroidismo con el 53,73% de pacientes (n=137), mientras que la menos frecuente fue la tiroiditis con el 0,39% (n=1).

Tabla 9: Tipo de tratamiento y patologías tiroideas

Tratamiento y patologías tiroideas					
	Con patología tiroidea		Sin patología tiroidea		TOTAL
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Hipoglucemiantes orales</b>	60	35,09	111	64,91	171
<b>Combinaciones</b>	162	31,70	349	68,30	511
<b>Insulina</b>	33	12,22	237	87,78	270

<b>TOTAL</b>	255		697		952
--------------	-----	--	-----	--	-----

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso  
Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

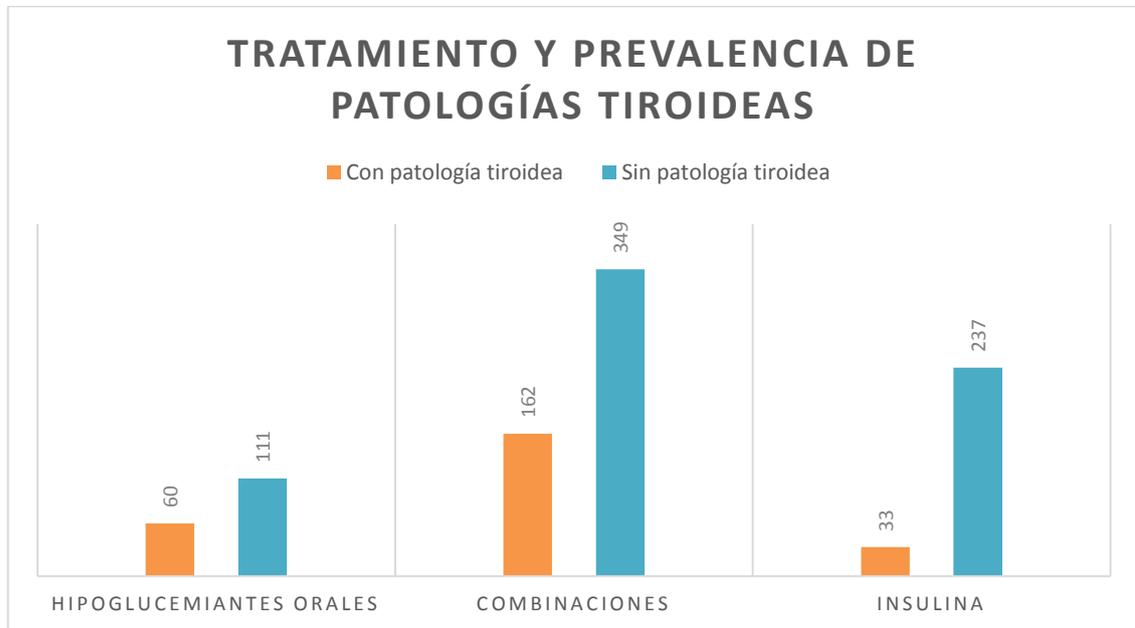


Figura 9: Tratamiento y prevalencia de patologías tiroideas  
Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso  
Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

De los 171 pacientes que utilizaron hipoglucemiantes orales como monoterapia para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, 60 desarrollaron patologías tiroideas, en relación al total de pacientes del grupo aquí es donde se observa mayor prevalencia. Pero al tomar como referencia el total de tiroideopatías (255), el mayor porcentaje (63,53%) representan a los 162 pacientes que se encuentran en el grupo de combinaciones.

## Resultados por Objetivos Específicos:

### Resultado 1

Para el cumplimiento del primer objetivo específico se procedió a analizar los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y se los dividió de acuerdo al hipoglucemiante oral que utilizaron durante el 2010-2015

Tabla 10. Relación de tratamientos hipoglucemiantes orales y patologías tiroideas

	Hipoglucemiantes orales				TOTAL
	Biguanidas		Sulfonilúreas		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Hipotiroidismo</b>	35	57,63	0	0	35
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	15	25,42	1	1,70	16
<b>Hipertiroidismo</b>	1	1,70	0	0	1
<b>Hipertiroidismo subclínico</b>	0	0	0	0	0
<b>Nódulo tiroideo</b>	5	8,47	0	0	5
<b>Tiroiditis</b>	0	0	0	0	0
<b>Cáncer Tiroideo</b>	3	5,17	0	0	3
<b>TOTAL</b>	59	100	1	1,70	<b>60</b>

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

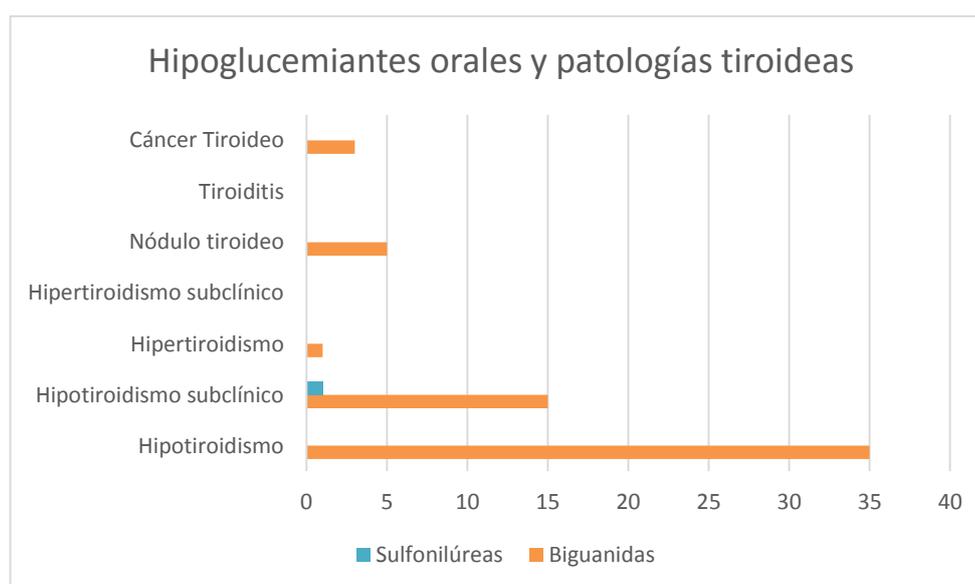


Figura 10: Hipoglucemiantes orales y patologías tiroideas

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

En la tabla 10 y la figura 10 se presenta la relación entre el uso de hipoglucemiantes orales como monoterapia y la prevalencia de patologías tiroideas. De los 171 pacientes que utilizaron hipoglucemiantes orales, 60 desarrollaron patologías tiroideas. 59 de ellos utilizaron biguanidas (metformina), la patología tiroidea más prevalente fue el hipotiroidismo con 35 casos. En el grupo de sulfonilureas solamente se presentó un caso de hipotiroidismo subclínico que fue con el uso de glicazida en específico.

## Resultado 2

Para el segundo objetivo específico se procedió a analizar a los pacientes que utilizaron combinaciones de fármacos durante los 5 años de estudio.

Tabla 11. Combinaciones de fármacos

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Hipoglucemiantes orales + Insulina</b>	101	62,35
<b>Combinación de hipoglucemiantes orales</b>	61	37,65
<b>TOTAL</b>	162	100

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

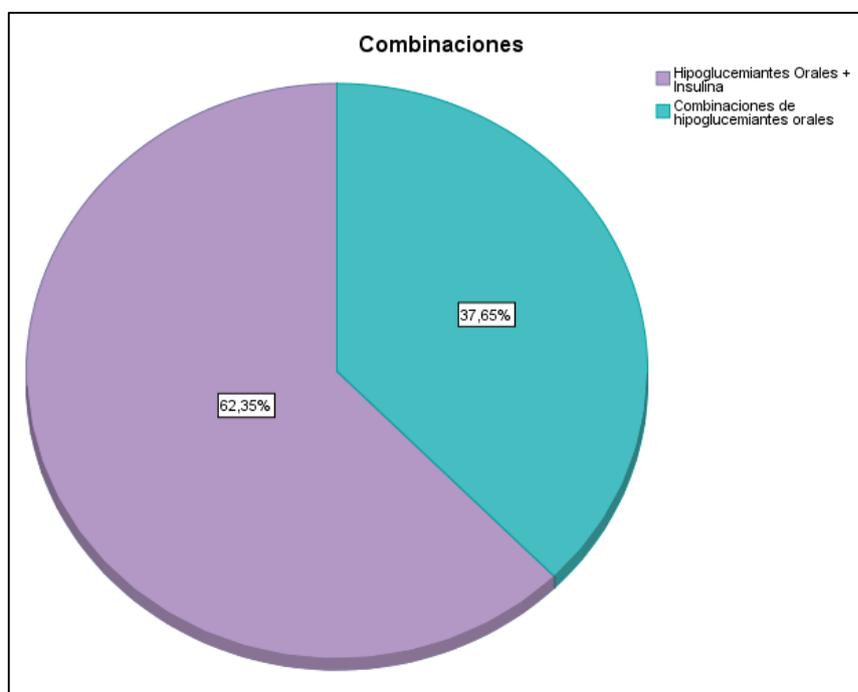


Figura 11: Combinaciones de fármacos

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora

El segundo grupo de pacientes incluye a todos aquellos que siendo diabéticos tipo 2 fueron diagnosticados con alguna patología tiroidea, son un total de 162 pacientes, de los cuales 62,35% (n=101) utilizaron combinación de hipoglucemiantes orales con insulina, mientras que el restante 37,65% (n=61) usaron combinaciones de hipoglucemiantes orales.

Tabla 12. Combinaciones de fármacos y prevalencia de patologías tiroideas

<b>Combinaciones de fármacos y prevalencia de patologías tiroideas</b>								
	Hipoglucemiantes orales + insulina				Combinaciones de hipoglucemiantes orales			<b>TOTAL</b>
	Glibenclámda + Insulina	Metformina+Insulina	Metformina + Glibenclámda+ Insulina	Metformina + Glimepirida + Insulina	Metformina + Glibenclámda	Metformina + Vidalglipitina	Metformina+Glibenclámda + Glimepirida	
<b>Hipotiroidismo</b>	0	29	26	1	28	1	0	85
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	0	12	7	1	12	0	1	33
<b>Hipertiroidismo</b>	0	0	1	0	4	0	0	5
<b>Hipertiroidismo subclínico</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Nódulo tiroideo</b>	1	3	5	0	7	0	0	16
<b>Tiroiditis</b>	0	0	0	0	1	0	0	1
<b>Cáncer tiroideo</b>	0	6	9	0	7	0	0	22
<b>TOTAL</b>	1	50	48	2	59	1	1	<b>162</b>

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

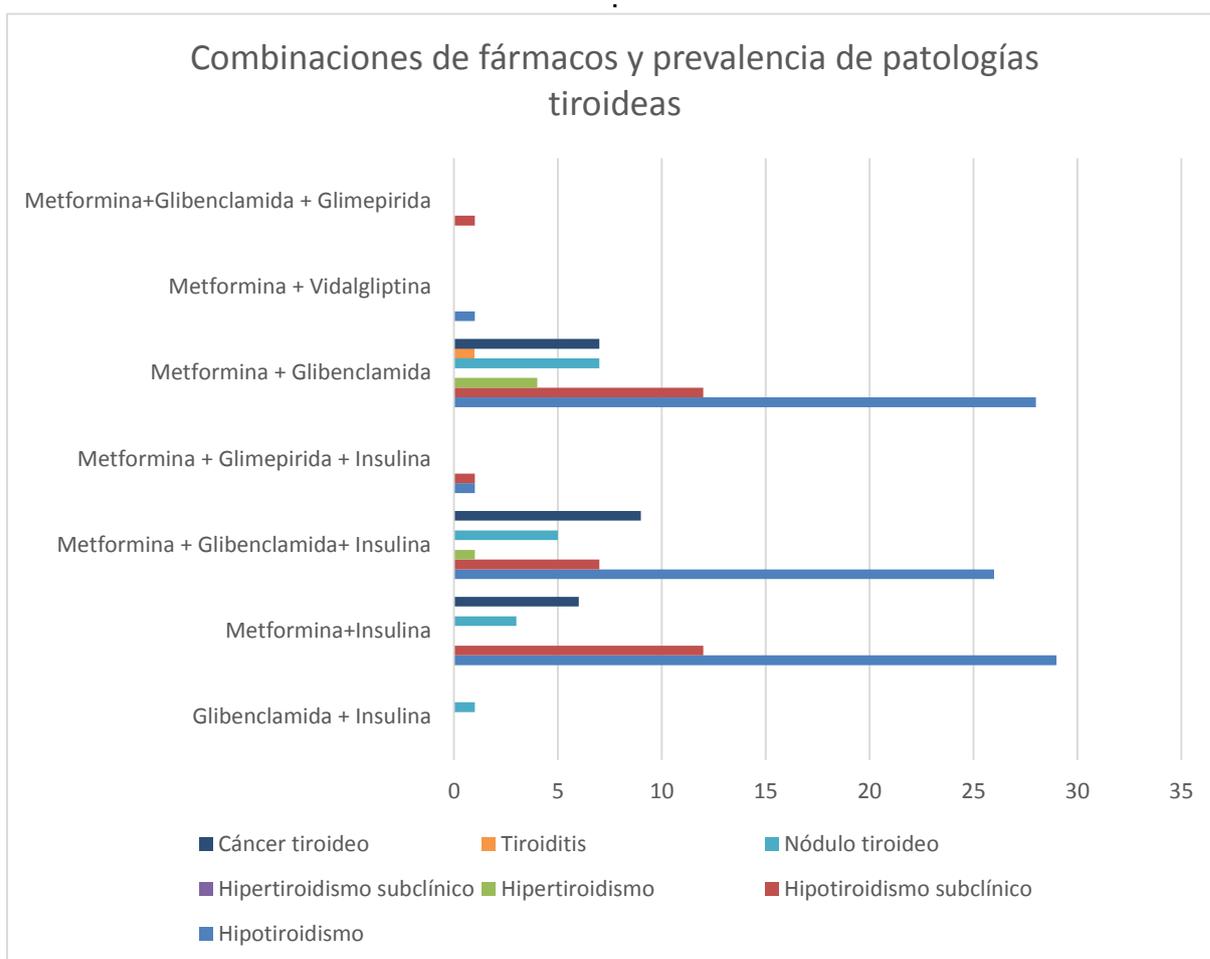


Figura 12: Combinaciones de fármacos y prevalencia de patologías tiroideas

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora

En este grupo 162 pacientes desarrollaron patologías tiroideas, la más prevalente es el hipotiroidismo con 85 casos, seguido del hipotiroidismo subclínico con 33 pacientes. El grupo de pacientes que fueron tratados con metformina + glibenclamida representa la mayor parte de pacientes con patologías tiroideas con 59 casos, seguidos del grupo de metformina + insulina con 50 casos y con 48 casos de patologías tiroideas el grupo de metformina + glibenclamida + insulina.

### Resultado 3

Para el tercer objetivo específico se agrupó a los pacientes tratados con insulina y que desarrollaron patologías tiroideas durante los años 2010-2015.

Tabla 13. Relación de tratamiento con insulina y patologías tiroideas

Tratamiento con insulina		
	Frecuencia	Porcentaje
<b>Hipotiroidismo</b>	17	51,52
<b>Hipotiroidismo subclínico</b>	8	24,24
<b>Hipertiroidismo</b>	0	0
<b>Hipertiroidismo subclínico</b>	0	0
<b>Nódulo tiroideo</b>	1	3,03
<b>Tiroiditis</b>	0	0
<b>Cáncer tiroideo</b>	7	21,21
<b>TOTAL</b>	33	100

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora Loja

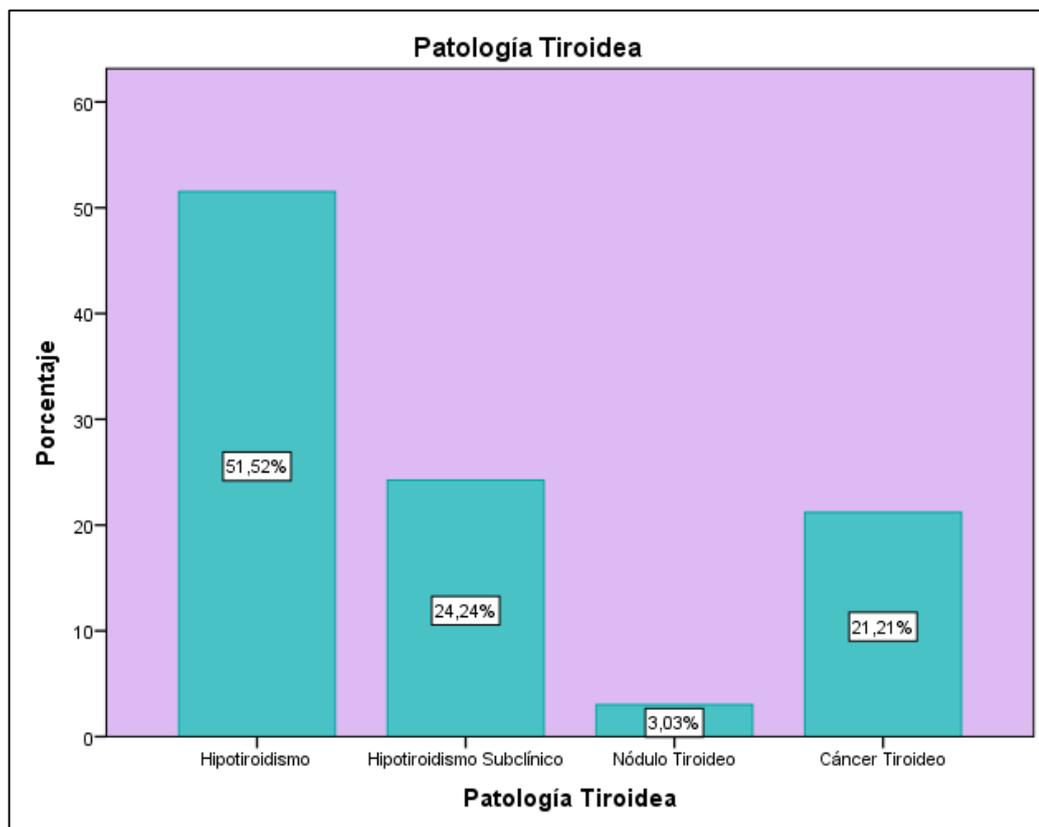


Figura 13: Combinaciones de fármacos y prevalencia de patologías tiroideas

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora

El 51, 52% (n=17) del total de 33 pacientes que desarrollaron patologías tiroideas en este grupo pertenecieron al subgrupo de hipotiroidismo.

## **CAPÍTULO IV**

### **DISCUSIÓN**

La diabetes mellitus es una de las cuatro patologías crónicas no transmisibles establecida como prioridad por la Organización Mundial de la Salud, debido al constante aumento de los casos.

En el Ecuador están descritos 563, 840 casos de diabetes mellitus tipo 2 por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (2013), este tipo representa la mayoría de casos en el mundo. (World Health Organization, 1999), lo que coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio donde el 96,75% (n=1013) de pacientes fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 en contraste con el 2,87% (n=30) diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, debido a los altos costes de las pruebas no es posible estimar una prevalencia para los distintos tipos de diabetes. (Organización Mundial de la Salud, 2016), por lo que no hay una cantidad específica para diferenciar estadísticamente esta patología, sin embargo, la Federación Internacional de la Diabetes (2015) establece al tipo 1 como menos común pero que aumenta alrededor del 3% al año.

En la diabetes secundaria el defecto o enfermedad que provoca la diabetes es fácilmente identificable; muchos fármacos y hormonas pueden inducir alteración de la función insulínica en el organismo (World Health Organization, 1999), el 1,7% de la población mayor a 60 años utiliza corticoides y la prevalencia de diabetes por uso de estos fármacos varía entre el 5% y el 25% (Saigí & Pérez, 2013) lo que discrepa con esta investigación en donde solo un paciente (0,10%) desarrolló diabetes mellitus secundaria al uso de corticoides.

La distribución por sexo de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, al igual que Pimenta et al en su investigación del año 2015, existe mayor prevalencia de mujeres con esta patología. Por el contrario, en el Atlas de la Diabetes elaborado por la Federación Internacional de la Diabetes en el año 2015 se evidencian datos contrapuestos, durante el año mencionado hubo 215, 2 millones de hombres diabéticos y 199,5 millones de mujeres diabéticas, lo que no va en relación con el presente estudio en el que hubo menor cantidad de diabéticos varones; cabe señalar que el estudio en mención estima la prevalencia global de diabetes, pero al analizar el segmento regional de Sur y Centroamérica, la mayoría de pacientes diabéticos fueron mujeres. Este contraste de datos puede deberse a las diferencias culturales que existen entre las distintas regiones del mundo, los hábitos y estilos de vida difieren mucho por lo que se puede encontrar que en ciertas regiones como Sur y Centroamérica las mujeres diabéticas prevalecen, mientras que en otras como Norte América y el Caribe la prevalencia de hombres diabéticos es mayor.

La mayor parte de estudios evalúa la diabetes en distintos grupos etarios, sobre todo en los adultos de entre 20 y 79 años, para el 2040 la Federación Internacional de la Diabetes estimó que uno de cada diez adultos tendrá diabetes; la prevalencia de esta patología crónica no transmisible va cada vez en aumento y se debe sobre todo al envejecimiento de la población. (Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2013). Tal y como lo demuestra la presente investigación, en la que medida que el rango de edad aumenta, también lo hace el número de diabéticos, llegando a un máximo entre los 61-80 años y la media de 66,73 años. Es raro encontrar pacientes jóvenes con diabetes mellitus tipo 2, sin embargo hubo 3 personas que se encontraban entre los 21-30 años. Estos datos no son muy diferentes de los obtenidos por Fupeng et al (2014) donde la media de edad de diabetes mellitus tipo 2 fue de alrededor de 61,23.

Cada vez la edad de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 se ubica más temprano, puede ser debido a los cambios en los estilos de vida y al envejecimiento de la población, actualmente las personas jóvenes son más sedentarias lo que conlleva riesgos de desarrollar patologías metabólicas, no solo de diabetes mellitus.

El presente estudio se realizó con la finalidad de establecer la relación entre los diferentes tratamientos utilizados para la diabetes mellitus tipo 2 y la prevalencia de patologías tiroideas, lo obtenido coincide con lo concluido en diversos estudios donde se relaciona al uso de la metformina como un factor de riesgo para desarrollar sobre todo hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico, en el estudio se encontraron 137 casos de hipotiroidismo y 57 de hipotiroidismo subclínico, 53,73% y 22,35% del total de 255 patologías tiroideas respectivamente; La metformina se asocia a la reducción de los niveles de hormona estimulante de la tiroides por un mecanismo no muy bien conocido, pero así como esto puede ser una desventaja, también se lo puede tomar como un efecto beneficioso o coadyuvante en los pacientes con cáncer tiroideo, ya que si bien este fármaco disminuye los niveles de la hormona estimulante de la tiroides sería un factor protector para los pacientes con cáncer a esta glándula.

Los resultados obtenidos al igual que los expuestos por Pimenta et al (2005) en su trabajo donde hubo más prevalencia de patologías tiroideas en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tratados con metformina (monoterapia) en comparación con el grupo control, de la misma manera en este estudio se encontraron que 59 de las 60 tiroideopatías se relacionaron al tratamiento con metformina (monoterapia) frente al grupo que uso sulfonilureas (monoterapia) de manera similar a Fournier et al (2014). Sin embargo el 61,69% de pacientes (n=95) que utilizaron metformina, no desarrollaron ninguna patología tiroidea. (Ver Anexos)

El término combinación en este estudio se refiere no solo a los pacientes que utilizaron terapia doble o triple hipoglucemiante durante un periodo de tiempo sino también a aquellos que cambiaron de tratamiento en los diferentes años, por lo que sería difícil asociar el desarrollo de la patología específicamente a un solo fármaco ya que no se dispone de la fecha de diagnóstico de la tiroideopatía. Sin embargo, no está demás señalar que la gran parte de patologías tiroideas se desarrolló en los pacientes que utilizaron metformina, ya sea como monoterapia o en combinación.

El cáncer tiroideo es una de las patologías para la que existen algunos factores de riesgo, por una parte (Yeo, y otros, 2014) relacionó a la diabetes mellitus como una patología que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer tiroideo, pero (Tseng, 2014) demostró que la metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 puede reducir el riesgo de cáncer tiroideo en un 55%; y de manera opuesta, la insulina, también utilizada para el tratamiento de la diabetes mellitus estimula a las células tiroideas de una manera muy similar a la hormona estimulante de la tiroides. (Anil, y otros, 2015)

En el grupo de pacientes que utilizaron monoterapia de hipoglucemiantes orales el 35,09% desarrollaron tiroideopatías frente al 64,91% que no lo hicieron. Para el grupo que usó combinaciones de fármacos los porcentajes fueron de 31,70% y 68,30% respectivamente y los pacientes que se administraron insulina el 12,22% desarrollaron patologías tiroideas mientras que el 87,78% de ellos no lo hicieron. No se han realizado estudios que comparen los diversos tratamientos utilizados para la diabetes mellitus tipo 2.

## CONCLUSIONES

- La diabetes mellitus tipo 2 es la más prevalente dentro de este grupo de patologías endocrinológicas, si bien es cierto que a nivel mundial, el sexo masculino es el que más prevalece, en Sur América son las mujeres quienes se encuentran afectadas mayormente, la edad de presentación, sin embargo, coincide con las estadísticas globales.
- De los pacientes que utilizaron hipoglucemiantes orales en monoterapia, el 35,09% desarrollaron algún tipo de patología tiroidea
- De los pacientes que se manejaron con combinaciones de fármacos, el 31,70% fueron diagnosticados con tiroideopatías
- El 12,22% de pacientes que se trataron únicamente con insulina durante los años 2010-2015 desarrollaron patologías tiroideas

## RECOMENDACIONES

- Siendo la diabetes mellitus tipo 2 una patología que va cada vez en aumento, se recomienda tomar medidas para de alguna manera minimizar o congelar el número de afectados, sobre todo tomando en cuenta los factores de riesgo como el estilo de vida, la edad, y en algunos casos el sexo.
- Se recomienda mantener un control más estricto de los valores de hormonas tiroideas sobre todo en los pacientes que han utilizado metformina por más de tres meses consecutivos
- Es recomendable registrar los cambios en los niveles de hormonas tiroideas durante un control de la Diabetes Mellitus para establecer si un paciente está en riesgo de desarrollar una patología tiroidea y de esta manera prevenirla
- Para los pacientes insulinoquirientes es recomendable, al igual que para el resto, llevar control de los valores hormonales tiroideos, además sería apropiado indicar a los pacientes los síntomas de las patologías tiroideas para que ellos puedan mantenerse alerta, en este grupo, sobre todo acerca de los nódulos tiroideos que pueden ser estimulados por el tratamiento insulínico.
- Se recomienda continuar con estudios que identifiquen el tiempo de uso de cada fármaco para de esta manera poder establecer una causa-efecto entre el fármaco y la patología desarrollada.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. (2016). *Standars of Medical Care in Diabetes -2016*. Obtenido de ADA web site:  
[http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement\\_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf)
- Anil, C., Kut, A., Atesagaoglu, B., Nar, A., Bascil, N., & Gursoy, A. (2015). Metformin Decreases Thyroid Volume and Nodule Size in Subjects with Insulin Resistance: A Preliminary Study. *Medical Principles an Practice*, 233-236.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. (2013). *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina Basada en la Evidencia* . Obtenido de ALAD web site: [http://www.revistaalad.com/pdfs/Guias\\_ALAD\\_11\\_Nov\\_2013.pdf](http://www.revistaalad.com/pdfs/Guias_ALAD_11_Nov_2013.pdf)
- Capelli, C., Rotondi, M., Pirola, I., Agosti, B., Formenti, A., Zarra, E., . . . Castellano, M. (Septiembre de 2012). Thyreotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. *European Journal of Endocrinology*, 261-265. doi:10.1530/EJE-12-0225
- Cappelli, C., Rotondi, M., Pirola, I., Agosti, B., Formenti, A., & Zarra, E. (2012). Thyreotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. *European Journal of Endocrinology*, 261-265.
- Cappelli, C., Rotondi, M., Pirola, I., Agosti, B., Gandossi, E., Valentini, U., . . . Castellano, M. (2009). TSH Lowering Effect of Metformin in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 32(9). doi:10.2337/dc09-0273
- Castillo, J. (2015). Fisiopatología de la Diabetes Mellitus 2. *Revista Colombina de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*, 18-21. Obtenido de Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo: [http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia\\_de\\_la\\_Diabetes\\_Mellitus\\_Tipo\\_2\\_J\\_Castillo.pdf](http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_2_J_Castillo.pdf)
- Durán , C., Marchand, B., Jaramillo, P., & Herteleer, J. (2015). *Vademecum Farmacoterapéutico del Ecuador*. Ibarra: Yachay.
- Fournier, J.-P., Yin, H., Hoi Yun Yu, O., & Azoulay, L. (2015). Metformin and low levels of thyroid-stimulating hormone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 1138-1145.
- Fraire, D. (2012). La metformina inhibe el crecimiento de células de carcinoma de tiroides, suprime la autorrenovación de las células madre del cáncer y potencia el efecto de los agentes quimioterapéuticos. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 510-520.
- Fupeng , L., Qing , Y., Ning, G., & Fangfang, L. (2014). *Decreased Plasma Nesfatin-1 Level Is Related to the Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. Obtenido de Journal of Diabetes Research: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/128014>
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. (2006). *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Obtenido de Sistema Nacional de Salud de España.

- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. (1 de Julio de 2008). *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2*. Obtenido de Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_429\\_Diabetes\\_2\\_Osteba\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf)
- Hang, C., He, X., Xia, X., Li, Y., Shi, X., Shan, Z., & Teng, W. (2015). *Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Obtenido de PLoS ONE.
- Instituto Nacional de Estadística y Censo. (5 de Septiembre de 2014). *Diabetes y enfermedades hipertensivas entre las principales causas de muerte en el 2013*. Obtenido de INEC web site: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/diabetes-y-enfermedades-hipertensivas-entre-las-principales-causas-de-muerte-en-el-2013/>
- International Diabetes Federation. (2012). *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Obtenido de International Diabetes Federation web site: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>
- International Diabetes Federation. (2015). *IDF Diabetes Atlas*. Obtenido de International Diabetes Federation web site: <http://www.diabetesatlas.org/>
- Ittermann, T., Markus, M., Schipf, S., Derwahl, M., Meisinger, C., & Völzke, H. (2013). Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 9-15.
- Krysiak, R., Szkrobka, W., & Okopien, B. (6 de Febrero de 2015). The Effect of Metformin on the Hypothalamic-pituitary-thyroid Axis in Patients with Type 2 Diabetes and Subclinical Hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 205-208. doi:10.1055/s-0034-1398621
- Lupoli, R., Di Minno, A., Tortora, A., Ambrosino, P., Lupol, G. A., & Di Minno, M. N. (Enero de 2014). *Effects of Treatment With Metformin on TSH Levels: A Meta-analysis of Literature Studies*. Obtenido de Journal Clinical Endocrinol Metabolism.
- Luque Ramírez, M. (2011). *Manual CTO: Endocrinología, metabolismo y nutrición*. Madrid: CTO editorial.
- Ministerio de Salud Pública. (2017). *Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes Mellitus tipo 2*. Obtenido de Ministerio de Salud Pública del Ecuador web site: [www.salud.gob.ec](http://www.salud.gob.ec)
- Organización Mundial de la Salud. (Noviembre de 2016). *Diabetes*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud web site: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Informe Mundial Sobre la Diabetes: Resumen de Orientación*. Obtenido de OMS web site: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?ua=1)
- Pimenta, W., Mazeto, G., Callegaro, C., Shibata, S., Marins, L., Yamashita, S., & Padovani, C. (2005). Asociación de Tiroideopatías en Una Población de Pacientes Con Diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 1-7.
- Saigí, I., & Pérez, A. (2013). *Hiper glucemia inducida por glucocorticoides*. Obtenido de ELSEVIER web site.
- Tseng, C.-H. (2014). *Metformin Reduces Thyroid Cancer Risk in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes*. Obtenido de PLoS ONE.

- Vigersky, R., Filmore, A., & Glass, A. (29 de Abril de 2011). Thyrotropin Supression by Metformin. doi:10.1210/jc.2005-1210
- Wang, C. (2013). The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 1-9.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree , R., & King , H. (2004). Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*, 1047-1053. Obtenido de Diabetes Care.
- World Health Organization. (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Obtenido de OMS web site: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?ua=1)
- World Health Organization. (January de 2017). *The top ten causes of death*. Obtenido de WHO webb site: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- Yeo, Y., Ma, S.-H., Hwang, Y., Horn-Ross, P., Hsing, A., Lee, K.-E., . . . Yoo, K.-Y. P. (2014). Diabetes Mellitus and Risk of Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*.

## **ANEXOS**

Mapa 4.5 Estimaciones de prevalencia de la diabetes (20-79 años), 2015

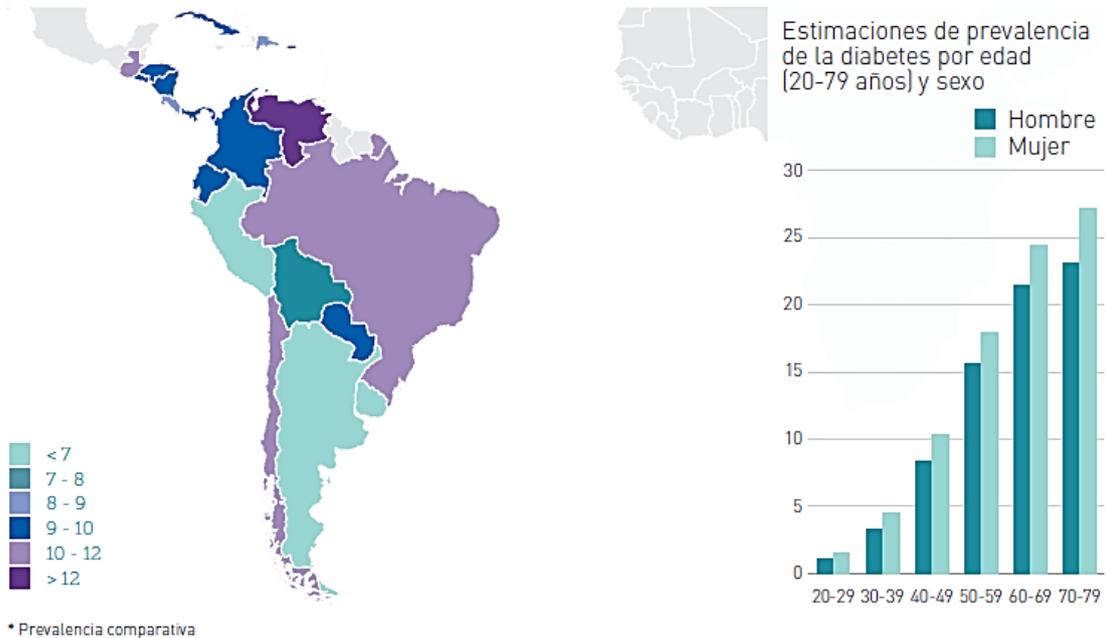


Figura 14 Estimaciones de prevalencia de la diabetes (20-79 años), 2015  
 Fuente: Asociación Latinoamericana de Diabetes  
 Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso

Tabla 14. Pacientes que no desarrollaron patologías tiroideas del grupo de hipoglucemiantes orales

Hipoglucemiantes Orales				
	Metformina	Glibenclamida	Glimepirida	TOTAL
Ninguno	95	13	3	111

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso  
 Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora

Tabla 15. Pacientes que no desarrollaron patologías tiroideas del grupo de combinaciones

Combinaciones de fármacos		
Ninguno		
Combinación de hipoglucemiantes orales	Metformina + Glibenclamida	100
	Metformina + Glibenclamida + Glimepirida	3
	Metformina + Sacagliptina	1
	Metformina + Linagliptina	2
	Metformina + Vildagliptina	2
	Glibenclamida + Insulina	10

<b>Hipoglucemiantes orales + Insulina</b>	Metformina + Insulina	129
	Metformina + Glibenclamida + Insulina	99
	Glicazida + Insulina	3
<b>TOTAL</b>		<b>349</b>

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso  
Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora

Tabla 16. Pacientes que no desarrollaron patologías tiroideas del grupo de insulina

<b>Tratamiento con insulina</b>	
Ninguno	237

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso  
Fuente: Datos obtenidos del Hospital General Isidro Ayora

Tabla. 17: Tabla de recolección de datos

<b>Sexo</b>	<b>Fecha de nacimiento</b>	<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>Tratamiento</b>					<b>Patología Tiroidea</b>
			2010	2011	2012	2013	2014	

Elaborado por: Karla Salomé Cevallos Valdivieso