



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**  
**DR. ERNESTO RAMOS BOURS**

**T E S I S**

**HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES Y SU RELACIÓN CON LA  
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES HIPOTIROIDEOS**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**  
**Ivonne Melissa Mendoza Corbalá**

**Dr. Sergio L. Hurtado Abril**  
Director médico de tesis

**Biol. Nohelia G. Pacheco Hoyos**  
Director metodológico de tesis

**Hermosillo, Sonora. Julio 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

**DR. FRANCISCO R. PESQUEIRA FONTES**  
**DIRECTOR GENERAL**  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 259-25-00  
[rpesqui@gmail.com](mailto:rpesqui@gmail.com)

---

**DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR**  
**DIRECTOR MÉDICO**  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 259-25-00  
[jicardozaa@hotmail.com](mailto:jicardozaa@hotmail.com)

---

**DRA. CARMEN A. ZAMUDIO REYES**  
**JEFA DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 259-25-00  
[ensenanzahge@hotmail.com](mailto:ensenanzahge@hotmail.com)

---

**DR. MAURICIO BELTRÁN RASCÓN**  
**JEFE DEL SERVICIO DE MÉDICINA INTERNA**  
Hospital General del Estado de Sonora  
Cel. (662) 139-22-18  
[mbr67doctor@hotmail.com](mailto:mbr67doctor@hotmail.com)

---

**DR. SERGIO L. HURTADO ABRIL**  
**ENDOCRINÓLOGO**  
**DIRECTOR MÉDICO DE TESIS**  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 259-25-00, Cel. (662) 326-48-71  
[checohurtado@hotmail.com](mailto:checohurtado@hotmail.com)

---

**BIOL. NOHELIA G. PACHECO HOYOS**  
**DIRECTOR METODOLÓGICO DE TESIS DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**  
Hospital General del Estado de Sonora  
Tel. (662) 259-25-00, Cel. (662) 113-32-49  
[noheliapachecoh@gmail.com](mailto:noheliapachecoh@gmail.com)

---

**DRA. IVONNE MELISSA MENDOZA CORBALÁ**  
**RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MÉDICINA INTERNA**  
Hospital General del Estado de Sonora  
Cel. (662) 137-88-60  
[melimendozac@gmail.com](mailto:melimendozac@gmail.com)

## **AGRADECIMIENTOS**

A toda mi familia por el apoyo incondicional.

A mis padres, por ser la primer fuente de enseñanza; me mostraron como la vida puede no ser fácil, pero siempre se puede salir adelante.

A mi esposo, por ser mi principal pilar, manteniéndose fuerte a mi lado y dando el 100% de lo que yo no pude dar durante este tiempo. Sin ti no hubiera podido lograrlo, te amo.

A mi hijo, quien a pesar de la constante separación me ha esperado cada día con una hermosa sonrisa.

A mis amigos, con quienes he compartido muchos momentos y otros tantos no, pero siempre honrada por contar con su amistad a pesar de la ausencia.

A mis maestros, por guiarme y hacerme comprender mis errores, pero sobre todo por mostrarme que son de éstos de lo que realmente se aprende.

Por último, a todo aquel que fue mi paciente y tuve el gusto de atender. Aún cuando fue el destino quien nos puso en el camino, aprecio infinitamente la confianza otorgada y la enseñanza transmitida. Pues no solo aprendimos de medicina, sino también de empatía, esperanza y fortaleza. Porque muchas veces reímos con ellos, pero otras tantas lloramos por ellos..

Mi gratitud infinita a todos por acompañarme en el recorrido de este largo camino que por fin se ve próximo a culminar.

## DEDICATORIA

A mi capitán piloto aviador, que esto sea sólo un ejemplo y tú vuelas más alto..

¡Te amo!

- **Mamá.**

"Todo parece imposible hasta que se hace.."

- Nelson Mandela.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	5
<b>INTRODUCCIÓN</b>	7
<b>CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO</b>	
1.1 Generalidades	8
1.2 Enfermedad cardiovascular	8
1.3 Factores de riesgo cardiovascular	10
1.4 Disfunción tiroidea y enfermedad cardiovascular	19
1.5 Hipotiroidismo y riesgo cardiovascular	26
1.6 Justificación	30
1.7 Objetivos	31
1.8 Hipótesis	31
<b>CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODO</b>	
2.1 Planteamiento del problema	32
2.2 Metodología	32
2.3 Criterios de selección	33
2.4 Aspectos éticos de la investigación	34
2.5 Recursos empleados	34
2.6 Análisis de debilidades y fortalezas	35
2.7 Descripción de variables	36
2.8 Descripción general del estudio	37
2.9 Análisis estadístico	38
<b>CAPÍTULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES</b>	
3.1 Resultados	39
3.2 Discusión	46
3.3 Conclusiones	49
<b>LITERATURA CITADA</b>	50

## RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) ocupa el primer lugar en morbi-mortalidad a nivel mundial, siendo la aterosclerosis el principal responsable. Conocemos factores de riesgo desde los años setenta, con los cuales se han elaborado múltiples modelos multivariados para estimación del riesgo. Sin embargo, en la actualidad se han sugerido nuevos factores. El hipotiroidismo ha sido uno de los propuestos, principalmente debido al perfil lipídico aterogénico que le caracteriza.

**Objetivo:** Evaluar la relación entre nivel de hormona estimulante de tiroides (TSH) y la enfermedad cardiovascular, en el paciente hipotiroideo.

**Metodología:** Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo; se revisaron 465 expedientes de pacientes atendidos en la consulta externa del Hospital General del Estado de Sonora en el 2014 con el diagnóstico de hipotiroidismo, de los cuales se analizaron 388 que cumplieron los criterios de inclusión. Chi cuadrada fue utilizada para medir la relación existente entre las variables analizadas.

**Resultados:** De los 388 pacientes incluidos, el 93.8% eran mujeres, una edad media de  $47.3 \pm 14.8$  años, el 45.6% tenía obesidad, 33.2% era hipertenso, 20.1% diabético y 53.6% dislipidémicos, además, el 22.7% contaba con antecedente de tabaquismo. El 100% tenía tratamiento sustitutivo. Se estratificaron en tres grupos de acuerdo a niveles de TSH, de los cuales el 56.7% se encontraba con TSH en rango normal ( $>0.3-5$  mUI/L), sólo el 27.3% con TSH mayores de 5 mUI/L y el resto con TSH suprimida. Únicamente el 5.4% del total de pacientes presentó algún tipo de enfermedad cardiovascular, siendo la enfermedad coronaria (85.7%) la que predominó. No se encontró relación entre las variaciones en niveles séricos de TSH y la presencia de enfermedad cardiovascular ( $p=0.652$ ).

**Conclusiones:** No encontramos una relación positiva entre niveles altos de TSH y la presencia de enfermedad cardiovascular. Se requieren más estudios donde se valore el impacto que pudiera tener el tratamiento sustitutivo hormonal con levotiroxina en el desarrollo de la ECV de estos pacientes.



## SUMMARY

**Background:** Cardiovascular disease (CVD) is the first cause of morbidity and mortality worldwide, being primarily responsible for atherosclerosis. We know classical risk factors since the seventies, with whom have been developed multiple multivariate models to estimate risk. However, at present they have been suggested new factors. One proposed has been the hypothyroidism, mainly due to the atherogenic lipid profile that characterizes it.

**Objective:** To evaluate the relationship between thyroid stimulating hormone (TSH) level and cardiovascular disease in hypothyroid patient.

**Methodology:** descriptive, cross-sectional, retrospective study; 465 records of patients seen in the outpatient clinic of the General Hospital of the State of Sonora in 2014 with the diagnosis of hypothyroidism, which analyzed 388 who met the inclusion criteria were reviewed. Chi-square test was used to measure the relationship between the analyzed variables.

**Results:** Of the 388 patients enrolled, 93.8% were women, mean age  $47.3 \pm 14.8$  years, 45.6% were obese, 33.2% had hypertension, 20.1% and 53.6% were diabetic and dyslipidemia respectively, also 22.7% had smoking history. The entire patients had replacement hormonal therapy. Patients were stratified into three groups according to TSH levels, of which 56.7% was TSH in normal range ( $> 0.3-5$  mIU /L), with only 27.3% over 5 TSH mIU /L and the rest TSH suppressed. Only 5.4% of patients had some form of cardiovascular disease, in which prevailed coronary heart disease (85.7%). No relationship between changes in serum TSH levels and the presence of cardiovascular disease ( $p = 0.652$ ) was found.

**Conclusions:** We didn't find a positive relationship between high levels of TSH and the presence of cardiovascular disease. More studies are necessary to evaluate the impact that hormonal replacement therapy with levothyroxine may have on the development of CVD in these patients.

## INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, se ha incrementado la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV), hasta llegar a constituir la primera causa de mortalidad en los Estados Unidos Mexicanos.<sup>(27)</sup> El principal responsable para el desarrollo de estas enfermedades es la aterosclerosis. Este es un proceso multifactorial causado por factores de riesgo que dañan al endotelio en forma crónica.<sup>(1)</sup>

Entre los factores de riesgo para ECV más conocidos podemos mencionar: ser hombre, tener más 45 años, obesidad (IMC  $>30\text{kg/m}^2$ ), tabaquismo, hipertensión arterial (TA  $>140/90$  mmHg sin comorbilidad o  $>130/80$  en diabético), hiperlipidemia (colesterol  $>200\text{mg/dL}$ ) y diabetes mellitus.<sup>(1,2,3)</sup>

Algunos autores, sugieren que el hipotiroidismo pudiera estar asociado a un incremento en riesgo de enfermedad cardiovascular, y que esto pudiera estar en relación al peor perfil lipídico, aunque esta asociación aún es controversial.<sup>(4,5)</sup>

Por otro lado, se han estudiado distintos marcadores en el paciente hipotiroideo como factor de riesgo cardiovascular, como hiperhomocisteinemia, elevación de la proteína C reactiva y el incremento en el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, entre otros. Se ha propuesto que estos pudieran estar relacionados a los niveles de Hormona Estimulante de Tiroides (TSH).<sup>(4,5)</sup>

El presente estudio se realizó con la finalidad de encontrar una relación positiva entre el nivel de TSH y la enfermedad cardiovascular en el paciente hipotiroideo. Esto con el fin de considerar a estos pacientes ya con un riesgo cardiovascular inherente a su patología de base, aún cuando no tengan otro de los factores de riesgo clásicos conocidos.

## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO**

### **1.1 GENERALIDADES**

La enfermedad cardiovascular es común en la población general, afectando en su mayoría a adultos mayores de 60 años. En el 2012, se le atribuyeron 17.3 millones de muertes a nivel mundial y, para el 2030 se espera sean más de 23 millones.<sup>6</sup> Engloba un conjunto de afecciones vasculares, donde predomina la enfermedad coronaria. Hoy en día contamos con herramientas para calcular el riesgo en la vida de presentar un evento de enfermedad cardiovascular, esto mediante el conocimiento de factores de riesgo clásicos (diabetes, hipertensión, edad, sexo, obesidad, tabaquismo) y con el fin de implementar medidas de prevención primaria.<sup>6</sup> En la actualidad se ha considerado al hipotiroidismo como un posible factor de riesgo, sin embargo, hasta el momento no hay evidencia concluyente.<sup>4</sup>

### **1.2 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Como una categoría diagnóstica, la enfermedad cardiovascular (ECV) incluye cuatro áreas mayores:<sup>6</sup>

1. Enfermedad coronaria (EC), manifestada por infarto miocárdico, angina de pecho, falla cardíaca y muerte coronaria.
2. Enfermedad vascular cerebral (EVC), manifestado como infarto cerebral o ataque isquémico transitorio.
3. Enfermedad arterial periférica, manifestado por claudicación.
4. Aterosclerosis aortica y aneurisma de la aorta torácica o abdominal.

### **1.2.1 Epidemiología**

La enfermedad coronaria (EC) representa el 50% de los casos de ECV.<sup>6</sup> El riesgo en la vida de enfermedad coronaria fue ilustrado desde los años setenta en el estudio de Framingham en el cual participaron 7,733 personas de 40 a 94 años libres de EC, donde se reportaba un riesgo en la vida para individuos de 40 años de un 49% en hombres y 32% en mujeres. De este estudio derivó el conocimiento e identificación indiscutible de los factores de riesgo clásicos. Hallazgos similares se reportaron en el 2012 en un metaanálisis que incluía 18 cohortes con un total de a 257,384 hombres y mujeres.<sup>7</sup>

A pesar que desde los 80's se ha incrementado la longevidad y ha disminuido la tasa de muertes por edad a causa de ECV y enfermedad coronaria, sigue siendo ésta con sus complicaciones altamente prevalente e implica un alto costo para los servicios de salud.<sup>8</sup>

La mortalidad asociado al primer evento de ECV ha disminuido, a pesar de ello, la prevalencia se ha incrementado rápidamente en países desarrollados. Entre 1990 y 2010, se ha estimado que la carga global de enfermedad coronaria se ha incrementado 29%, esto en concordancia al incremento en la longevidad y terapéutica empleada, junto con el envejecimiento poblacional.<sup>9</sup>

### **1.2.2. Aterosclerosis**

La aterosclerosis es responsable por casi todos los casos de enfermedad coronaria. Este proceso insidioso comienza con las estrías de grasa que inicialmente se advierten en la adolescencia, estas lesiones progresan a placas en

el adulto joven, y culmina con oclusión trombótica y evento coronario en el adulto maduro o en el adulto mayor.<sup>10</sup>

Múltiples factores contribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis, incluyendo la disfunción endotelial, dislipidemia, factores inflamatorios e inmunológicos, ruptura de placa y el tabaquismo. La disfunción endotelial se asocia a muchos de los factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis, como es la diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión arterial.<sup>10,11</sup>

### **1.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Hay factores de riesgo conocidos que predicen la presentación de ECV:<sup>12</sup>

- Tabaquismo.
- Dislipidemia.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedad renal crónica.
- Obesidad.
- Edad.
- Historia familiar.
- Estilo de vida.

#### **1.3.1 Prevalencia de factores de riesgo para ECV**

La prevalencia exacta para factores de riesgo de ECV no es conocida, pero se sabe que ha crecido a través del tiempo por los cambios en estilo de vida y dieta.<sup>7</sup>

Se ha incrementado de forma importante la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México, reportándose en la última encuesta de la ENSANUT 2012 que hasta un 70% de la población mexicana padece sobrepeso o algún grado de obesidad.<sup>13</sup> Además, se ha presentado un aumento en el diagnóstico de diabetes, mas prominentemente en sujetos obesos.

Muchos individuos en la población general tienen uno o más factores de riesgo para enfermedad coronaria, y más del 90% de estos eventos cardiovasculares ocurre en individuos con al menos un factor de riesgo. La probabilidad de enfermedad cardiovascular incrementa conforme incrementan los factores de riesgo presentes. Por otra parte, la ausencia de factores de riesgo mayor predice un riesgo menor de enfermedad coronaria.<sup>14</sup> (Figura 1).

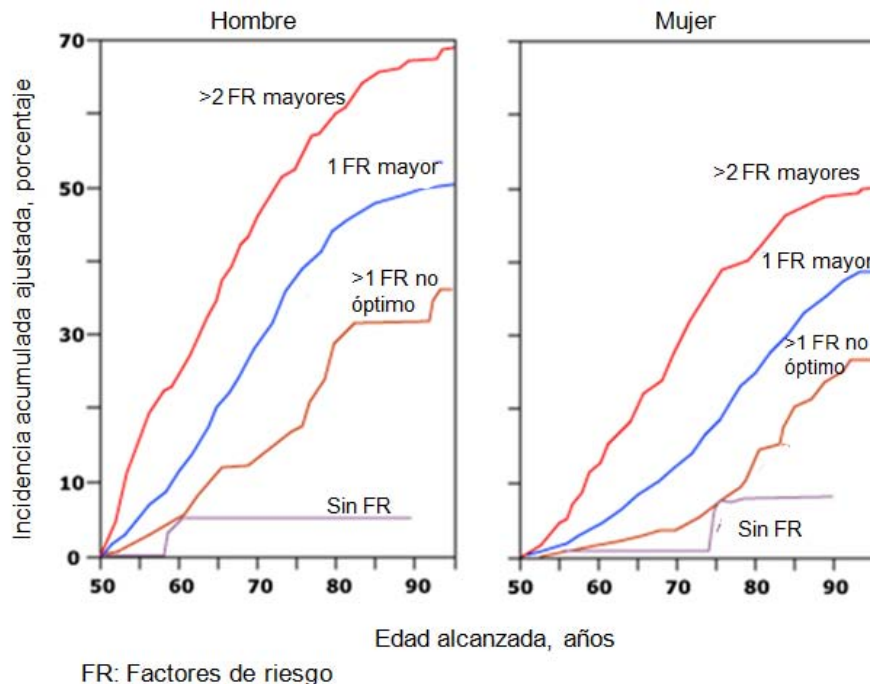


Figura 1. Riesgo en la vida de enfermedad cardiovascular, modificado de: Lloyd-Jones et al.,2006.

**Edad y Género.** Los factores de riesgo cardiovascular promueven la ECV en cualquier género y a cualquier edad, pero hay diferencias de relativa importancia. Entre estas se encuentra que la diabetes y un bajo nivel de HDL es más importante en la mujer, así como el incremento en el riesgo cardiovascular por tabaquismo que puede ser de hasta seis veces mayor en la mujer versus tres veces mayor para el hombre, en comparación con un sujeto que nunca fumó.<sup>15</sup> Además, hay una mayor proporción de obesidad entre la mujer mexicana, teniendo una prevalencia del 35%.<sup>13</sup>

La edad por sí sola contribuye al desarrollo de ECV, incrementándose la prevalencia con cada década de la vida, siendo en menores de 60 años de hasta un 3.5% y en mayores de 60 años de entre un 7-30%. Ajustando con los factores de riesgo tradicionales, el incremento de cada década se asocia al doble de riesgo de ECV.<sup>16</sup>

El género masculino por sí mismo contribuye al riesgo de enfermedad coronaria, aunque el mecanismo potencial no está bien entendido, se le ha asociado a variaciones en el cromosoma Y. Esto pudiera contribuir a la importancia de la historia familiar como factor de riesgo para enfermedad coronaria.<sup>17</sup>

**Historia familiar.** Es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, particularmente entre individuos jóvenes con una historia familiar de muerte prematura. En términos generales, una historia familiar significativa denota

el desarrollo de ECV aterosclerótica o muerte por ECV en un pariente de primer grado antes de los 55 años en hombres o 65 años en mujeres.<sup>18</sup>

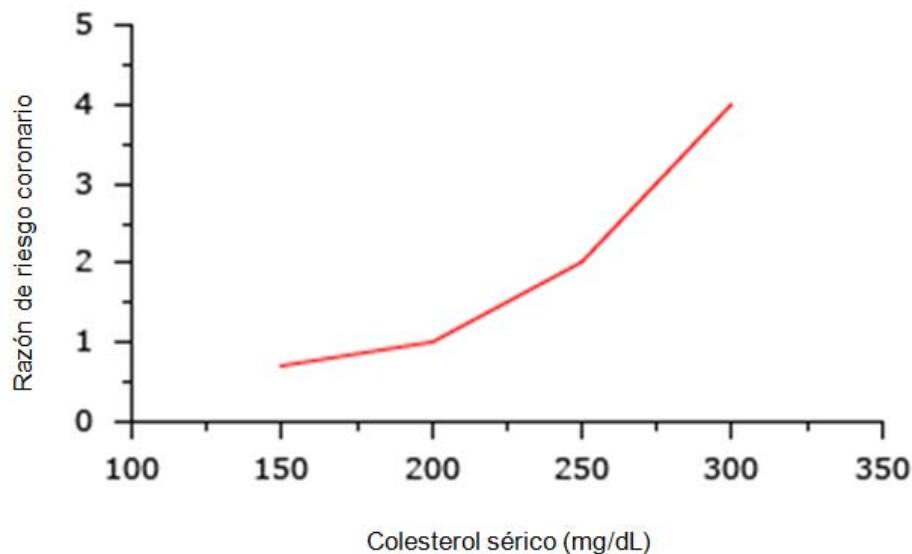
**Hipertensión arterial.** La hipertensión arterial es un factor de riesgo bien establecido para desenlace cardiovascular adverso y, cuantitativamente el más importante de todos para enfermedad cardiovascular prematura, siendo más común incluso que la diabetes, tabaquismo y dislipidemia; considerados los otros factores de riesgo mayores. Incrementa el riesgo para una variedad de enfermedades cardiovasculares, incluyendo eventos cerebro vasculares, falla cardíaca, enfermedad coronaria y fibrilación auricular, así como enfermedad vascular periférica. Desde el estudio de Framingham en 1970 se notó que los primeros eventos cardiovasculares que se observaban tras el inicio de la hipertensión fueron la enfermedad coronaria en el hombre y el EVC en la mujer. Actualmente genera una carga global del 54% de los EVC y al 47% de todos los eventos coronarios.<sup>19</sup>

El incremento en el riesgo cardiovascular se ha descrito primariamente en términos de una presión sistólica incrementada en aquellos mayores de 60 años y presión diastólica aumentada en individuos jóvenes.<sup>16</sup>

En México el 30% de la población adulta sufre de hipertensión arterial, siendo esta mayor en los adultos mayores (de 60 o más años), en quienes la prevalencia alcanza el 40%. Del aproximado de 22.4 millones de mexicanos que sufre hipertensión arterial, solo 5.7 millones (el 25%) se encuentra controlado.<sup>13</sup>



**Dislipidemia.** La prevalencia de dislipidemia está incrementada en pacientes con ECV prematura, siendo tan alta como 75-85%. E incluso alteraciones en el metabolismo de los lípidos frecuentemente es un desorden familiar. La evidencia de que niveles alterados de colesterol incrementan el riesgo cardiovascular, provienen de estudios donde se ha demostrado que la reducción de los niveles de colesterol total y del LDL colesterol (principalmente con estatinas) reduce los eventos coronarios y su mortalidad.<sup>20</sup> (Figura 2).



**Figura 2. Asociación de incremento de colesterol y riesgo coronario, modificado de: Stamler J. et al., 1986.**

**Diabetes mellitus.** Desde los 70's se conoce que la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y glucosa sérica elevada está asociado a enfermedad cardiovascular aterosclerótica.<sup>21</sup> Suele estar acompañada de otros factores de riesgo aterogénicos incluyendo hipertensión, obesidad, incremento del colesterol no HDL, hipertrigliceridemia, entre otros. Se le ha dado la categoría de factor de

riesgo mayor, y en la actualidad incluso se recomendó considerarlo un equivalente de riesgo alto de enfermedad cardiovascular.<sup>22</sup> La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en México tuvo un incremento del 59% hasta el 2012 respecto a la reportada en el 2010, al momento se calcula que un 9.1% de la población adulta sufre de DM (aproximadamente 6.4 millones de mexicanos), de los cuales solo el 25% está en control metabólico.<sup>13</sup>

**Enfermedad renal crónica.** La enfermedad renal crónica (ERC) un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria, y está asociado a un peor desenlace en aquellos con ECV. Tanto la disminución en la filtración glomerular y el incremento en proteinuria incrementa el riesgo de ECV. El Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) ha recomendado considerar a la ERC como un equivalente de riesgo alto de enfermedad coronaria. La mayoría muere por ECV antes de siquiera requerir reemplazo renal.<sup>23</sup>

**Tabaquismo.** Es un importante factor de riesgo independiente para ECV modificable. Se estima que 31% de los hombres y 10% de las mujeres adultos en México son fumadores,<sup>13</sup> y la mayoría inicia antes de los 18 años de edad. Su consumo incrementa la incidencia de infarto miocárdico hasta seis veces en la mujer y tres veces en el hombre que han fumado al menos 20 cigarrillos al día, comparado con aquellos sujetos que nunca fumaron. El riesgo es proporcional al consumo de tabaco. La patogénesis esta poco comprendida, pero contribuye a la aterogénesis incrementando los niveles de lípidos, la resistencia a insulina, la

activación del sistema nervioso simpático, ocasiona daño endotelial por radicales libres y citocinas causando un estado pro-inflamatorio, entre otros.<sup>24</sup>

**Obesidad.** La obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30. Es una condición altamente prevalente, en particular en países desarrollados. Se considera un factor de riesgo modificable, ya que se asocia con numerosos factores de riesgo para aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular, incluyendo hipertensión arterial, resistencia a insulina e intolerancia a glucosa, hipertrigliceridemia y colesterol de alta densidad (HDL) reducido. Se ha visto una relación lineal entre mayor IMC y mayor riesgo de ECV.<sup>25</sup> En México se estima que el 33% de la población adulta tiene algún grado de obesidad, lo que representa aproximadamente 22 millones de mexicanos.<sup>13</sup>

**Estilo de vida.** Hay varios factores en el estilo de vida que impactan el riesgo para enfermedad cardiovascular, entre ellos la dieta y sedentarismo.

La dieta con un alto valor glicémico (carbohidratos refinados) puede contribuir al riesgo cardiocardiocvascular.<sup>26</sup> Hay controversia sobre el tipo de grasas de la dieta y su asociación con enfermedad coronaria. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación significativa entre el consumo de grasas saturadas, monosaturadas o polisaturadas y el riesgo de enfermedad coronaria.<sup>27</sup>

La actividad física, incluso el ejercicio de moderado grado tiene un efecto protector contra la enfermedad coronaria y todas las causas de mortalidad. Entre sus efectos benéficos esta el incremento en el colesterol HDL, reducción de la presión arterial, disminución de la resistencia a la insulina y pérdida de peso.<sup>28</sup>

### 1.3.2 Estimación del riesgo cardiovascular

Sabemos desde la década de los setentas que los diferentes factores de riesgo cardiovasculares tienen un efecto aditivo en la probabilidad de desarrollar una enfermedad coronaria.<sup>29</sup> Una estimación del riesgo relativo de ECV se puede aproximar contando el número de factores de riesgo tradicionales presentes en un paciente, una estimación más precisa del valor predictivo de los factores de riesgo es deseable para establecer recomendaciones en el tratamiento individual, para lo cual contamos con herramientas (calculadoras) basados en modelos de análisis multivariado de riesgo para estimar el riesgo cardiovascular en pacientes individuales.<sup>30</sup>

Pacientes de 20 años o mayores sin una enfermedad cardiovascular establecida debe someterse a un asesoramiento periódico de riesgo cardiovascular cada 3 a 5 años. Esto da la oportunidad de identificar factores de riesgo para ECV y ofrecer recomendaciones para el manejo apropiado sobre algún riesgo específico, así como estimar el riesgo total de presentar una enfermedad cardiovascular e iniciar medidas de prevención primaria.<sup>30</sup> Se desconoce a qué edad el asesoramiento periódico debe de discontinuarse, esto se valora de forma individual (de acuerdo a estatus funcional, expectativa de vida y preferencias del paciente e incluso de médico tratante).

**Modelos de riesgo multivariado.** Numerosos modelos han sido desarrollados para estimar el riesgo inicial de un evento cardiovascular en individuos aparentemente sanos y asintomáticos, basados en el asesoramiento de múltiples

variables. Ninguno de los modelos es apropiado para todos los pacientes, todos tienen sus ventajas y desventajas. La elección debe individualizarse de acuerdo a las características específicas del paciente (edad, sexo, etnicidad).<sup>29,30,31</sup>

- Score de riesgo de Framingham (1998), utilizaba como variables predictores la edad, genero, niveles de colesterol de baja densidad (LDL) y colesterol HDL, presión sistólica, antecedente de diabetes mellitus y tabaquismo. Asesoraba la enfermedad coronaria fatal y no fatal.
- Score de riesgo ATP III (por sus siglas en inglés, Adult Treatment Panel) (2002), en el cual se modificó el score de Framingham eliminándose la diabetes del algoritmo, pues se le consideró un equivalente de enfermedad coronaria. Además, incluyó el tratamiento para hipertensión como una variable. Asesora la enfermedad coronaria fatal y no fatal.
- Score de riesgo general para ECV de Framingham (2008), en el cual se incluyó niveles totales de colesterol. Asesora la posibilidad de enfermedad coronaria fatal y no fatal, pero además de EVC hemorrágico o isquémico, ataque isquémico transitorios, claudicación intermitente y falla cardíaca.
- Calculador de riesgo de ECV de ACC/AHA (siglas en inglés del Colegio Americano de Cardiología) (2013), incluye los mismos parámetros que el modelo de Framingham del 2008, pero asesora enfermedad coronaria fatal y no fatal, y eventos cerebro vasculares fatal y no fatal.

**Comparación de los diferentes score de riesgo.** Se ha sugerido que algunos de estos scores sobreestiman o subestiman el riesgo de un primer evento de enfermedad coronaria en algunas poblaciones, así como en mayores de 85

años.<sup>32</sup> Estas diferencias pueden ser parcialmente explicadas por los estudios en los cuales están basados y las diferencias en método, intervalo de tiempo y evaluaciones basales. Sin embargo, un importante componente de la estimación de riesgo de los modelos multivariado es que se reconozcan los factores que incrementan el riesgo y se estime a 10 años la probabilidad de un evento determinado para dar recomendaciones preventivas, especialmente si es  $\geq 10\%$ .<sup>32</sup>

## **1.4 DISFUNCIÓN TIROIDEA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

### **1.4.1 Generalidades**

La disfunción tiroidea es frecuente en el adulto, quien tiene un riesgo en la vida de padecer hipotiroidismo del 5%, siendo las mujeres de cinco a diez veces más propensas a desarrollarlo. El sistema cardiovascular es uno de los objetivos mayores de la acción hormonal tiroidea. Está bien descrito como la levotiroxina (T4) y triyodotironina (T3) actúan directamente sobre receptores específicos en el miocito cardíaco. Las alteraciones hemodinámicas que genera se correlaciona con la severidad de la deficiencia hormonal. Revisiones recientes sugieren un incremento en mortalidad cardiovascular en el paciente con hipertiroidismo de hasta un 13%, sin embargo, respecto al hipotiroidismo la evidencia continua siendo conflictiva, y de momento no se ha establecido un incremento en la mortalidad.<sup>33,34</sup>

### **1.4.2 Tiroides**

**Función tiroidea.** Las hormonas tiroideas son determinantes críticos del desarrollo cerebral y somático en la infancia y, de la actividad metabólica en el

adulto; afectan la función de cualquiera de los sistemas en el organismo. La biosíntesis de las hormonas tiroideas se mantienen dentro de límites estrechos mediante un mecanismo regulador que es muy sensible a cambios pequeños en la concentración circulante hormonal.<sup>35</sup>

**Anatomía.** Glándula tiroidea es una glándula impar, simétrica, de color gris rosado o amarillento, de consistencia blanda, de 6-7 cm de ancho por 3 cm de altura y pesa 10-20 grs. en un adulto normal. Situada en la cara anterior del tercio inferior del cuello, formada por dos lóbulos laterales unidos por un puente transversal que es el istmo. Microscópicamente la tiroides está compuesta por folículos esféricos, cada uno compuesto de una capa simple de células foliculares rodeando a un cúmulo de coloide (en su mayoría formado por tiroglobulina).<sup>35</sup>

**Síntesis de hormonas tiroideas.** Existen dos hormonas tiroideas: tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) (Figura 3). La T4 se produce únicamente en la glándula tiroidea, mientras que la T3 es producto de esta y de muchos otros tejidos, ya que se produce mediante deionización de la T4. La glándula tiroidea contiene grandes cantidades de T4 y T3 incorporado en tiroglobulina, proteína a partir de la cual son sintetizadas y almacenadas.<sup>35</sup>

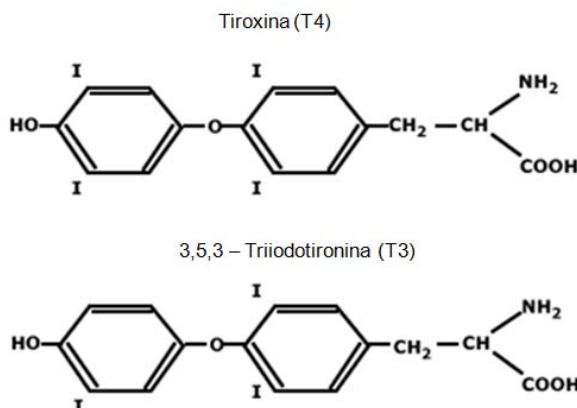


Figura 3. Estructura de las hormonas tiroideas, modificada Kopp P. 2005.

El yodo es esencial para la función tiroidea normal, y se puede obtener únicamente por el consumo de alimentos que lo contengan o se le añadió, como es el caso de la sal yodatada. El consumo diario recomendado en el adulto es de 150mcg , en mujer embarazada de 220mcg y mujer lactante 290mcg.<sup>35</sup>

Las hormonas tiroideas son sintetizadas mediante los siguientes pasos: 1) transporte de yodo hacia la célula folicular; 2) yodación de la tirosina y organificación en residuos de diyodotirosina y monoyodotirosina, esta oxidación es catalizada por la peroxidasa de tiroides (TPO); 3) se acoplan los residuos y se forman la T4 y T3 en la molécula de tiroglobulina, reacción catalizada también por la TPO; 4) síntesis de tiroglobulina que es un compuesto glicoprotéico de 660 kd se lleva a cabo en el retículo endoplásmico; 5) endocitosis del coloide y liberación de hormonas al fluido extracelular y posteriormente su entrada a la circulación y 6) reciclado de yodo para continuar síntesis hormonal.<sup>35</sup>

Cerca de 100mcgs de tiroglobulina son secretados cada día, se requiere de la hidrólisis de 25mg para obtener los 100mcgs de T4 que son secretados de forma diaria. El 80% de la T3 se produce mediante la deyodación de T4 en tejido extratiroideo.<sup>35</sup>

**Entrada celular de las hormonas.** La fracción libre de T4 y T3 están disponibles para la captación celular en cualquier momento. Estas entran a la célula mediante transportadores activos y por difusión (Figura 4). Dentro de la célula la T4 se convierte en T3 (la forma biológicamente activa), ésta se une a receptores nucleares, los cuales median las acciones fisiológicas de la hormona tiroidea.<sup>35</sup>



Existen receptores alfa y beta, y dos isotipos de cada uno, los cuales tienen distinta distribución en tejidos corporales. En el miocardio predominan los receptores alfa-1.<sup>35</sup>

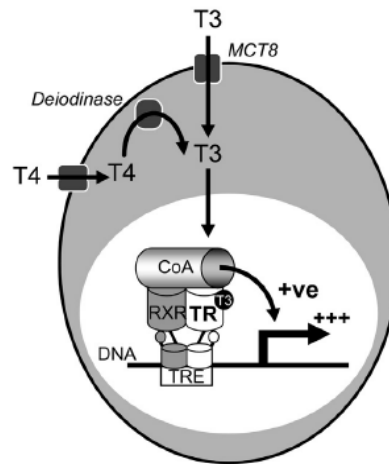


Figura 4. Entrada celular de hormona tiroidea. Koulouri O. et al., 2013.

**Regulación de la producción hormonal.** La regulación tiroidea está basada en el mecanismo clásico de retroalimentación, donde la levotiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) liberadas por la tiroides, regula a nivel de hipotálamo la síntesis y liberación de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), ésta a su vez regula a nivel de hipófisis la síntesis y liberación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) o tirotrópina (Figura 5).<sup>36</sup>

### 1.4.3 Disfunción tiroidea

Es común en adultos, la prevalencia reportada es de 2% para hipotiroidismo, 5-17% para hipotiroidismo subclínico, 0.2% para hipertiroidismo y 0.1 - 6% para hipertiroidismo subclínico. Frecuentemente tiene consecuencias clínicas significativas. El hipotiroidismo e hipertiroidismo pueden ser diagnosticados con

exactitud mediante estudios de laboratorio y son fácilmente tratables. Las manifestaciones clínicas de la disfunción tiroidea varía considerablemente entre pacientes, siendo muchos síntomas no específicos y de lento progreso. A consecuencia de esto, la precisión del diagnóstico clínico es limitado.<sup>37</sup>

Numerosos síntomas y signos son manifestaciones bien establecidas de disfunción tiroidea.<sup>37</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Síntomas y signos de disfunción tiroidea.**

<b>Hipotiroidismo</b>	<b>Hipertiroidismo</b>
Fatiga	Fatiga
Ganancia de peso	Pérdida de peso
Intolerancia al frío	Intolerancia al calor
Resequedad de piel	Nerviosismo
Pérdida y resequedad de cabello	Insomnio
Depresión	Debilidad muscular
Demencia	Disnea
Calambres y mialgias	Palpitaciones
Edema	Taquicardia y fibrilación auricular
Bradicardia	Hiperdefecación
Constipación	Irregularidad menstrual (hipomenorrea)
Irregularidades menstruales (menorragia)	
Infertilidad	

Hallazgos adicionales en historia familiar y personal del paciente indica un riesgo incrementado para el desarrollo de disfunción tiroidea. Entre los factores de riesgo identificables en historia personal: disfunción tiroidea previa, bocio, cirugía o radioterapia afectando la glándula tiroidea, diabetes mellitus, vitiligo, anemia perniciosa, leucotriquia e ingesta de ciertos medicamentos o compuestos (como litio, amiodarona y medios de contraste). Factores identificables en la historia familiar: enfermedad tiroidea, anemia perniciosa, diabetes mellitus e insuficiencia adrenal primaria.<sup>38</sup>

Resultados anormales en ciertos estudios de laboratorio comúnmente realizados también pueden ser sugestivos. A de sospecharse hipotiroidismo en caso de hipercolesterolemia, hiponatremia, anemia, elevación de creatina fosfoquinasa, deshidrogenasa láctica e hiperprolactinemia; y de posible hipertiroidismo en presencia de hipercalcemia, elevación de fosfatasa alcalina y elevación de enzimas hepatocelulares. Estos hallazgos justifican la realización de una prueba de función tiroidea, en especial si se mantienen por más de dos semanas.<sup>38</sup>

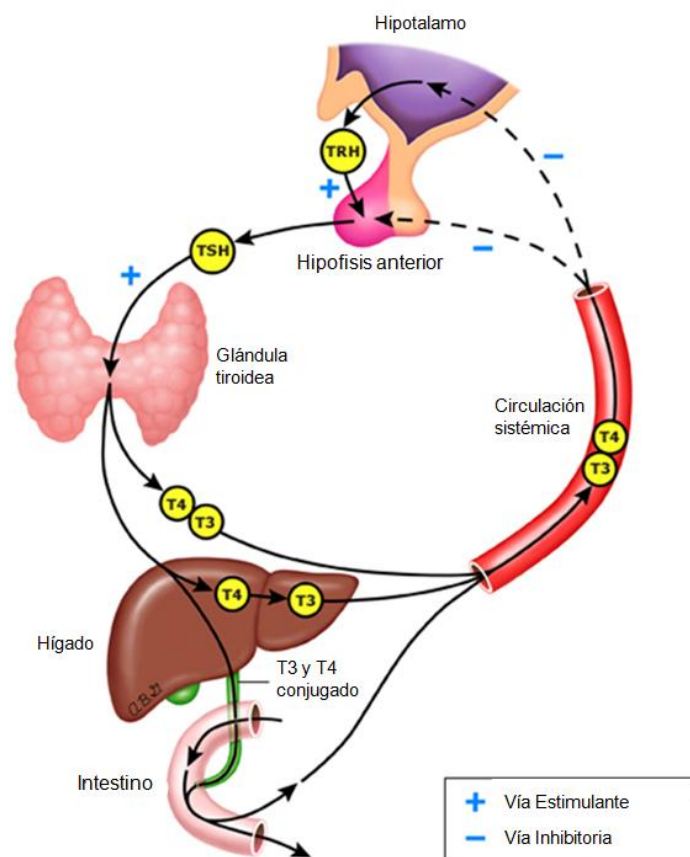


Figura 5. Regulación de la función tiroidea, modificada: Kopp P. 2005.

#### **1.4.4 Estatus tiroideo**

La medición de TSH sérica es un estudio confiable para el diagnóstico de las formas más comunes de disfunción tiroidea.

Una concentración sérica elevada de TSH (mayor a 5 mIU/L) está presente en el hipotiroidismo clínico y subclínico, en este último la concentración sérica de T4 es normal y en el otro baja. Una concentración sérica baja de TSH (típicamente por debajo de 0.3 mIU/L) está presente en el hipertiroidismo clínico y subclínico, en este último la concentración sérica de T4 es normal y en el otro alta.<sup>37</sup>

#### **1.4.5 Tamizaje**

A pesar de que la disfunción tiroidea es una enfermedad con prevalencia sustancial y que tiene consecuencias bien establecidas (incluso los casos subclínicos), que la prueba de TSH es certera y está ampliamente disponible y, que hay terapia efectiva accesible; en la actualidad no hay un consenso entre las asociaciones médicas a nivel mundial en cuanto a la recomendación o no del tamizaje para hipo o hipertiroidismo.<sup>38</sup>

#### **1.4.6 Resultado clínico de la disfunción tiroideo en enfermedad cardiovascular**

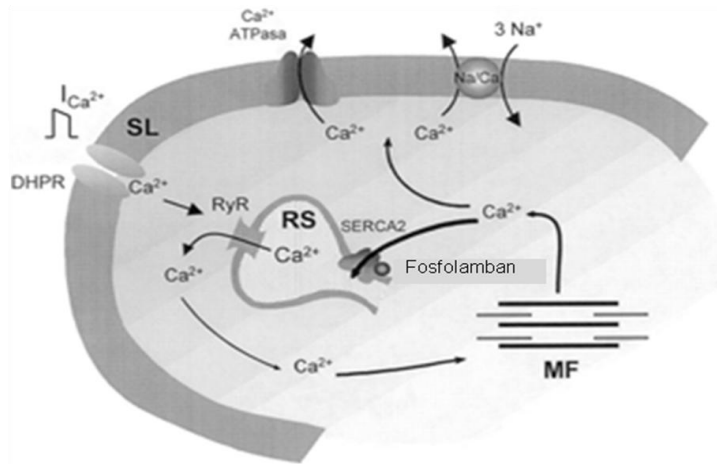
Cambios menores en la concentración de hormonas tiroideas puede impactar de forma negativa el sistema cardiovascular. Múltiples estudios observacionales han mostrado que individuos con función tiroidea anormal tienen resultados adversos, incluyendo mayor mortalidad.<sup>39</sup>

## 1.5 HIPOTIROIDISMO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El hipotiroidismo, definido como un incremento en los niveles de TSH combinado con una T4 libre o T3 libre por debajo del rango normal de referencia (los cuales varían entre cada institución y tipo de prueba utilizada), es una enfermedad que ha sido asociada con numerosos factores de riesgo para muerte prematura como la dislipidemia, hipertensión diastólica, aterosclerosis y disminución en la variabilidad de frecuencia cardíaca; lo que teóricamente contribuiría a la morbi-mortalidad cardiovascular del individuo.<sup>40,41</sup> A pesar de esto, hay discrepancia entre los resultados de estudios que buscan una relación entre hipofunción tiroidea e incremento del riesgo cardiovascular y mortalidad. Algunos, pero no todos, sugieren un aumento significativo en el riesgo de mortalidad relacionada a hipotiroidismo (en especial mortalidad cardiovascular en menores de 65 años) y, que los niveles de TSH correlacionan positivamente con ello.<sup>42</sup> Sin embargo, la mayoría de la evidencia se concentra de estudios realizados en población con hipotiroidismo subclínico, ya que hasta el momento no hay meta-análisis ni estudios disponibles basados en población con hipotiroidismo clínico.<sup>32</sup>

**Mecanismos subyacentes al incremento del riesgo cardiovascular.** Las hormonas tiroideas tienen un impacto directo en la hemodinámica cardiovascular. El efecto más común de un estado tiroideo hipoactivo (como lo es el hipotiroidismo) incluye disfunción diastólica, disminución de la precarga cardíaca, disfunción sistólica y un incremento en la resistencia vascular periférico con un incremento en la poscarga. Para comprender esto, debemos entender la actividad intranuclear de las hormonas tiroideas en el miocito. Esta actividad incluye la

activación en el núcleo de los genes de T3, que codifican para proteínas funcionales y reguladoras. Ejemplo de estas incluyen las dos cadenas pesadas de miosina (alfa y beta), proteína fosfolamban, proteínas del retículo sarcoplásmico y ATPasas activadas por calcio. Las dos cadenas pesadas de miosina forman un importante componente del aparato contráctil del miocito cardíaco, mientras que la fosfolamban y la ATPasa activada por calcio regula la liberación y recaptación de calcio del retículo sarcoplásmico.<sup>39</sup> (Figura 6).



**Figura 6. Esquema del acoplamiento excitocontráctil, modificada: Mundiña-Weilenmann C. et al., 2001.** La entrada de  $Ca^{2+}$  por los canales L (receptor de dihidropiridinas, DHPR) del sarcolema (SL) produce liberación de  $Ca^{2+}$  por el retículo sarcoplásmico (RS) a través del canal de liberación de  $Ca^{2+}$  (receptor de rianodina, RyR). El  $Ca^{2+}$  liberado se une con la troponina C en los miofilamentos (MF) y produce la contracción. Parte del  $Ca^{2+}$  es expulsado de la célula por el intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$  (Na/Ca) pero la mayor parte es recapturada por el RS a través de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa del RS (SERCA2). Esta enzima está regulada por la fosfolamban. La  $Ca^{2+}$ -ATPasa del SL participa en el mantenimiento del  $Ca^{2+}$  diastólico.

Es esta regulación del calcio un componente clave para la función sistólica y la relajación diastólica del miocardio, los cuales se alteran al haber un estado tiroideo hipofuncional.<sup>39</sup>

El incremento en las resistencias vasculares periféricas se puede explicar por la reducción en el metabolismo tisular y la termogénesis, así como a la alteración en la relajación del músculo liso, que también está relacionada a la alteración en la recaptación de calcio como en el caso del miocardio. Esto genera hipertensión arterial, lo que a su vez actúa como precursor de disfunción endotelial y aterosclerosis.<sup>39</sup>

Adicionalmente, las hormonas tiroideas están involucradas en el metabolismo de lípidos. La asociación de hipotiroidismo e hipercolesterolemia y colesterol LDL elevado se conoce desde hace mucho tiempo, estimándose la presencia de esta dislipidemia en hasta 90% de los casos. Esto sugiere un incremento en el riesgo de aterosclerosis; sin embargo, la evidencia basada en diferentes estudios poblacionales permanece controversial.<sup>39</sup>

La hiperlipidemia en estados tiroideos hipoactivos es debido a la disminución de receptores de colesterol LDL en el hígado, lo que lleva a reducción en el depurado de colesterol por este órgano, y disminución en la actividad de la enzima 7 alfa- hidroxilasa de colesterol, paso para la síntesis de sales biliares.<sup>39</sup>

Por último la hiperhomocisteinemia, elevación de la proteína C reactiva (PCR) y el incremento en el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) son nuevos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se ha reportado que los niveles séricos de estos factores se incrementan en pacientes con hipotiroidismo, sin embargo, el mecanismo por el cual las hormonas tiroideas regulan estos factores aún no han sido establecidos.<sup>43</sup>

**Hipotiroidismo y diabetes mellitus.** La enfermedad tiroidea y la diabetes mellitus son las dos endocrinopatías más comunes en la práctica clínica, y estas frecuentemente coexisten. La disfunción tiroidea es más frecuente en los pacientes diabéticos que en la población general y, en particular, el hipotiroidismo clínico y subclínico ha sido asociado a cambios desfavorables en varios parámetros metabólicos, incluyendo el perfil lipídico y control glicémico, así como mayor presión arterial y resistencia a la insulina, condiciones que pueden amplificar el riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Asociaciones similares se han reportado para pacientes con niveles en rango alto de TSH.<sup>44</sup>

Notablemente, la asociación entre los niveles séricos de TSH y todos estos factores de riesgo cardiovasculares parecen ser amplificados por el grado de resistencia a la insulina, y puede ser particularmente relevante en la DM2. En el contexto de un acercamiento multidisciplinario al manejo de la diabetes, se necesita clarificar si es útil llevar a cabo un tamizaje de los niveles séricos de TSH en el paciente con DM2, con el fin de disminuir su perfil de riesgo cardiovascular al iniciar medidas necesarias, especialmente en mujeres e individuos jóvenes.<sup>44</sup>



## 1.6 JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte a nivel mundial de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (2012) y, también es el padecimiento que genera la mayor carga económica para los sistemas de salud a nivel global. Si bien conocemos algunos de los factores de riesgo más importantes para su desarrollo, en la actualidad se estudian otros posibles factores asociados que pudieran incrementar el riesgo cardiovascular. Dentro de estos, se encuentra el hipotiroidismo, una de las endocrinopatías más frecuentes en la población general; la cual, se caracteriza por tener niveles elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) y, donde precisamente se ha intentado relacionar el incremento de esta hormona con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, hasta el momento es muy escasa la evidencia disponible y ésta no es concluyente, en especial en el escenario del paciente con hipotiroidismo clínico. A pesar de ello, aún no se han realizado estudios en población con hipotiroidismo clínico y por ello mismo desconocemos la prevalencia de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes. Por lo tanto, se considera prioritario establecer si existe una relación entre el hipotiroidismo (utilizando como parámetro confiable de hipofunción tiroidea los niveles séricos de TSH) y la presencia de enfermedad cardiovascular. Ya que de ser así, sería una población susceptible a recibir prevención primaria para eventos cardiovasculares, pues debiéramos considerarlos pacientes con riesgo incrementado inherente a su patología de base, aún cuando no hubiera otro factor de riesgo cardiovascular presente.

## **1.7 OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Evaluar la relación entre niveles altos de Hormona Estimulante de Tiroides y la enfermedad cardiovascular, en el paciente hipotiroideo.

### **Objetivos particulares**

- Determinar el nivel promedio de TSH en los pacientes de cada grupo (con y sin enfermedad cardiovascular).
- Determinar el nivel de TSH en el cual se incrementa la prevalencia de enfermedad cardiovascular.
- Determinar cuál es la enfermedad cardiovascular más prevalente en pacientes con hipotiroidismo.
- Determinar la existencia de otros factores predictores de enfermedad cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo.

## **1.8 HIPÓTESIS**

Se espera encontrar una asociación significativa entre los niveles altos de hormona estimulante de tiroides y la presencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes hipotiroideos.

## **CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODO**

### **2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **2.1.1 Pregunta de investigación**

¿Existe una relación significativa entre los niveles altos de hormona estimulante de tiroides y la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes hipotiroideos?

### **2.2 METODOLOGÍA**

#### **2.2.1 Diseño del estudio**

- Tipo de estudio: observacional.
- Método de observación: transversal.
- Temporalidad: retrospectivo.
- Diseño de estudio: cohorte.
- Tipo de análisis: establecer relación entre variables (analítico).
- Alcance: exploratorio, descriptivo y correlacional.

#### **2.2.2 Población**

Se evaluaron expedientes de pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo atendidos en la consulta externa del Hospital General del Estado de Sonora (HGES) durante el año 2014.

### **2.2.3 Periodo de estudio**

El desarrollo del proyecto se llevó a cabo de enero a julio del 2015. La recopilación de información de los expedientes fue de enero a febrero. La búsqueda de literatura y elaboración de marco teórico se realizó de enero a junio. Se concluyó el análisis de información y discusión de resultados en el mes de julio del 2015.

### **2.2.4 Tamaño de la muestra**

Se realizó un muestreo no probabilístico. Se obtuvieron 465 expedientes de pacientes con registro de diagnóstico de Hipotiroidismo que recibieron una consulta durante el 2014. De estos se analizaron 388 que cumplieron con criterios de selección. El tamaño de la muestra corresponde al total de expedientes que cumplieron los criterios y se considera adecuado para obtener resultados estadísticamente confiables que permiten reducir el rango de error.

## **2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **2.3.1 Criterios de inclusión**

- Paciente con diagnóstico establecido de hipotiroidismo.
- Paciente con diagnóstico establecido o sospecha de enfermedad cardiovascular.

### **2.3.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes que padecieron cáncer tiroideo.
- Pacientes con expedientes incompletos o con datos poco legibles.

## **2.4 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Este estudio se llevó a cabo en conformidad con los aspectos éticos que demanda la investigación médica en seres humanos reglamentados en el Título Quinto de la Ley General de Salud y, establecidos en la declaración de Helsinki.

Dada la naturaleza de la investigación, no se requirió de consentimiento informado firmado por los pacientes

Durante el análisis de los datos no se hace referencia a la identidad de los pacientes partícipes, manteniendo de esta manera la confidencialidad de la información.

## **2.5 RECURSOS EMPLEADOS**

Recursos humanos:

- Médicos especialistas en medicina interna y endocrinología.
- Médico residente de medicina interna y médico interno de pregrado.
- Personal de enfermería.
- Personal de archivo clínico.
- Personal de informática.
- Asesor médico y metodológico.

Recursos físicos:

- Expediente físico y electrónico ASSIST.
- Paquete estadístico para procesamiento y evaluación de datos (SPSS V.22. para Windows).
- Equipo de computo personal.

Recursos financieros:

- No se realizó ningún gasto económico por parte del médico residente.

## 2.6 ANÁLISIS DE DEBILIDADES Y FORTALEZAS

Antes de la elaboración del protocolo de investigación se realizó un análisis FODA para identificar los puntos fuertes y débiles del proyecto. De esta forma, se encontró que la realización del proyecto era adecuada y se ajustaba a las necesidades y objetivos del investigador. Lo anterior representa que la cantidad de oportunidades y fortalezas fue superior a la cantidad de debilidades (Tabla 2).

**Tabla 2. Matriz FODA:**

<b>Fortalezas</b>	<b>Oportunidades</b>	<b>Debilidades</b>	<b>Amenazas</b>
Contar con el recurso en laboratorio	Establecer nuevas pautas en el manejo individual del paciente	No toda sospecha de ECV tiene protocolo de estudio completo	Expedientes incompletos (Valorado como de bajo riesgo)
Gran cantidad de pacientes con el diagnóstico	Generar información de la población de nuestro hospital	No todos los estudios de perfil tiroideo se realizaron en el laboratorio del HGES	
Infraestructura funcional			
Servicio de búsqueda de datos libres			
Experiencia del médico asesor en el diagnóstico y manejo			

## 2.7 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES SEGÚN LA METODOLOGÍA

### 2.7.1 Variables dependientes:

- Enfermedad cardiovascular, diagnosticada o sospechada.
  - Se formaron cuatro grupos de acuerdo a las áreas que abarca la categoría de enfermedad: enfermedad coronaria, evento vascular cerebral, insuficiencia arterial periférica y aneurisma de la aorta.
- Niveles de TSH, medida en mIU/L.
  - Se dividieron en tres grupos de acuerdo a los niveles de TSH, grupo anormal bajo con TSH  $<0.3$  mIU/L, grupo normal con TSH  $\geq 0.3$  hasta 5 mIU/L y grupo anormal alto con TSH  $>5$  mIU/L.

**2.7.2 Variables independientes y sociodemográficas.** Variable de ajuste, por su potencial papel confusor o modificador de efecto y por su condición de indicador de riesgo cardiovascular:

- Edad, por grupo etáreo: adulto joven (18-39 años), adulto maduro (40-59 años) y adulto mayor (mayor de 60 años).
- Sexo, hombre o mujer.
- Índice de masa corporal (IMC), calculado como peso (en kg)/talla<sup>2</sup> (en m), y a su vez clasificado: obesidad (IMC  $\geq 30$ ) y sin obesidad (IMC  $<30$ ).
- Hipertensión arterial, aquellos con diagnóstico y/o tratamiento establecido.
- Diabetes mellitus, aquellos con diagnóstico y/o tratamiento ya establecido.

- Dislipidemia, aquellos con diagnóstico y/o tratamiento ya establecido.
- Antecedente de tabaquismo, presente o ausente.

**Tabla 3. Descripción de las variables analizadas**

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	Dependiente	Presencia o sospecha de enfermedad cardiovascular	Cualitativa dicotómica	Si o No
<b>Niveles de TSH</b>	Dependiente	Niveles séricos	Cuantitativa continua	mIU/L
<b>Grupos de niveles de TSH</b>	Dependiente	TSH anormal bajo: < 0.3 mUI/L TSH normal: ≥ 0.3-5 mUI/L TSH anormal alto: > 5 mUI/L	Cualitativa ordinal o cuasicuantitativa	Anormal baja Normal Anormal alto
<b>Edad</b>	Independiente/ Sociodemográfica	Grupos etáreos: adulto joven (18-39 años), maduro (40-59 años) y mayor (> 60 años)	Cualitativa ordinal o cuasicuantitativa	Adulto joven, maduro y mayor
<b>Sexo</b>	Independiente/ Sociodemográfica	Hombre o mujer	Cualitativa dicotómica	Hombre o mujer
<b>Obesidad</b>	Independiente	IMC ≥ 30, calculado: peso en kg/talla <sup>2</sup> en metros	Cualitativa dicotómica	Si o No
<b>Hipertensión arterial</b>	Independiente	Presión arterial >120/80mmHg	Cualitativa dicotómica	Si o No
<b>Diabetes mellitus</b>	Independiente	Glucosa en ayuno >126mg/dL.	Cualitativa dicotómica	Si o No
<b>Dislipidemia</b>	Independiente	Colesterol mayor 200 mg/dL o LDL mayor 130mg/dL	Cualitativa dicotómica	Si o No
<b>Tabaquismo</b>	Independiente	Fumador o exfumador	Cualitativa dicotómica	Si o No

## 2.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Inicialmente se acudió a informática a solicitar expedientes de pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo que recibieron atención médica en la consulta externa del HGES durante el año 2014. De estos se tomaron los siguientes datos: edad, sexo, peso, talla, niveles de colesterol y TSH, antecedente de tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus y ECV. Se vació dicha información en una base de datos de Excel para su posterior análisis estadístico.



## 2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas fueron analizadas por medio del paquete estadístico IBM SPSS V.22. para Windows. Se realizó un análisis de medidas de tendencia central para las variables numéricas y se construyeron tablas de frecuencia y porcentaje para las características encontradas. Para medir el grado de relación o dependencia que existe entre las variables analizadas, se realizó un estadístico de Chi cuadrada y se elaboraron tablas de contingencia. Todas las pruebas estadísticas se realizaron en el programa IBM SPSS V.22 con una  $p=0.05$  y un burning de 30,000 (Tabla 4).

**Tabla 4. Resumen del análisis estadístico por objetivo y sus especificaciones de diseño**

Objetivo	Definición	Prueba estadística
General	Evaluar la relación entre nivel de Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) y la enfermedad cardiovascular (ECV), en el paciente hipotiroideo	Análisis estadístico de frecuencias. Prueba de Chi Cuadrada para relación. Prueba ANOVA. Programa IBM SPSS V.22 para Windows, $p=0.05$ , burning de 30,000.
Particular 1	Determinar el nivel promedio de TSH en los pacientes de cada grupo (con y sin enfermedad cardiovascular).	Prueba ANOVA Análisis descriptivo Programa IBM SPSS V.22 para Windows, $p =0.05$ , burning de 30,000.
Particular 2	Determinar el nivel de TSH en el cual se incrementa la prevalencia de enfermedad cardiovascular.	Prueba Chi cuadrada. Regresión logística. Prueba ANOVA. Evaluación de proporciones. Programa IBM SPSS V.22 para Windows, $p =0.05$ , burning de 30,000.
Particular 3	Determinar cuál es la enfermedad cardiovascular más prevalente en pacientes con hipotiroidismo.	Medidas de tendencia central y dispersión. Análisis de proporción. Programa IBM SPSS V.22 para Windows, $p =0.05$ , burning de 30,000.
Particular 4	Determinar la existencia de otros factores predictores de enfermedad cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo.	Prueba estadística de relación Chi cuadrada. Prueba ANOVA. Análisis de estadística descriptiva y proporciones. Programa IBM SPSS V.22 para Windows, $p =0.05$ , burning de 30,000.

## CAPÍTULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

### 3.1 RESULTADOS

#### 3.1.1 Características clínicas

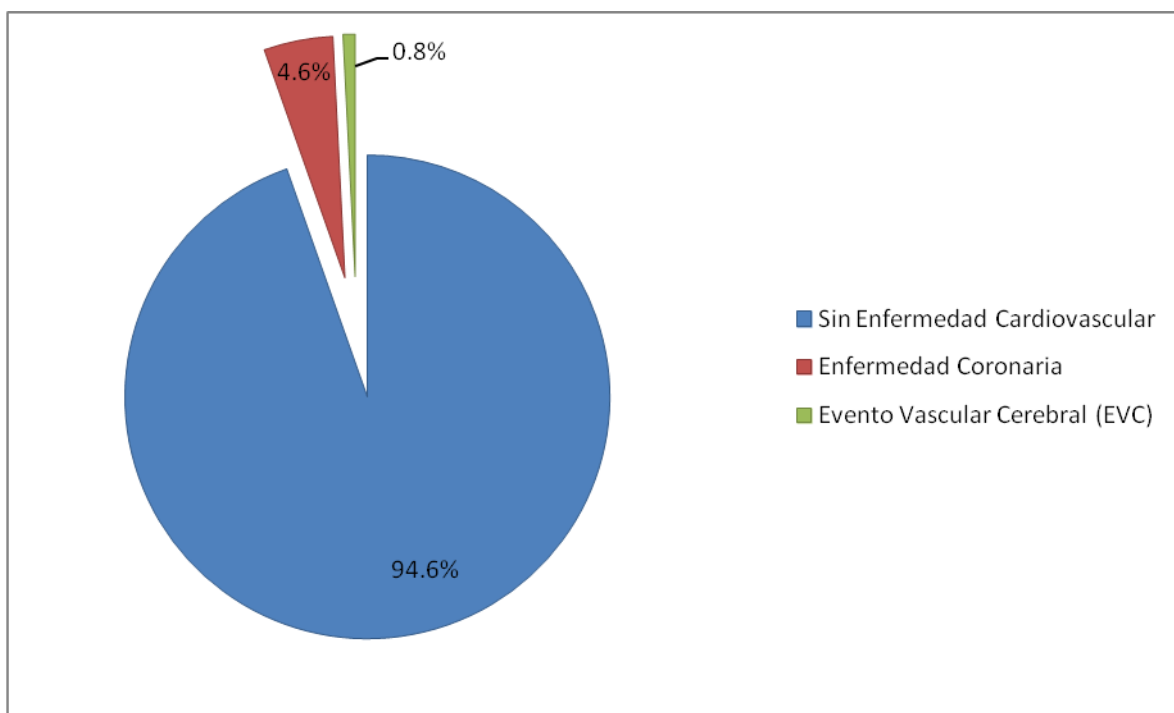
De los 388 pacientes hipotiroideos incluidos, el 93.8% era de sexo femenino y tuvieron una edad media de  $47.3 \pm 14.8$  años, con una edad máxima de 92 años y mínima de 18 años, mediana 48 años. En concordancia con esto, el grupo etario de 40-59 años (adulto maduro) fue el más frecuente, representando un 50% de la población total. El 45.6% tenía obesidad, es decir, un IMC mayor 30; mientras el 33.2% presentó hipertensión arterial, el 20.1% diabetes mellitus tipo 2, el 53.6% mostró dislipidemia y el 22.7% antecedente de tabaquismo positivo.

El 100% recibía tratamiento sustitutivo hormonal con levotiroxina, de los cuales el 56.7% se encontraba con niveles de TSH dentro de rangos normales ( $\geq 0.3-5$  mUI/L), mientras que el 27.3% se encontraba aún con niveles altos de TSH (mayor de 5 mUI/L) y sólo el 16% se encontraba con niveles de TSH anormal bajo (menor de 0.3 mUI/L).

Únicamente el 5.4% tenía diagnóstico de enfermedad cardiovascular y, de éstos, el 85.7% correspondía a enfermedad coronaria y el 14.3% restante a enfermedad vascular cerebral (EVC) (Figura 7). No se encontraron pacientes con las otras dos categorías de enfermedad cardiovascular (insuficiencia arterial y/o aneurismas de la aorta) (Tabla 5).

**Tabla 5. Características clínicas y metabólicas de los pacientes hipotiroideos de acuerdo a su sexo.**

	<b>Población total</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
<b>N (%)</b>	388 (100)	24 (6.2)	364 (93.8)
<b>Edad (años)</b>	47.3 ± 14.8	45.4 ± 19	47.4 ± 14.5
<b>Grupo etario</b>			
<b>Adulto joven</b>	118 (30.4)	9 (7.6)	109 (92.4)
<b>Adulto maduro</b>	194 (50)	9 (4.6)	185 (95.4)
<b>Adulto mayor</b>	76 (19.6)	6 (7.9)	70 (92.1)
<b>TSH (mUI/L)</b>	4.7470 ± 8.1647	4.1548 ± 4.7743	4.8043 ± 8.1749
<b>(rango)</b>	(0.005 - 86.2)	(0.06 - 21)	(0.005 - 86.2)
<b>TSH grupo</b>			
<b>Anormal bajo</b>	62 (16)	5 (8.1)	57 (91.9)
<b>Normal</b>	220 (56.7)	13 (5.9)	207 (94.1)
<b>Anormal alto</b>	106 (27.3)	6 (5.7)	100 (94.3)
<b>Obesidad (IMC mayor 30)</b>	177 (45.6)	8 (4.5)	169 (95.5)
<b>Hipertensión arterial</b>	129 (33.2)	8 (6.2)	121 (93.8)
<b>Diabetes mellitus</b>	78 (20.1)	2 (2.6)	76 (77.4)
<b>Dislipidemia</b>	208 (53.6)	9 (4.3)	199 (95.7)
<b>Tabaquismo</b>	88 (22.7)	11 (12.5)	77 (87.5)
<b>ECV</b>	21 (5.4)	2 (9.5)	19 (90.5)
<b>Categoría ECV</b>			
<b>Enfermedad coronaria</b>	18 (85.7)	2 (100)	16 (88.9)
<b>EVC</b>	3 (14.3)	0	3 (11.1)
<b>Insuficiencia arterial</b>	0	0	0
<b>Aneurisma aorta</b>	0	0	0



**Figura 7. Porcentaje de pacientes que presentó enfermedad cardiovascular (ECV).**

### 3.1.2 Estratificación basada en grupos por niveles de TSH sérica

Las variables fueron estratificadas de acuerdo al nivel de TSH (Tabla 6 y Figura 8).

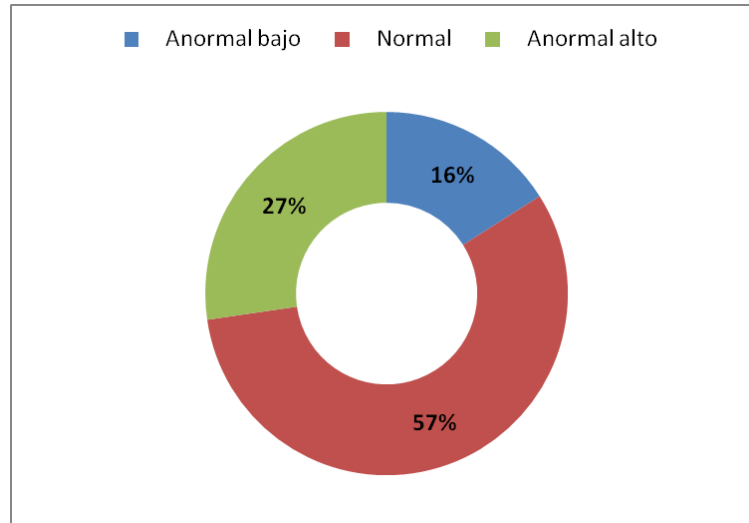


Figura 8. Porcentaje de pacientes de acuerdo al grupo por nivel de TSH.

Dentro de los pacientes con niveles anormalmente bajos de TSH se encontraba el 16% de la población total, donde se obtuvo una TSH media de 0.1061 mUI/L ( $\delta=0.0860$ ). Tan solo el 8.1% era hombre, el 59.7% eran adultos maduros y era menos frecuente en el adulto mayor (con un 14.5%). El 54.8% presentó obesidad, el 40.3% hipertensión arterial, el 19.4% DM2, el 46.8% dislipidemia y el 29% tabaquismo. Únicamente el 3.2% tenía ECV, correspondiente el 100% a enfermedad coronaria.

Por otro lado, de los pacientes dentro de rango normal de TSH representaba el 56.7% de la población total. Tuvo una TSH media de 2.1276 mUI/L ( $\delta= 1.3125$ ). El 5.9% era hombre, el 47.7% correspondía al grupo etario de adultos maduros y fue menos frecuente en el adulto mayor (con un 19.6%). Un

45% tenía obesidad, el 29.6% hipertensión arterial, el 19.1% DM2, el 55% mostró dislipidemia y el 20% tabaquismo. Tan solo el 6.8% tenía ECV, de los cuales el 86.7% correspondía a enfermedad coronaria y el 13.3% a EVC.

De los pacientes dentro de rango anormal alto de TSH se hallaba el 27.3% de la población total. Obteniéndose una TSH media de 12.8979 mUI/L ( $\bar{\delta}$ =12.1630). Solo un 5.7% era hombre, el 49.1% eran adultos maduros y se observó con menor frecuencia en el adulto mayor (con un 22.6%). Había un 42.5% de pacientes con obesidad, en el 36.8% se encontró hipertensión arterial, el 22.6% DM2, el 54.7% dislipidemia y el 24.5% refería tabaquismo. Apenas el 3.8% tenía ECV, de los cuales el 75% se debía a enfermedad coronaria y el 25% restante a enfermedad vascular cerebral.

**Tabla 6.** Características clínicas y metabólicas de los pacientes hipotiroideos incluidos en el estudio, esto de acuerdo al grupo por nivel de TSH sérica

	TSH anormal bajo ( $<0.3$ mUI/L)	TSH normal ( $\geq 0.3 - 5$ mUI/L)	TSH anormal alto ( $>5$ mUI/L)	$p^{\dagger}$
<b>N (% por grupo TSH)</b>	62 (16)	220 (56.7)	106 (27.3)	-
<b>Sexo</b>				
Femenino	57 (91.9)	207 (94.1)	100 (94.3)	
Masculino	5 (8.1)	13 (5.9)	6 (5.7)	
<b>Edad (años)</b>	47	46.9	47.6	
<b>Grupo etario</b>				
Adulto joven	16 (25.8)	72 (32.7)	30 (28.3)	
Adulto maduro	37 (59.7)	105 (47.7)	52 (49.1)	
Adulto mayor	9 (14.5)	43 (19.6)	24 (22.6)	
<b>TSH promedio</b>	0.1061 $\pm$ 0.0860	2.1276 $\pm$ 1.3125	12.8979 $\pm$ 12.1630	
<b>Obesidad (IMC mayor 30)</b>	34 (54.8)	99 (45)	44 (41.5)	
<b>Hipertensión arterial</b>	25 (40.3)	65 (29.6)	39 (36.8)	
<b>Diabetes mellitus</b>	12 (19.4)	42 (19.1)	24 (22.6)	
<b>Dislipidemia</b>	29 (46.8)	121 (55)	58 (54.7)	
<b>Tabaquismo</b>	18 (29)	44 (20)	26 (24.5)	
<b>ECV</b>	2 (3.2)	15 (6.8)	4 (3.8)	0.652
<b>Categoría ECV</b>				
Enfermedad coronaria	2 (100)	13 (86.7)	3 (75)	
EVC	0	2 (13.3)	1 (25)	
Insuficiencia arterial	0	0	0	
Aneurisma aorta	0	0	0	

$\dagger$ Calculado mediante Chi cuadrada.

Las variaciones en los niveles séricos de TSH no tuvieron un impacto significativo en la presencia de enfermedad cardiovascular, ( $p= 0.652$ ).

### **3.1.3 Estratificación basada en grupos con y sin presencia de ECV**

El análisis de los datos de acuerdo a la presencia de enfermedad cardiovascular (ECV) sugiere que no hay una relación estadísticamente significativa entre los distintos niveles de TSH y presencia de ECV ( $p=0.652$ ) (Tabla 7 y Figura 9).

Sin embargo, se observó una mayor presencia de ECV a mayor edad ( $p= 0.036$ ), siendo predominante en el adulto mayor ( $> 60$  años) donde el 10.5% de este grupo etáreo presentó ECV (el 89% se atribuyó a enfermedad coronaria) vs 5.2% de los adultos maduros (40-59 años) y sólo el 1.7% de los adultos jóvenes (18-39 años).

El antecedente de tabaquismo se relacionó significativamente a la presencia de ECV, donde el 11% de los fumadores tenía alguna ECV vs el 3.7% de los no fumadores ( $p = 0.014$ ).

Por otro lado, el antecedente de hipertensión arterial también se asoció significativamente a la presencia de ECV, donde el 10% de los hipertensos tenía ECV vs el 3% de los no hipertensos ( $p = 0.005$ ).

El resto de las variables no mostraron una relación significativa con presencia de ECV, como el sexo ( $p=0.615$ ), antecedente de DM2 ( $p = 0.298$ ), dislipidemia ( $p = 0.214$ ) y obesidad ( $p = 0.509$ ).

Tabla 7. Características clínicas y metabólicas de los pacientes hipotiroideos incluidos de acuerdo a la presencia y tipo de ECV y su grado de diferenciación.

	Sin ECV	ECV	Enfermedad coronaria		<i>p</i> <sup>†</sup>
			Enfermedad coronaria	EVC	
<b>N (%)</b>	367(94.6)	21 (5.4)	18 (85.7)	3 (14.3)	-
<b>Sexo</b>					0.615
Femenino	345 (94)	19 (90.5)	16 (88.9)	3 (100)	
Masculino	22 (6)	2 (9.5)	2 (11.1)	0	
<b>Edad media (rango)</b>	46.7 ± 14.7 (18-92)	57.5 (26-80)	57.5 (26-80)	57 (39-77)	
<b>Grupo etario</b>					0.036
Adulto joven	116 (31.6)	2 (9.5)	1 (5.6)	1 (33.3)	
Adulto maduro	184 (50.1)	10 (47.6)	9 (50)	1 (33.3)	
Adulto mayor	67 (18.3)	9 (42.9)	8 (44.4)	1 (33.3)	
<b>TSH promedio (rango)</b>	4.8046 ± 8.3387 (0.005-86.2)	3.7404 ± 4.0399 (0.02-18.1)	3.6305 ± 4.2546 (0.02 - 18.1)	4.4 ± 2.9309 (2.1 - 7.7)	-
<b>TSH grupo</b>					0.652
Anormal bajo	60 (16.3)	2 (9.5)	2 (11.1)	0	
Normal	205 (55.9)	15 (71.4)	13 (72.2)	2 (66.7)	
Anormal alto	102 (27.8)	4 (19.1)	3 (16.7)	1 (3.33)	
<b>Obesidad (IMC &gt; 30)</b>	170 (46.2)	7 (33.3)	6 (33.3)	1 (33.3)	0.509
<b>Hipertensión arterial</b>	116 (31.6)	13 (61.9)	10 (5.6)	3 (100)	0.005
<b>Diabetes mellitus</b>	71 (19.4)	7 (33.3)	6 (33.3)	1 (33.3)	0.298
<b>Dislipidemia</b>	194 (53)	14 (66.7)	13 (72.2)	1 (33.3)	0.214
<b>Tabaquismo</b>	78 (21.3)	10 (47.6)	8 (44.4)	2 (66.7)	0.014

<sup>†</sup>Calculado mediante Chi cuadrada.

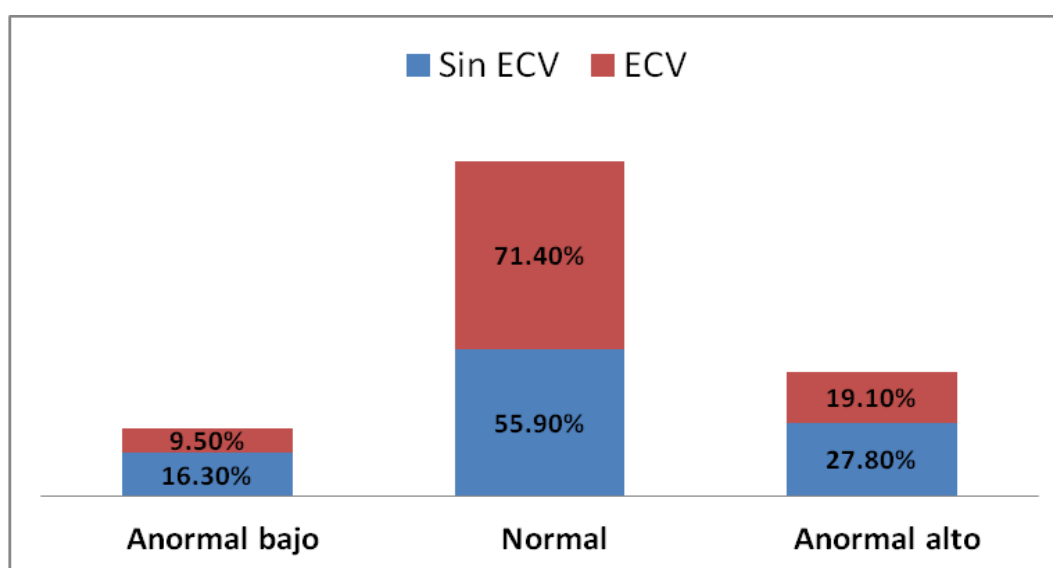


Figura 9. Presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo de acuerdo a niveles de TSH.

Al realizar análisis de riesgo relativo (RR) para cada característica valorada en estos pacientes hipotiroideos, se observó que tener más de 60 años incrementa el riesgo de presentar una ECV en comparación del paciente más joven (RR 13.86 [IC 95% 1.79-107.1],  $p=0.01$ ). Además, el antecedente de hipertensión arterial (RR 3.26 [IC 95% 1.39-7.67]  $p=0.007$ ) y tabaquismo (RR 3.10,  $p=0.007$ ).

El resto, incluyendo los niveles altos de TSH (RR 0.55 [IC 95% 0.18-1.62]  $p=0.28$ ) no muestran una diferencia significativa, y por lo tanto, podríamos considerar que no tienen relevancia clínica en este grupo de paciente para predecir la presencia o no de enfermedad cardiovascular (Tabla 8).

**Tabla 8. Riesgo relativo de ECV de acuerdo a las diversas variables analizadas.**

	<b>Sin ECV</b>	<b>ECV</b>	<b>RR*</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	367(94.6)	21 (5.4)	-	-	-
<b>Sexo</b>					
<b>Femenino</b>	345 (94)	19 (90.5)	0.63	0.16-2.53	0.66
<b>Masculino</b>	22 (6)	2 (9.5)			
<b>Grupo etario</b>					
<b>Adulto joven</b>	116 (31.6)	2 (9.5)	1	Referencia	-
<b>Adulto maduro</b>	184 (50.1)	10 (47.6)	6.03	0.78-46.51	0.08
<b>Adulto mayor</b>	67 (18.3)	9 (42.9)	13.86	1.79-107.1	0.01
<b>TSH grupo</b>					
<b>Anormal bajo</b>	60 (16.3)	2 (9.5)	0.47	0.11-2.01	0.31
<b>Normal</b>	205 (55.9)	15 (71.4)	1	Referencia	-
<b>Anormal alto</b>	102 (27.8)	4 (19.1)	0.55	0.18-1.62	0.28
<b>Obesidad (IMC &gt; 30)</b>	170 (46.2)	7 (33.3)	0.60	0.24-1.44	0.25
<b>Hipertensión arterial</b>	116 (31.6)	13 (61.9)	3.26	1.39-7.67	0.007
<b>Diabetes mellitus</b>	71 (19.4)	7 (33.3)	1.99	0.83-4.76	0.12
<b>Dislipidemia</b>	194 (53)	14 (66.7)	1.73	0.71-4-19	0.22
<b>Tabaquismo</b>	78 (21.3)	10 (47.6)	3.10	1.36-7.06	0.007

\* Riesgo relativo crudo.



### **3.2 DISCUSIÓN**

A nivel mundial la primera causa de morbi-mortalidad es la enfermedad cardiovascular (ECV), que se considera una categoría diagnóstica que abarca un conjunto de afecciones vasculares y, de la cual predomina la enfermedad coronaria (representando 50% de los eventos) como se ha reportado en múltiples ocasiones por la Organización Mundial de la Salud (2012). Bien conocido es que la aterosclerosis es su principal responsable, y que el desarrollo de ésta es multifactorial. Años de estudios han llevado a la comprensión de múltiples factores de riesgo aterogénico, muchos de los cuales ha sido ya bien establecida su asociación con la presentación de ECV (los llamados factores de riesgo clásicos), sin embargo, en la actualidad se ha intentado buscar nuevos y distintos factores que pudiesen incrementar el riesgo cardiovascular de un individuo. Uno de los propuestos a la fecha ha sido el hipotiroidismo (la segunda endocrinopatía más común, después de la diabetes mellitus tipo 2), que si bien puede asociarse a un perfil lipídico aterogénico, también se relaciona a la elevación de distintos marcadores (como la homocisteína, proteína C reactiva, del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, entre otros) que generan un estado pro-inflamatorio y, que pudieran ocasionar el daño endotelial necesario para el posterior desarrollo de aterosclerosis. Se plantea que esto pudiera estar en estrecha relación con los niveles séricos de la hormona estimulante de tiroides (TSH), como lo sugiere Ichiki (2010).

Al presente se ha reconocido que el hipertiroidismo incrementa la mortalidad cardiovascular hasta en un 13%, a pesar de esto, hasta el momento no

se ha podido encontrar una dependencia entre el aumento de niveles de TSH sérico (propio del hipotiroidismo) y el incremento en el riesgo o mortalidad por enfermedad cardiovascular, ya que la evidencia continua siendo conflictiva; es decir, no hemos podido descartarlo como un factor de riesgo agregado.

Teóricamente, al comprender la fisiología del funcionamiento hormonal tiroideo y las consecuencias que conlleva la disfunción tiroidea (como lo es el hipotiroidismo), se esperaría encontrar más casos de ECV en este grupo de pacientes. A pesar de ello, dentro de este estudio no se pudo encontrar una relación positiva entre niveles incrementados de TSH y la presencia de ECV. Además, pareciera que las variaciones de TSH en cualquiera de sus rangos no tiene un impacto significativo ( $p=0.652$ ).

Sin embargo, no podemos ignorar que esto es en el contexto de un paciente hipotiroideo bajo sustitución hormonal, como lo son aquellos individuos incluidos en este estudio. Dado que prácticamente todos inician tratamiento desde el primer contacto médico (siendo este en el primer nivel de atención), hasta aquellos que previamente habían recibido atención especializada de forma privada o aquellos con hipotiroidismo secundario a ablación química y que reciben sustitución hormonal mucho antes de modificar su perfil tiroideo; no cabe duda que el común denominador es el paciente hipotiroideo ya bajo tratamiento que es captado en la consulta externa del Hospital General del Estado de Sonora.

Adicionalmente, algo que se debe considerar, es que la mayoría de la evidencia disponible a la fecha proviene de estudios realizados en grupos de

pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y, por lo tanto, sin tratamiento sustitutivo hormonal con levotiroxina.

Se debe sospechar con esto que es factible que el hecho de que reciban tratamiento con levotiroxina pudiera tener un efecto benéfico sobre la presencia de ECV, situación que hasta el momento no ha sido estudiada.

Se requiere de mayor investigación en este tipo de pacientes, ya que es una población que frecuentemente vemos en la práctica clínica diaria y que considero debiéramos reconocer con riesgo cardiovascular potencialmente incrementado mientras no se encuentre bajo tratamiento sustitutivo hormonal adecuado. Sería de gran interés epidemiológico darle un valor agregado a ello, en búsqueda de disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares, los cuales generan altos costos en salud a nivel mundial por la gran morbi-mortalidad que conlleva.

### **3.3 CONCLUSIONES**

No aparenta haber incremento en la prevalencia de eventos cardiovasculares, en relación a algún nivel sérico de TSH, en los pacientes con hipotiroidismo que han sido atendidos en la consulta externa del Hospital General del Estado de Sonora durante el año 2014.

Si bien hay literatura que relaciona el incremento de niveles de TSH con la presencia de enfermedad cardiovascular, esta continúa siendo no concluyente y, ha sido realizada en grupos de pacientes con hipotiroidismo subclínico y sin tratamiento sustitutivo hormonal con levotiroxina.

Desconocemos el impacto que tiene la sustitución hormonal en el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipotiroidismo, ya que es posible sea un variable independiente de relevancia a evaluar en un estudio clínico controlado.

## LITERATURA CITADA

1. Secretaria de Salud. 2013. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. *Revista Mexicana de Cardiología*, 24 (S1): 3-22
2. Secretaria de Salud. 2012. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. *Revista Mexicana de Cardiología*, 23(1): 4A-38A.
3. Secretaria de Salud. 2010. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
4. Vaya, A. Giménez, C. Alba, A. Rubio, O. Hernández-Mijares, A. y R. Cámara. 2014. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 58(1):1-7
5. Cappola, A.R. Fried, L.P. Arnold, A.M. Danese, M.D. Kuller, L.H. Burke, G.L. Tracy, R.P. y P.W., Ladenson. 2006. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Journal of American Medicine Association*, 295:1033-1041.
6. Laslett, L.J. Alagona, P. Clark, B.A. Drozda, J.P. Saldivar, F. Wilson, S.R. Poe, C. y M., Hart. 2012. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(25):S1.
7. Berry, J.D. Dyer, A. Cai, X. Garside, D.B. Ning, H. Thomas, A. Greenland, P. Van Horn, L. Tracy, R.P. y D.M., Lloyd-Jones. 2012. Lifetime risks of cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 366(4):321-9.

8. Schmidt, M. Jacobsen, J.B. Lash, T.L. Bøtker, H.E. y H.T., Sørensen. 2012. Twenty five year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *British Medical Journal*, 344:356.
9. Moran, A.E. Forouzanfar, M.H. Roth, G.A. Mensah, G.A. Ezzati, M. Flaxman, A. Murray, C.J. y M., Naghavi. 2014. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*, 129(14):1493.
10. Libby, P. Ridker, P.M. y G.K., Hansson. 2011. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473(7347):317.
11. Hansson, G.K. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(16):1685.
12. Wilson, P.W. 1994. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *American Journal of Hypertension*, 7(7):7S.
13. Gutiérrez, J.P. Rivera-Dommarco, J. Shamah-Levy, T. Villalpando-Hernández, S. Franco, A. Cuevas-Nasu, L. Romero-Martínez, M. y M., Hernández-Ávila. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX).
14. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, S. Dans, T. Avezum, A. Lanas, F. McQueen, M. Budaj, A. Pais, P. Varigos, J. y L., Lisheng. 2004. Effect of potentially modifiable

risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438):937

15. Prescott, E. Hippe, M. Schnohr, P. Hein, H.O. y J., Vestbo. 1998. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *British Medical Journal*, 316(7137):1043.

16. Savji, N. Rockman, C.B. Skolnick, A.H. Guo, Y. Adelman, M.A. Riles, T. y J.S., Berger. 2013. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(16):1736.

17. Charchar, F.J. Bloomer, L.D. Barnes, T.A. Cowley, M.J. Nelson, C.P. Wang, Y. Denniff, M. Debiec, R. Christofidou, P. Nankervis, S. Dominiczak, A.F. Bani-Mustafa, A. Balmforth, A.J. Hall, A.S. Erdmann, J. Cambien, F. Deloukas, P. Hengstenberg, C. Packard, C. Schunkert, H. Ouwehand, W.H. Ford, I. Goodall, A.H. Jobling, M.A. Samani, N.J. y M. Tomaszewski. 2012. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet*, 379(9819):915-22.

18. Stone, N.J. Robinson, J.G. Lichtenstein, A.H. Bairey Merz, C.N. Blum, C.B. Eckel, R.H. Goldberg, A.C. Gordon, D. Levy, D. Lloyd-Jones, D.M. McBride, P. Schwartz, J.S. Shero, S.T. Smith, S.C. Watson, K. y P.W., Wilson. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014. ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25):2889.

19. Lawes, C.M. Vander Hoorn, S. y A., Rodgers. 2008. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *International Society of Hypertension. Lancet*, 371(9623):1513.

20. Shepherd, J, Cobbe, S.M., Ford, I. Isles, C.G. Lorimer, A.R. MacFarlane, P.W. McKillop, J.H. y C.J., Packard. 1995. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. The New England Journal of Medicine*, 333(20):1301.

21. Kannel, W.B. y D.L., McGee. 1979. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*, 59(1):8

22. Sarwar, N. Gao, P. Seshasai, S.R. Gobin, R. Kaptoge, S. Di Angelantonio, E. Ingelsson, E. Lawlor, D.A. Selvin, E. Stampfer, M. Stehouwer, C.D. Lewington, S. Pennells, L. Thompson, A. Sattar, N. White, I.R. Ray, K.K. y J., Danesh. 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet*, 375(9733):2215.

23. Gansevoort, R.T. Correa-Rotter, R. Hemmelgarn, B.R. Jafar, T.H. Heerspink, H.J. Mann, J.F. Matsushita, K. y C.P., Wen. 2013. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 382(9889):339-52.



24. Tolstrup, J.S. Hvidtfeldt, U.A. Flachs, E.M. Spiegelman, D. Heitmann, B.L. Bälter, K. Goldbourt, U. Hallmans, G. Knekt, P. Liu, S. Pereira, M. Stevens, J. Virtamo, J. y D., Feskanich. 2014. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *American Journal of Public Health*, 104(1):96-102.

25. Jensen, M.D. Ryan, D.H. Apovian, C.M. Ard, J.D. Comuzzie, A.G. Donato, K.A. Hu, F.B. Hubbard, V.S. Jakicic, J.M. Kushner, R.F. Loria, C.M. Millen, B.E. Nonas, C.A. Pi-Sunyer, F.X. Stevens, J. Stevens, V.J. Wadden, T.A. Wolfe, B.M. Yanovski, S.Z. Jordan, H.S. Kendall, K.A. Lux, L.J. Mentor-Marcel, R. Morgan, L.C. Trisolini, M.G. Wnek, J. Anderson, J.L. Halperin, J.L. Albert, N.M. Bozkurt, B. Brindis, R.G. Curtis, L.H. DeMets, D. Hochman, J.S. Kovacs, R.J. Ohman, E.M. Pressler, S.J. Sellke, F.W. Shen, W.K. Smith, S.C. y G.F., Tomaselli. 2014. The 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society.. *Circulation*, 129(25):S102.

26. Mirrahimi, A. de Souza, R.J. Chiavaroli, L. Sievenpiper, J.L. Beyene, J. Hanley, A.J. Augustin, L.S. Kendall, C.W. y D.J. Jenkins. 2012. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Journal of the American Heart Association*, 1(5):752.

27. Chowdhury, R. Warnakula, S. Kunutsor, S. Crowe, F. Ward, H.A. Johnson, L. Franco, O.H. Butterworth, A.S. Forouhi, N.G. Thompson, S.G. Khaw, K.T. Mozaffarian, D. Danesh, J. y E., Di Angelantonio. 2014. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 160(6):398.

28. Held, C. Iqbal, R. Lear, S.A. Rosengren, A. Islam, S. Mathew, J. y S., Yusuf. 2012. Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study. *European Heart Journal*;33(4):452-66.

29. Wilson, P.W. 1994. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *American Journal of Hypertension*, 7(7):7S.

30. Kavousi, M. Leening, M.J. Nanchen, D. Greenland, P. Graham, I.M. Steyerberg, E.W. Ikram, M.A. Stricker, B.H. Hofman, A. y O.H., Franco. 2014. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *Journal of the American Medical Association*, 311(14):1416

31. Wilson, P.W. D'Agostino, R.B. Levy, D. Belanger, A.M. Silbershatz, H. y W.B., Kannel. 1998. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18):1837.

32. DeFilippis, A.P. Young, R. Carrubba, C.J. McEvoy, J.W. Budoff, M.J. Blumenthal, R.S. Kronmal, R.A. McClelland, R.L. Nasir, K. y M.J., Blaha. 2015. An

analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Annals of Internal Medicine*, 162(4):266-75.

33. Thvilum, M. Brandt, F. Brix, T.H. y L., Hegedüs. 2012. A review of the evidence for and against increased mortality in hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 6;8(7):417-24

34. Faber, J. y C. Selmer. 2014. Cardiovascular disease and thyroid function. *Cardiovascular Issues in Endocrinology*, 43(1):45-46.

35. Kopp, P. 2005. Thyroid hormone synthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. p.52.

36. Klein, I. y S. Danzi. 2007. Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116:1725-1735.

37. Ladenson, P.W. Singer, P.A. Ain, K.B. Bagchi, N. Bigos, S.T. Levy, E.G. Smith, S.A. y G.H., Daniels. 2000. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of Internal Medicine*, 160:1573-1575.

38. Cooper, D.S. y B., Biondi. 2012. Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 279:1142-1154.

39. Jabbar, A. y S., Razvi. 2014. Thyroid disease and vascular risk. *Clinical Medicine*, 14(6):29-32.

40. Selmer, C. Bjerring, J. Lock, M. Von Kappelgaard, L.M. Clausager, J. Riis, P. Dyg, O. Faber, J. Torp-Pedersen, C. y G., Hilmar. 2014. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A large population study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99:2372-2382.

41. Völze, H. Schwahn, C. Wallaschofski, H. y M., Dörr. 2007. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship?. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(7):2421-2429.

42. Pariente, E. Ramos, C. Olmos, J.M. Hernández, J.L. García, P. y D., Nan. 2013. Relación entre la concentración plasmática de tirotrópina y enfermedad cardiovascular (Cohorte Camargo). *Medicina Clínica*, 140(11):493-499.

43. Ichiki, T. 2010. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*, 52:151-156.

44. Giandalia, A. Russo, G.T. Romero, E.L. Alibrandi, A. Villari, P. Mirto, A.A. Armentano, G. Benvenga, S. y D. Cucinotta. 2013. Influence of high-normal serum TSH levels on major cardiovascular risk factor and visceral adiposity index in euthyroid type 2 diabetic subjects. *Endocrine*. 47(1):152-160.