



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

ASOCIACIÓN DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS CON EL
DESARROLLO DE
HIPOTIROIDISMO MANIFIESTO EN SUJETOS CON
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
Dra. Berenice Peña Aparicio

TUTOR:
Dra. Margarita Torres Tamayo
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Ciudad de México, Noviembre de 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. PEDRO A. REYES LÓPEZ

Responsable del Programa de Maestría y
Doctorado en Ciencias Médicas

Entidad Académica: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

DRA. MARGARITA TORRES TAMAYO

Tutor Principal

Entidad Académica: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez,
Departamento de Endocrinología.

DR. ALFREDO ADOLFO REZA ALBARRÁN

Entidad Académica: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán,
Departamento de Endocrinología y Metabolismo,
Clínica de Paratiroides y Hueso.

DR. DANIEL LUNA PIZARRO

Entidad Académica: Instituto Mexicano del Seguro Social,
UMAЕ, Hospital de Traumatología y Ortopedia,
Lomas Verdes.

Tabla de contenido

Resumen	4
Introducción.....	6
Antecedentes.....	7
Epidemiología del HSC	7
Planteamiento del problema	10
Justificación.....	10
Pregunta de Investigación.....	10
Objetivos.....	11
Objetivo Primario	11
Objetivo Secundario	11
Material y Métodos.....	11
Diseño y Tipo de Estudio	11
Criterios de Selección.....	11
Criterios de Inclusión	11
Criterios de Exclusión	11
Criterios de Eliminación.....	11
Tamaño de Muestra	13
Metodología.....	13
Análisis Estadístico	14
Resultados.....	14
Discusión	16
Conclusiones.....	22
Limitaciones	23
Recursos Humanos y Factibilidad	23
Materiales	23
Financieros	23
Consideraciones Éticas.....	23
Bibliografía.....	25
Anexos	29

Resumen

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define por elevación en la concentración sérica de tirotropina (TSH) ($> 4.0\text{mU/L}$) y tiroxina libre (T4L) normal (de 0.8 a 1.7ng/dl). El HSC tiene una prevalencia que va del 0.7 al 16% en diversas poblaciones, con una progresión a hipotiroidismo manifiesto (HM) del 2 al 6% al año. La causa principal del HSC es la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOAb). En un estudio que incluyó 1535 sujetos mexicanos se encontró una prevalencia del 17.7% de HSC, que sobrepasa lo reportado en la literatura. En México se desconoce la historia natural del HSC y tampoco ha sido descrita la asociación de la presencia de TPOAb con la evolución a HM.

El objetivo del presente estudio fué determinar la asociación de la presencia de TPOAb con el desarrollo de HM en sujetos con HSC; así mismo, se evaluó la frecuencia de progresión a HSC, HM y Eutiroidismo (EU) en sujetos con HSC.

Material y Métodos. Se midieron los anticuerpos TPOAb en muestras séricas basales de sujetos con HSC, y las concentraciones de TSH y T4L en muestras séricas de los sujetos con HSC a 5 años de seguimiento. Se realizó estadística descriptiva de las variables clínicas y metabólicas de los sujetos de estudio. Para evaluar la asociación de TPOAb con el desarrollo de HM se calculó razón de momios y sus intervalos de confianza [OR (IC 95%)]. Se describió la conversión de HSC a EU y a HM, así como la permanencia de HSC a 5 años de seguimiento.

Resultados. Se incluyeron 226 sujetos con HSC, con edad media de 55.1 ± 8.5 años, 65% mujeres. La frecuencia de TPOAb positivos en el total de la población fue del 22.6%. Después de 5 años de seguimiento, 68 sujetos (30.1%) revirtieron a EU, 56 (24.8%) evolucionaron a HM y 102 individuos (45.1%) permanecieron con HSC. La frecuencia de TPOAb positivos en los sujetos con HM fue significativamente mayor (35.7%) comparado con aquellos con EU (17.6%) o con HSC (18.6%), $p=0.025$. Al comparar las variables clínicas, antropométricas y bioquímicas basales de los 3 grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular en estos grupos, identificándose diferencias estadísticamente significativas en

TPOAb positivos y tendencia de diferencia en la variable Tabaquismo, por lo que estas variables, además de Edad y Género, fueron consideradas para el análisis multivariado de los factores de riesgo independientes asociados con la evolución a HM (OR IC 95%), donde se identificó que la presencia de TPOAb positivos confiere riesgo 2.8 veces mayor al grupo de sujetos con HSC para el desarrollo de HM (OR IC 95%) a 5 años.

Conclusiones. La prevalencia de HSC en la población mexicana fue del 20.4%. Se encontró asociación positiva e independiente de la presencia de TPOAb con el desarrollo de HM. Los sujetos mexicanos con HSC y TPOAb positivos tienen 2.8 veces más riesgo de desarrollo de HM a 5 años.

Introducción

El término hipotiroidismo subclínico (HSC) se introdujo por primera vez a principios de los años setenta, y se define como la elevación de tirotropina (TSH) acompañada de hormonas tiroideas normales. Se considera que el HSC es una fase de compensación y los pacientes con ésta entidad no presentan signos ni síntomas de hipofunción tiroidea (1). Por varias décadas, con base en los resultados de estudios transversales y de seguimiento en diversas poblaciones del mundo, se han utilizado diferentes puntos de corte de TSH para definir al HSC, considerando valores de TSH entre 4.0 y 6.0mUI/L (2, 5). Actualmente, las diferentes sociedades médicas han consensado la definición bioquímica del HSC como una concentración sérica de TSH > 4.0mU/L y tiroxina libre normal (T4L) (0.8-1.7ng/dl) (6).

Los factores causales del HSC incluyen la administración de radioyodo, el tratamiento quirúrgico de la tirotoxicosis de Graves, el uso de medicamentos y agentes de contraste que contienen yodo (litio, amiodarona), terapia con interferón, rifampicina, heparina, furosemide, estrógenos, antidopaminérgicos, radioterapia externa de cabeza y cuello, además de la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), siendo ésta última la principal causa de HSC, misma que se caracteriza por altas concentraciones séricas de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOAb) (1, 6).

Antecedentes

Epidemiología del HSC

Distintos estudios poblacionales han reportado prevalencias de HSC que van desde el 0.7 al 16% en países como Estados Unidos, Inglaterra, China y Japón, con mayor frecuencia en mujeres, con una relación 7 a 2 respecto al sexo masculino (4, 6, 8, 9, 13). En México, un estudio que incluyó 1535 sujetos sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad cardiovascular mostró una prevalencia de HSC (TSH > 4.5mU/L) del 17.7% (7).

La prevalencia de anticuerpos TPOAb positivos en sujetos con HSC difiere respecto a la población de estudio, sexo y edad. En población China con HSC la prevalencia de anticuerpos TPOAb positivos es de 19.8%, otros países han reportado sus prevalencias como Estados Unidos 22%, España 22.4%, Japón 25.4% e Inglaterra 61.4% (4, 6, 8, 9, 10, 13). Respecto a sexo, se han publicado resultados de trabajos en población femenina, encontrando prevalencias de HSC variables (5 – 34%) (14); en Inglaterra, la encuesta Whickham, considerado HSC con concentraciones de TSH sérica > 6mU/L reportó una prevalencia del 7.5% en mujeres y 2.8% en los hombres (9).

En relación a la edad, Surks MI. y colaboradores, reportaron anticuerpos antitiroideos positivos en el 13% de sujetos con HSC, esta prevalencia fue menor en los sujetos con edades comprendidas entre 20 y 29 años (30%), comparados con los de entre 40 a 69 años de edad (61.7%) (20).

Tabla 1. Evolución a Hipotiroidismo manifiesto (HM), en sujetos con hipotiroidismo subclínico.

País, autor y año	n (% mujeres)	Seguimiento (años)	TPOAb + (%)	Evolución a HM (%)
Díez, 2004 España	107 (86.9)	2.6	22.4	26.1
Hoogendoorn, 2006 Inglaterra	259 (34.8)	1	61.4	10
Hamilton, 2008 Estados Unidos	309 (51.9)	5	22	9
Imaizumi, 2011 Japón	632 (63.5)	4	25.4	7.1
Xiang Li, 2017 China	505 (65.6)	4	19.8	3.3

Biondi, B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *BestPract Res ClinEndocrinolMetab.* 2012; 26(4):431-446. DOI: 10.1016/j.beem.2011.12.004.

En 2011 se realizó un metaanálisis para evaluar el riesgo de progresión de HSC a HM, incluyó 16 estudios en diferentes poblaciones a lo largo del mundo, en el periodo de 1993 a 2001 (Estados Unidos, Alemania, Suiza, Italia, Japón y México Americanos), con una población total de 25,862 sujetos, hombres y mujeres de 45 ± 10 años, reportando una tasa de progresión de HSC a HM del 7% anual (17). Otros estudios en población americana y sudamericana reportaron que la progresión del HSC a HM va del 2 al 6% al año, misma que aumenta paralelo a la edad, raza blanca y estado subóptimo de yodo (6).

Un estudio en población española con 107 participantes (86.9% mujeres), edad media de 62.2 ± 7.6 años, con una media de seguimiento de 31.7 meses, mostró que el 26.1% de los sujetos progresaron a HM (14). Por otro lado, en Inglaterra, un estudio que incluyó a 259 participantes (34.7% mujeres), con una media de seguimiento de 15 meses, mostró que el HM se presentó en un 10% (12). En Japón, un estudio prospectivo con seguimiento de 4.2 años, mostró que el 7.1% de los sujetos evolucionaron a HM (15). En China, un estudio con 4 años de seguimiento, incluyó 505 sujetos (34.4% hombres), de 40 a 77 años (media de 55.5 ± 8.5 años), el seguimiento de los sujetos con HSC durante este periodo

mostró que el 3.3% desarrollaron HM (16). Estos estudios ponen de manifiesto que la evolución de HSC hacia el HM es variable, y estas diferencias podrían estar dadas por el tiempo de seguimiento, aunque también las diferencias étnicas podrían tener un papel fundamental.

Los distintos estudios que evalúan los factores de riesgo asociados a la progresión de HSC a HM, muestran que sólo las concentraciones de TSH basal y la positividad de anticuerpos TPOAb confieren valor predictivo positivo en dicha asociación. Un estudio sueco reportó que el riesgo de desarrollo de HM en sujetos con HSC fue de 2.5 en sujetos con TPOAb positivos comparados con aquellos con TPOAb negativos (13). Por otro lado, en población China con HSC se observó que la presencia de TPOAb positivos basales tuvieron asociación positiva y significativa con la progresión a HM (OR = 7) (16).

Tabla 2. Historia Natural del Hipotiroidismo subclínico.

Autor, Ciudad, seguimiento	n, % de mujeres, edad	Definición bioquímica	TPOAb +
Xiang Li. 2017. Shandong, China. Seguimiento: 4 años (2011 – 2014)	n= 632 pacientes. Mujeres: 402 (63.5%) Edad: 69 ± 7 años (mediana 70 años) HSC 11.2% EU 88.8%	HSC: TSH >4.5 mUI/L EU: TSH 0.45-4.5 mIU/L T4L 0.71-1.52 ng/dL (9.1-19.6 ng/dL)	TPOAb + : 25.4% Evolución HSC Control HM: 7.10% HM: 1.7% EU: 54.3% EU: 94.3% HSC: 38.6% HSC: 4%
M. Imaizumi, 2011 Nagasaki, Japón Seguimiento: 4 años (2000 – 2007)	n= 505 pacientes. Mujeres: 382 (65.6%) Edad: 55.5 ± 8.5 años	HSC: TSH ≥ 4.2 mUI/L	TPOAb + : 19.8% Evolución: HM: 3.32% EU: 46.70% HSC: 46.70% TPOAb (+) OR: 7.0

Xiang, L., Zhen, D., Zhao, M., Liu, L., Guan, Q., Zhang, H., et. al. Natural history of mild subclinical hypothyroidism in a middle-aged and elderly chinese population: a prospective study. *Endocrinol J* 2017; 437-447. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0549. Imaizumi, M., Sera, N., Ueki, I., Horie, I., Ando, T., Usa, T., et. al. Risk for Progression to overt hypothyroidism in an elderly. *Thyroid* 2011; 1177-82. DOI: 10.1089/thy.2010.0411.

Planteamiento del Problema

Son escasos los estudios de seguimiento de sujetos con HSC que permiten documentar la historia natural de la enfermedad. Realizar estudios prospectivos resulta difícil debido a que son costosos y con frecuencia existe pérdida de sujetos durante el seguimiento. En México, no ha sido descrita la asociación de la presencia de TPOAb con la progresión a HM.

La evidencia presentada señala que la progresión a HM varía desde 3% al 26% a lo largo del tiempo (21). Al parecer ésta es menor en población asiática y mayor en población caucásica. Debido a la heterogeneidad de los resultados encontrados en los pocos estudios reportados en la literatura, la obtención de datos en nuestra población, permitiría investigar el comportamiento del HSC en sujetos mexicanos.

Justificación

Los estudios de seguimiento generados en población general y comunitaria en Europa, Estados Unidos y Japón, han mostrado diversidad en la prevalencia de HSC así como en la frecuencia de conversión hacia HM. Estas diferencias parecen estar relacionadas con el tipo de población estudiada, la edad, el sexo y la etnia. En México, se han realizado dos estudios que han reportado la prevalencia de HSC; por otro lado, no existen estudios de seguimiento que evalúen la frecuencia de progresión de HSC hacia HM. Resulta interesante investigar la historia natural del HSC en nuestra población, sobre todo en relación a la presencia de autoinmunidad. La información generada ayudará a incrementar la escasa evidencia que existe en la literatura.

Pregunta de Investigación

¿Existe asociación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos TPOAb con el desarrollo de HM en sujetos con HSC en población mexicana?

Objetivos

Objetivo Primario

Comparar la frecuencia de progresión a HM en sujetos con HSC, con y sin TPOAb.

Objetivo Secundario

Describir la frecuencia de progresión a HM, HSC y EU en sujetos con HSC.

Material y Métodos

Diseño y Tipo de Estudio

Estudio longitudinal, descriptivo y retroprolectivo.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

1. Sujetos con diagnóstico de HSC, realizado hace 5 años.
2. Hombres y Mujeres.
3. Edad ≥ 18 años.

Criterios de Exclusión

1. Mujeres Embarazadas.
2. Sujetos en tratamiento con: hormonas tiroideas, fármacos antitiroideos, amiodarona, litio, interferón, rifampicina, heparina, furosemida, estrógenos y antidopaminérgicos.
3. Antecedentes de: tiroidectomía, radioterapia de cuello, tratamiento con I^{131} , enfermedad de Graves, cardiopatía isquémica.
4. Hospitalización ó cirugía mayor hasta 2 meses antes de la evaluación, insuficiencia suprarrenal, insuficiencia renal crónica.

Criterios de Eliminación

1. Determinaciones incompletas de TPOAb, TSH y T4L.

Tabla 3. Definición operativa de las variables de estudio

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Hipotiroidismo Subclínico (HSC)	Cualitativa, Dicotómica, Nominal.	Presente cuando: Concentración sérica: TSH > 4.0mU/L y T4L 0.8-1.7mU/L Ausencia de signos y síntomas.
Hipotiroidismo Manifiesto (HM)	Cualitativa, Dicotómica, Nominal.	Presente cuando: Concentración sérica: TSH > 4.0mU/L y T4L < 0.8 mU/L Signos y síntomas de hipotiroidismo.
Eutiroidismo (EU)	Cualitativa, Dicotómica, Nominal.	Presente cuando: Concentración sérica: TSH 0.4 - 4.0mU/L y T4L 0.8-1.7mU/L. Ausencia de signos y síntomas.
Anticuerpos Antiperoxidasa (TPOAb)	Cualitativa, Dicotómica, Nominal.	Concentración sérica: > 35UI/L, medidos por ICMA.
Hipercolesterolemia (HC)	Cualitativa, Dicotómica, Nominal.	CT > 200mg/dl.
Hipertrigliceridemia (HTG)	Cualitativa, Dicotómica, Nominal.	TG > 150mg/dl.
Hiper C-LDL	Cualitativa, Dicotómica, Nominal.	C- LDL > 130mg/dl.
Hipoalfalipoproteinemia (Hipo C-HDL)	Cualitativa, Dicotómica, Nominal.	C-HDL < 40mg/dl.

Tamaño de Muestra

Se calculó el tamaño de muestra con la fórmula de una sola proporción, en base a un estudio de referencia en sujetos con HSC, donde se reportó una prevalencia de TPOAb positivos del 19.8% en la población y una frecuencia de evolución a HM del 3.32% a 4 años de seguimiento; con un nivel de confianza de 1.96, nivel de significancia del 0.05 y poder de 0.80 (16).

$$n = \frac{NZ^2pq}{d^2(N-1) + Z^2pq}$$

$$n = \frac{505 (1.96)^2 (19.8) (1-19.8)}{0.05^2(505 -1) + (1.96)^2 (19.8) (1-19.8)}$$

$$n = 505$$

$$Z = 1.96$$

$$d = 0.05$$

$$p = 19.8$$

$$q = 1 - 19.8$$

$$n = 168 \text{ sujetos}$$

Metodología

Se revisaron los expedientes de los sujetos con diagnóstico de HSC que fueron reclutados en el Departamento de Endocrinología y forman parte de la Cohorte de controles del Estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA) del INC Ignacio Chávez. Los expedientes cuentan con datos sociodemográficos, clínicos y bioquímicos de dichos sujetos. Se elaboró una base con los datos basal de los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se identificaron las alícuotas basales de suero de los pacientes con HSC y se midieron los anticuerpos TPOAb. Asimismo, se identificaron las alícuotas de suero de las muestras tomadas en el seguimiento en donde se midieron las concentraciones de TSH, T4L y TPOAb.

Laboratorio. Se utilizó un equipo Beckman Coulter, modelo Unicel Dxl 8000, para la determinación de tirotropina, tiroxina libre y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TSH/T4L/TPOAb). El método utilizado fue la quimioluminiscencia (ICMA), mediante el ensayo Access TSH/T4L/TPOAb, método inmunoenzimático de unión competitiva, en el cual se añade una muestra a la cubeta de reacción con anticuerpo contra TSH/T4L/TPOAb, con TSH/T4L/TPOAb conjugada con fosfatasa alcalina y partículas paramagnéticas recubiertas con un anticuerpo de captación y

un agente de reextracción para disociar TSH/T4L/TPOAb de las proteínas vinculantes. TSH/T4L/TPOAb en la muestra compite con el conjugado de fosfatasa alcalina para los puntos de unión en una cantidad limitada de anticuerpos específicos contra TSH/T4L/TPOAb. El antígeno que se obtiene como resultado de los inmunocomplejos se une al anticuerpo de captación en la fase sólida.

Después de la incubación en una cubeta de reacción, los materiales ligados a la fase sólida se mantienen en un campo magnético mientras que los materiales no ligados se limpian. Posteriormente, se añade el sustrato quimioluminiscente a la cubeta y la luz creada por la reacción se mide con un luminómetro. La producción de luz es inversamente proporcional a la concentración de TSH/T4L/TPOAb en la muestra. La cantidad de analito en la muestra se determina basándose en una curva de calibración de puntos múltiples almacenada (22).

Análisis Estadístico

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (medias y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, y medianas y rangos intercuartílicos para variables continuas con distribución no normal y frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas). Para evaluar el riesgo que confiere la presencia TPOAb positivos en el desarrollo de HM, se calculó OR (IC 95%). Se describieron las frecuencias de progresión a 5 años de HSC hacia HM, HSC y EU.

Resultados

Se incluyeron 226 sujetos con hipotiroidismo subclínico (HSC), con edad media basal de 55.1 ± 8.5 años, 65% mujeres. Se dividió a la población de estudio en tres grupos de acuerdo a su evolución en su estatus tiroideo (EU, HM e HSC) después de 5 años de seguimiento. Revirtieron a EU 68 sujetos (30.1%), evolucionaron a HM 56 individuos (24.8%) y permanecieron con HSC 102 (45.1%). Al comparar las características clínicas, bioquímicas y antropométricas basales de los 3 grupos, las concentraciones de TSH fueron significativamente mayores y las concentraciones basales de T4L significativamente menores en los sujetos que evolucionaron a HM, respecto a aquellos que se mantuvieron con HSC y los que

revirtieron a EU. Las concentraciones de lipoproteína de alta densidad (C-HDL) fueron discretamente menores y la cantidad de la grasa abdominal total (GAT) discretamente mayor en los sujetos con HSC comparados con los otros dos grupos, pero sin alcanzar significado estadístico. Por otro lado, no hubo diferencias en edad, índice de masa corporal (IMC), cintura, volumen de filtrado glomerular (VFG), glucosa de ayuno, triglicéridos (TG), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), colesterol de lipoproteína no HDL (C-NoHDL), modelo de determinación de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-RI), resistencia a la insulina del tejido adiposo (RITA), frecuencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) y proteína C reactiva (PCR), (Anexos, Tabla 4).

Al comparar los factores de riesgo cardiovascular, como son hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidad e hipertensión, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos. Por otro lado la frecuencia de tabaquismo (19.6%) fue mayor en los sujetos del grupo que evolucionó a HM, respecto en EU y HSC, alcanzando un valor estadístico limítrofe. La frecuencia de TPOAb positivos en el total de la población de estudio fue del 22.6%, los sujetos con HM tuvieron una frecuencia de TPOAb positivos significativamente mayor (35.7%, $p=0.025$), respecto a los grupos de comparación, (Anexos, Tabla 5).

Los sujetos con TPOAb positivos evolucionaron a HM en un 51.3% ($p=0.021$), significativamente mayor que aquellos con TPOAb negativos (30.3%), (Anexos, Gráfica 1).

Al comparar la prevalencia de TPOAb positivos en los sujetos con HSC estratificados por estatus tiroideo y sexo, se observó mayor prevalencia en el sexo femenino en todos los grupos de comparación, llegando a ser del 45% en las mujeres que evolucionaron a HM, (Anexos, Gráfica 2).

Los sujetos con TPOAb positivos evolucionaron a HM en un 51.3% ($p=0.021$), significativamente mayor que aquellos con TPOAb negativos (30.3%), (Anexos, Gráfica 1).

La prevalencia de TPOAb positivos fue de 29.7% en las mujeres, mientras que en los varones fue de 9%. Al comparar la prevalencia de TPOAb positivos en los sujetos con HSC estratificados por estatus tiroideo y sexo, se observó mayor prevalencia en el sexo femenino en todos los grupos de comparación, llegando a ser del 45% en las mujeres y de 22% en los varones que evolucionaron a HM. Los varones que se mantuvieron con HSC y aquellos que revirtieron a EU tuvieron prevalencias bajas de TPOAb positivos (2.7% y 5.6%, respectivamente), (Anexos, Gráfica 2).

Al evaluar otros factores de riesgo entre los grupos, no se encontraron diferencias entre los grupos. Para valorar la independencia de la asociación entre el HM y la presencia de TPOAb positivos se realizó un análisis multivariado, que incluyó aquellas variables que potencialmente podrían participar en dicha asociación, como son edad, sexo, grasa abdominal total, relación hígado/bazo y tabaquismo. La presencia de TPOAb positivos fue la única que se asoció de manera independiente y confiere un riesgo de 2.8 veces (OR IC 95%) para el desarrollo de HM a 5 años, (Anexos, Gráfica 3).

Discusión

Este es el primer estudio de seguimiento, en sujetos con HSC y determinación de anticuerpos TPOAb, que reporta la evolución de este padecimiento en población mexicana. La prevalencia de HSC en la población de estudio fue de 20.4%, mayor en mujeres (23.6%) que en hombres (17%). Dentro de los factores de riesgo identificados para el desarrollo de HSC se encuentran la edad, el sexo y al parecer la etnia.

Son tres los estudios reportados en población japonesa, el primero de Okamura y colaboradores con punto de corte de TSH > 4mUI/L, donde la prevalencia de HSC fue de 4.2%, siendo mayor en hombres (5.3%) que en mujeres (3.4%); el segundo de Konno y colaboradores con TSH > 5 mUI/L donde la prevalencia fue de 1.3% y el tercero de Konno y colaboradores con TSH > 5 mUI/L quienes reportaron el 3.8% (34, 29, 42).

En China, Xiang Li reportó una prevalencia de HSC del 10.1%, tomando como punto de corte de TSH > 5 mUI/L (16).

En la India, Unnkrish y colaboradores reportaron el 9%, con mayor frecuencia en mujeres (11.4%) que en varones (6.2%), con un punto de corte de TSH > 4.5 mUI/L y Deshmuk, en personal paramédico de un hospital del municipio de Charitable de Mumbai, reportó una prevalencia de HSC de 11.3%, mayor en mujeres (12.2%) que en varones (3.3%) utilizando un punto de corte de TSH > 4.6 mUI/L (24, 39).

En Irán, el estudio de Theran en una población de 5,783 sujetos, con punto de corte de TSH > 5.06 mUI/L reportó una prevalencia de HSC de 5.5% (28).

En Nepal, se realizó un estudio retrospectivo en donde se analizaron los resultados de 1,714 sujetos en quienes se realizaron pruebas de función tiroidea, identificando una prevalencia de HSC de 20.4%, similar en hombres y mujeres, utilizando un punto de corte de TSH > 6.2 mUI/L (23).

Knudsen en Dinamarca, reportó una prevalencia de 0.7%, con un punto de corte de TSH > 5 mUI/L (25).

En Austria, un estudio reportó una prevalencia de 1.1%, utilizando como punto de corte de TSH > 4 mUI/L (35).

En México son dos los estudios que han reportado la prevalencia de HSC, el primero de Garduño y colaboradores, quienes reportaron 8.3% con un punto de corte de TSH > 4.5 mUI/L en sujetos de edad media de 42 años, el segundo, Posadas y colaboradores, reportaron una prevalencia de 17.7% con un punto de corte de TSH igual al del estudio anterior, pero en una población con una edad media de 55 años (7, 37).

En Inglaterra, Tumbridge y colaboradores utilizando TSH > 6.0 mUI/L, reportaron una prevalencia de HSC de 5.3%, mayor en mujeres (7.5%) que en varones (2.8%); Parlé reportó 7.9% con TSH > 5.0 mUI/L, mayor en mujeres (11.6%) que en hombres (2.9%) en población con edad media de 73 años; Vanderpump con TSH > 5.2 mUI/L reportó una prevalencia de HSC de 3.4% en población con media de edad de 45 años; Hoogerdorn utilizando como punto de corte una TSH > 4.0 mUI/L reportó una prevalencia de HSC de 4%, mayor en mujeres que en hombres (4.9% y 3% respectivamente) (3, 9, 31).

En cuatro estudios realizados en Estados Unidos, el primero por Sawin y colaboradores, la prevalencia de HSC fue de 10.3%, mayor en mujeres (13.6%) que en varones (5.7%) con un punto de corte de TSH > 5.0 mUI/L; el segundo de Canaris, en una población de 25,864 sujetos la prevalencia fue de 9% utilizando TSH > de 5.1 mUI/L; el tercero de Somwarú utilizando una TSH > 4.5 mUI/L reportó una prevalencia de 12.8% y el cuarto de Siriwardhade en 4,581 sujetos caucásicos, con TSH > 4.2 mUI/L, la prevalencia fue de 11.3% (4, 30, 38, 40).

Con los datos anteriores se evidencia que los países europeos tienen menor prevalencia de HSC, seguidos por los asiáticos, y las prevalencias más altas fueron observadas en Estados Unidos y en la India. En México, la diferencia en la prevalencia de HSC en los dos estudios que se han realizado, podría deberse a que entre las dos poblaciones existe una diferencia de edad de más de una década. Así mismo, se observa que la prevalencia de HSC es mayor en la

población femenina, ya que solo el artículo realizado por Okamura y colaboradores reportó mayor prevalencia en varones (5.3% v/s 3.4%) (34).

Existe evidencia de la relación de la autoinmunidad tiroidea definida por la presencia de TPOAb positivos como factor de riesgo para la disfunción tiroidea progresiva y la posterior presentación clínica de la hipofunción tiroidea primaria. La principal causa del HSC es la tiroiditis de Hashimoto, por lo que es importante la medición de anticuerpos TPOAb. Son pocos los estudios que han investigado la frecuencia de anticuerpos TPOAb. En nuestro estudio la prevalencia encontrada de TPOAb positivos fue del 22.6%, mayor en mujeres (29.7%) que en varones (9%) al evaluar por sexo.

Tres estudios reportados en población japonesa han estudiado la prevalencia de anticuerpos TPOAb en sujetos con HSC; el primero de Okamura y colaboradores reportó una prevalencia de TPOAb positivos de 11.1%, siendo mayor en mujeres (14.2%) que en hombres (7.1%); el segundo, de Konno y colaboradores reportó una prevalencia de 8.6%, siendo mayor en mujeres que en hombres (13.8% y 6.4% respectivamente) y el tercero de Konno, donde dicha prevalencia fue del 20% (29, 34, 42).

En China, Xiang Li reportó una prevalencia de TPOAb positivos de 19.8% (16).

En la India, Unnkrish y colaboradores reportaron 9.5%, y Deshmuk en personal paramédico de un hospital del municipio de Charitable de Mumbai reportó 47.6% (24, 39).

En Irán, el estudio de Theran reportó una prevalencia de TPOAb positivos de 12.8%, mayor en mujeres (16%) que en varones (8.5%) (28).

Knudsen en Dinamarca, reportó una prevalencia de 78% en sujetos con edad media de 56 años (25).

En Austria, un estudio reportó una prevalencia de TPOAb positivos de 27% (35).

En Inglaterra, Tumbridge y colaboradores reportaron 60%, mayor en mujeres (67%) que en varones (40%); Parlé reportó 60% en población con edad media de 73 años; Vanderpum reportó 68.3% en población con media de edad de 45 años, Hoogerdom reportó una prevalencia de 61.4%, mayor en mujeres que en hombres (65.2% y 34.7% respectivamente) (3, 9,12, 31).

Un estudio realizado en Estados Unidos por Somwarú y colaboradores, reportó una prevalencia de TPOAb positivos del 35.7% (38).

Con los datos presentados observamos que las prevalencias más altas de anticuerpos de TPOAb positivos fueron reportadas en los países europeos, seguido por Estados Unidos, y las menores prevalencias fueron observadas en países como la India y Japón. Como se comentó, en nuestro estudio, la positividad de estos anticuerpos fue de 22.6%, igual a la reportada en otros estudios realizados en China y Japón (19.8% y 20%, respectivamente), donde la media de edad de los sujetos con HSC fue similar a la nuestra (16, 29); solamente el estudio de Knudsen en Dinamarca en una población hospitalaria, reportó una mayor prevalencia de TPOAb positivos de 78% en sujetos con edad media de 56 años (25), no existe una explicación plausible para este reporte, se puede inferir que dichos datos están dados por la población de estudio, la edad y la metodología empleada para la determinación de anticuerpos TPOAb, ya que se reportó un porcentaje muy alto de anticuerpos positivos y los sujetos no desarrollaron HM en el seguimiento, podemos especular que estos sujetos cuentan con algún factor genético de protección que hace que no se desencadene la respuesta autoinmune y por ende la enfermedad clínica.

Por lo anterior, se han realizado estudios para evaluar la asociación de la presencia de TPOAb positivos con el desarrollo de HM. Nuestros resultados

respecto a la evolución del HSC a 5 años, mostraron que la población se distribuyó con las siguientes frecuencias: 30.1% de los sujetos presentaron regresión a EU, 45.1% permanecieron con HSC y 24.8% progresaron a HM. Estos resultados hacen evidente la alta progresión de HSC a HM en nuestra población de estudio. Por otro lado, se encontró una frecuencia de TPOAb positivos del 35.7% en el grupo de sujetos que evolucionó a HM y del 17.6% y 18.6% en el grupo de sujetos con EU y HSC respectivamente, lo que demuestra la asociación de la presencia de TPOAb positivos con el desarrollo de HM a 5 años de seguimiento de sujetos con HSC basal.

Los estudios realizados en Irán (1.2%), China (3.4%), Estados Unidos (9%) e Inglaterra (5% y 17.8%) muestran una evolución de HSC a HM que va del 1.2% al 17.8% con seguimientos variables, que van de 1 a 20 años (9, 16, 28, 31, 38).

Nuestro estudio encontró que la presencia de TPOAb positivos confiere un riesgo de 2.8 veces mayor al grupo de sujetos con HSC al inicio del estudio para el desarrollo de HM a 5 años de seguimiento, independientemente de factores de riesgo como la grasa abdominal, la relación hígado-bazo, el tabaquismo, la edad y el sexo, por lo que se hace evidente la importancia de la evaluación de los anticuerpos TPOAb positivos como marcadores de riesgo en la evolución de los sujetos con HSC a HM en el tiempo.

Sin embargo, la medición de TPOAb no conduce a la detección de todos los individuos con HSC que evolucionarán a HM, como se puede concluir del porcentaje de aquellos sujetos que desarrollaron HM que tenían TPOAb negativos al inicio de nuestro estudio. También es importante reconocer que los intervalos de referencia de TSH, T4L y TPOAb utilizados conducen a la diversidad en los resultados de los distintos estudios, al igual que el grado de variación intraindividual en el tiempo (26, 27).

Es importante señalar que la heterogeneidad en los resultados de los distintos estudios transversales podría estar explicada por las variaciones en los grupos de edad, el tipo de población, los rangos de TSH y T4L utilizados para definir HSC, además de los métodos de selección de los sujetos.

Conclusiones

La prevalencia de HSC en la población mestizo – mexicana fue del 20.4%.

Se encontró asociación positiva e independiente de la presencia de TPOAb con el desarrollo de HM en sujetos mexicanos con HSC a 5 años de seguimiento.

La frecuencia de progresión de HSC a HM a 5 años fue del 24.8%.

Los sujetos mexicanos con HSC y TPOAb positivos tienen 2.8 veces más riesgo de desarrollo de HM a 5 años.

Limitaciones

- Reconocemos que solamente se realizó una sola determinación de hormonas tiroideas en la fase basal del estudio, sin embargo es de importancia señalar que la mayoría de los estudios que analizan la evolución natural del HSC tienen la misma limitación.

Recursos Humanos y Factibilidad

- Médico Endocrinólogo, quién se encargó de identificar las muestras congeladas de suero para las determinaciones de laboratorio, capturó y analizó los datos de las variables ya mencionadas para fines de éste estudio.

Materiales

- Base de datos de los sujetos con HSC.
- Computadora personal, hojas blancas, plumas.
- Programas computacionales para captura y análisis de datos estadísticos.

Financieros

Este estudio se financió con recursos de:

FRONTERAS DE LA CIENCIA 2016 – 01 – 1958, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Consideraciones Éticas

- El protocolo GEA fue diseñado con base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki.
- Este protocolo cumple con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki. Estudio Observacional que confiere riesgo mayor al

mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987. Todos los sujetos firmaron una carta de consentimiento informado.

- El estudio se realizó de Enero de 2018 a Marzo de 2020.

Bibliografía

1. Werner, A., Braverman, L., & Cooper, D. (2012). *The Thyroid: a fundamental and clinical text*. (9.a ed., Vol. 1). Lippincott Williams &Wilkins. 47: 628-634.
2. Walsh, J. P., Bremner, A. P., Feddema, P., Leedman, P. J., Brown, S. J., & O'Leary, P. (2010). Thyrotropin and Thyroid Antibodies as Predictors of Hypothyroidism: A 13-Year, Longitudinal Study of a Community-Based Cohort Using Current Immunoassay Techniques. *J Clinical EndocrinolMetab*, 95(3), 1095-1104. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1977>.
3. Tunbridge, W. M. G., Evered, D. C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F., Evans, J. G., Young, E., Bird, T., & Smith, P. A. (1977). The Spectrum of Thyroid Disease in a Community: The Whickham Survey. *ClinEndocrinolOxf*, 7(6), 481-493. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x>.
4. Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., & Ridgway, E. C. (2000). The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*, 160(4), 526. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>.
5. Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., & Spencer, C. A. (2002). Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J ClinEndocrinMetab*, 87(2), 489-499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>.
6. Peeters, R. P. (2017). Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*, 376(26), 2556-2565. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1611144>.
7. Posadas-Romero, C., Jorge-Galarza, E., Posadas-Sánchez, R., Acuña-Valerio, J., Juárez-Rojas, J. G., &Kimura-Hayama, E. (2014). Fatty liver largely explains associations of subclinical hypothyroidism with insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*, 171(3), 319-325. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0150>.
8. Hamburger, J., Meier, D., &Szpunar, W. (1986). Factitious Elevation of Thyrotropin in EuthyroidPatients, Continued. *N Engl J Med*, 314(8), 521. <https://doi.org/10.1056/nejm198602203140819>.
9. Vanderpump, M. P. J., Tunbridge, W. M. G., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., & Clark, F. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *ClinEndocrinolOxf*, 43(1), 55-68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>.
10. Surks, M. I., &Hollowell, J. G. (2007). Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *J ClinEndocrinMetab*, 92(12), 4575-4582. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1499>.

11. Hennessey, J. V., &Espaillat, R. (2015). Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J ClinPract*, 69(7), 771-782. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12619>.
12. Hoogendoorn, E. H., Hermus, A. R., de Vegt, F., Ross, H. A., Verbeek, A. L., &Kiemeney, L. A. (2006). Thyroid Function and Prevalence of Anti-Thyroperoxidase Antibodies in a Population with Borderline Sufficient Iodine Intake: Influences of Age and Sex. *ClinChem*, 52(1), 104-111. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.055194>.
13. Huber, G., Staub, J.-J., Meier, C., Mittrache, C., Guglielmetti, M., Huber, P., &Braverman, L. E. (2002). Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Thyrotropin, Thyroid Reserve, and Thyroid Antibodies. *J ClinEndocrinMetab*, 87(7), 3221-3226. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8678>.
14. Díez, J. J., & Iglesias, P. (2004). Spontaneous Subclinical Hypothyroidism in Patients Older than 55 Years: An Analysis of Natural Course and Risk Factors for the Development of Overt Thyroid Failure. *J ClinEndocrinMetab*, 89(10), 4890-4897. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032061>.
15. Ilmaizumi, M., Sera, N., Ueki, I., Horie, I., Ando, T., & Usa, T. (2011). Risk for Progression to Overt Hypothyroidism in an Elderly Japanese Population with Subclinical Hypothyroidism. *J Thyroid Res*, 21(11), 1177-1182. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0411>.
16. Li, X., Zhen, D., Zhao, M., Liu, L., Guan, Q., & Zhang, H. (2017). Natural history of mild subclinical hypothyroidism in a middle-aged and elderly Chinese population: a prospective study. *Endocrinol J*, 64(4), 437-447. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej16-0549>.
17. Vanderpump, M. P. J. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*, 99(1), 39-51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>.
18. Rosário, P. W. S., Bessa, B., Valadão, M. M. A., &Purisch, S. (2009). Natural History of Mild Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Ultrasound. *J Thyroid Res*, 19(1), 9-12. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0221>.
19. Rosenthal, M. J., Rosenthal, M., Hunt, W., Garry, P., & Goodwin, J. (1987). Thyroid Failure in the Elderly. *JAMA*, 258(2), 209. <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03400020051029>.
20. Kabadi, U. M. (1993). «Subclinical hypothyroidism». Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch of Intern Med*, 153(8), 957-961. <https://doi.org/10.1001/archinte.153.8.957>.
21. Stott, D. J., Rodondi, N., Kearney, P. M., Ford, I., Westendorp, R. G. J., & Mooijaart, S. P. (2017). Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*, 376(26), 2534-2544. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603825>.

22. Revision Annual, Access Total T4 Tiroxina, T4 Libre, TPOAb, Immunoassay Systems, Beckman Coulter 2018, Inc.
23. Biondi, B. (2012). Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab*, 26(4), 431-446. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.12.004>.
24. Hamilton, T. E., Davis, S., Onstad, L., &Kopecky, K. J. (2008). Thyrotropin Levels in a Population with No Clinical, Autoantibody, or Ultrasonographic Evidence of Thyroid Disease: Implications for the Diagnosis of Subclinical Hypothyroidism. *J ClinEndocrinolMetab*, 93(4), 1224-1230. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2300>.
25. Knudsen, N., Jorgensen, T., Rasmussen, S., Christiansen, E., &Perrild, H. (1999). The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *ClinEndocrinolOxf*, 51(3), 361-367. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00816.x>.
26. Andersen, S., Pedersen, K. M., Bruun, N. H., &Laurberg, P. (2002). Narrow Individual Variations in Serum T4and T3in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. *J ClinEndocrinolMetab*, 87(3), 1068-1072. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8165>.
27. Browning, M., Ford, R., Callaghan, S., & Fraser, C. (1986). Intra- and interindividual biological variation of five analytes used in assessing thyroid function: implications for necessary standards of performance and the interpretation of results. *ClinChem*, 32(6), 962-966. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599304>.
28. Amouzegar, A., Gharibzadeh, S., Kazemian, E., Mehran, L., Tohidi, M., &Azizi, F. (2017). The Prevalence, Incidence and Natural Course of Positive Antithyroperoxidase Antibodies in a Population-Based Study: Tehran Thyroid Study. *PlosOne*, 12(1), e0169283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169283>.
29. Konno, N., Makita, H., Yuri, K., Iizuka, N., & Kawasaki, K. (1994). Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J ClinEndocrinolMetab*, 78(2), 393-397. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.2.8106628>.
30. Sawin, C., Castelli, W., Hershman, J., McNamara, P., & Bacharach, P. (1985). The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Int Med*, 145(8), 1386-1388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4026469>.
31. Parle, J. V., Maisonneuve, P., Sheppard, M. C., Boyle, P., & Franklyn, J. A. (2001). Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*, 358(9285), 861-865. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06067-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06067-6).
32. Hak, A. E., Pols, H. A. P., Visser, T. J., Drexhage, H. A., Hofman, A., &Witteveen, J. C. M. (2000). Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam

Study. *Ann Int Med*, 132(4), 270. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004>.

33. Tunbridge, W. M. G., Evered, D. C., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., & Clark, F. (1977). The Spectrum Of Thyroid Disease In a Community: The Wickham Survey. *J ClinEndocrinolMetab*, 7(6), 481-493. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x>.
34. Okamura, K., Nakashima, T., Ueda, K., Inoue, K., Omae, T., & Fujishima, M. (1987). Thyroid Disorders in the General Population of Hisayama Japan, with Special Reference to Prevalence and Sex Differences. *Int J Epidemiol*, 16(4), 545-549. <https://doi.org/10.1093/ije/16.4.545>.
35. Pirich, C., Müllner, M., & Sinzinger, H. (2000). Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J ClinEpidemiol*, 53(6), 623-629. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(99\)00187-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00187-0).
36. Chu, J. W., & Crapo, L. M. (2001). The Treatment of Subclinical Hypothyroidism Is Seldom Necessary. *J ClinEndocrinolMetab*, 86(10), 4591-4599. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7961>.
37. Garduño-García, J. de J., Alvirde-García, U., López-Carrasco, G., Padilla Mendoza, M. E., Mehta, R., & Arellano-Campos, O. (2010). TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol*, 163(2), 273-278. <https://doi.org/10.1530/eje-10-0312>.
38. Somwaru, L. L., Rariy, C. M., Arnold, A. M., & Cappola, A. R. (2012). The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *J ClinEndocrinolMetab*, 97(6), 1962-1969. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3047>.
39. Bagchi, N., Brown, T., & Parroquia, R. (1990). Thyroid Dysfunction in Adults Over Age 55 Years. *Arch Intern Med*, 150(4), 785. <https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390160053012>.
40. Siriwardhane, T., Krishna, K., Ranganathan, V., Jayaraman, V., Wang, T., & Bei, K. (2019). Significance of Anti-TPO as an Early Predictive Marker in Thyroid Disease. *AutoimmuneDis*, 2019, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2019/1684074>.
41. Deshmukh, V., Dholye, J., Iyer, V., Joshi, H., Varthakavi, P., & Behl, A. (2013). Prevalence, clinical and biochemical profile of subclinical hypothyroidism in normal population in Mumbai. *Indian J EndocrinolMetab*, 17(3), 454-460. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.111641>.

Anexos

Tabla 4. Características clínicas, bioquímicas y antropométricas basales de los sujetos con HSC de acuerdo a su evolución a 5 años en su estatus tiroideo.

Variables	Total n = 226 (100%)	EU n= 68 (30.1%)	HSC n= 102 (45.1%)	HM n= 56 (24.8%)	p
Edad (años)	55.1 ± 8.5	54.3 ± 7.3	55 ± 9.2	56.1 ± 8.6	0.51
IMC (Kg/m ²)	28.4 (25.5-31.4)	27.8 (25.5-29.7)	28.8 (25.3-32.8)	28.5 (25.4-30.5)	0.13
PAS (mmHg)	116.3 ± 16.8	111 ± 26	108 ± 24	111 ± 17	0.93
PAD (mmHg)	71.7 ± 9	79 ± 21	82 ± 21	76 ± 17	0.61
CT (mg/dL)	193.2 ± 37.7	195.8 ± 37.6	191.8 ± 38.3	192.8 ± 37.2	0.79
C-HDL (mg/dL)	47.7 ± 13.9	50.4 ± 14.8	45.5 ± 13.1	48.4 ± 14	0.07
C-LDL (mg/dL)	118.1 ± 33.4	118.8 ± 31.6	117.7 ± 35.1	118.1 ± 33	0.98
C-NoHDL (mg/dL)	145.5 ± 36	145.3 ± 35	146.2 ± 37.1	144.4 ± 36	0.96
TG (mg/dL)	146.7(111-204)	138.7(106-202)	153.9 (113-209)	149 (115-198)	0.69
T4L (ng/dL)	1.1 ± 0.2	1.19 ± 0.16	1.18 ± 0.14	0.9 ± 0.11	0.001
TSH (μUI/L)	5.5 (4.6-7.4)	4.9 (4.3-5.8)	5.6 (4.6-7.2)	7.7 (5.5-9)	0.001
GAT (cm ²)	447 (372-567)	428 (365-559)	477 (377-599)	443 (347 - 529)	0.07
GAV (cm ²)	142 (112-188)	140 (110-187)	146 (113-188)	141 (109-200)	0.92
GAS (cm ²)	305 (223-393)	303 (225-372)	317 (228-415)	302 (215-361)	0.69
HOMA-RI	4.1 (2.8-5.7)	3.6 (2.5-5.5)	4.4 (3-6.2)	3.8 (2.5-5.3)	0.23

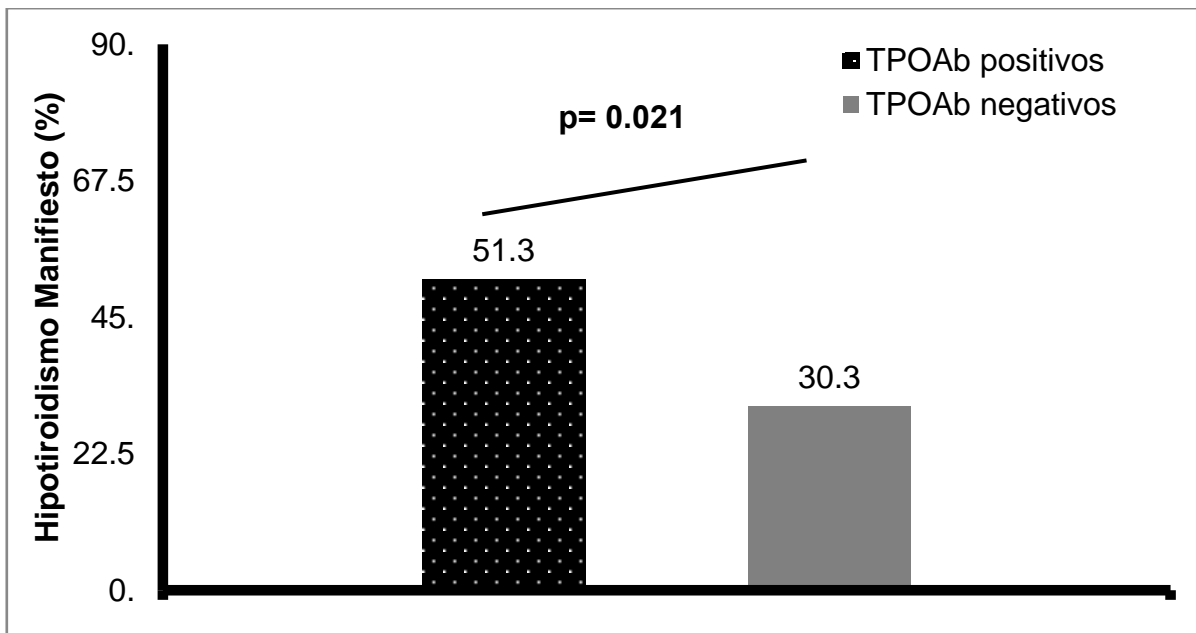
Valores expresados en media ± desviación estándar, o mediana (rango intercuartil);EU; (Eutiroidismo), HSC; (Hipotiroidismo Subclínico), HM; (Hipotiroidismo Manifiesto), IMC; (Índice de Masa Corporal), PAS; (Presión Arterial Sistólica), PAD; (Presión Arterial Diastólica), CT; (Colesterol Total), C-HDL; (Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidad), C-LDL; (Colesterol de Lipoproteína de Baja Densidad), C-No HDL; (Colesterol de Lipoproteína No HDL), TG; (Triglicéridos), T4L; (tetrayodotironina), TSH; (tirotopina), GAT; (Grasa Abdominal Total), GAV; (Grasa Abdominal Visceral), GAS; (Grasa Abdominal Subcutánea), HOMA-RI; (Modelo de Determinación de la Homeostasis de la Resistencia a la Insulina). Los valores se compararon con ANOVA óKruskal Wallis.

Tabla 5. Factores de riesgo cardiovascular en sujetos con HSC de acuerdo a su evolución a 5 años en su estatus tiroideo.

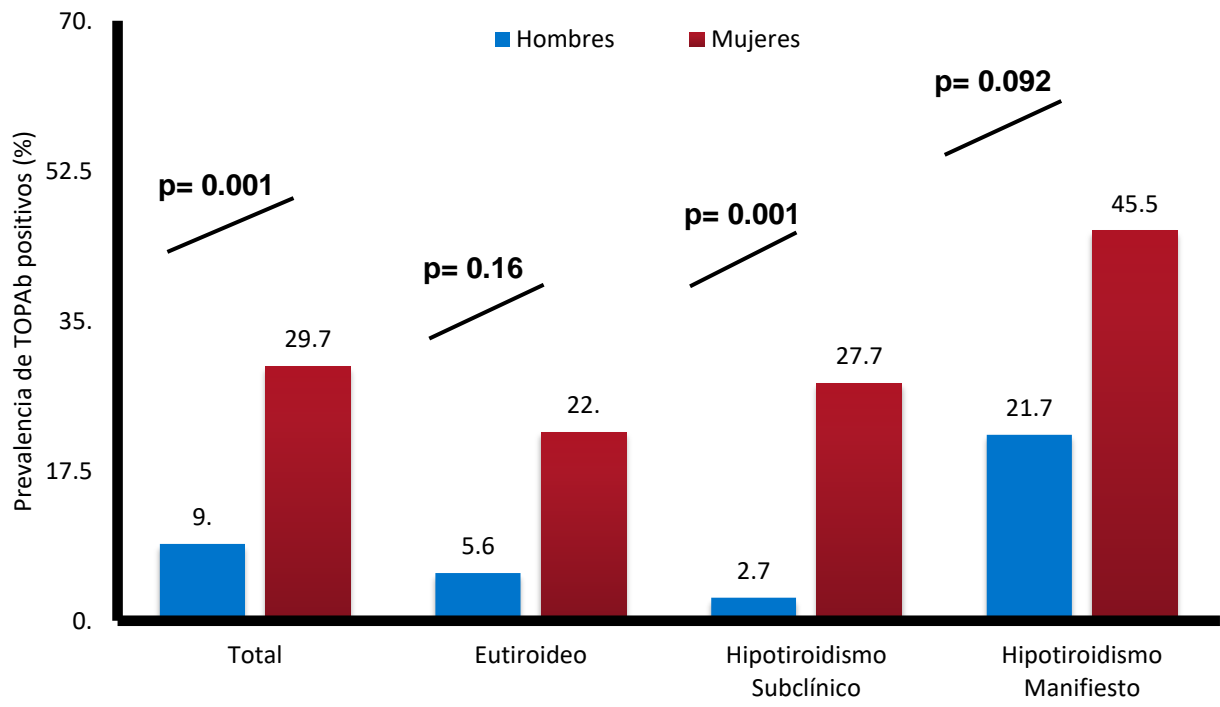
Variables n (%)	Total N= 226 (100%)	EU n= 68 (30.1%)	HSC n= 102 (45.1%)	HM n= 56 (24.8%)	p
Género, Mujeres	148 (65.5)	50 (73.5)	65 (63.7)	33 (59)	0.21
CT > 200mg/dL	92 (40.7)	31 (45.6)	37 (36.3)	24 (42.9)	0.45
C- LDL > 130mg/dL	74 (32.7)	23 (33.8)	30 (29.4)	21 (37.5)	0.57
TG > 150mg/dL	111 (49.1)	31 (45.6)	53 (52)	27 (48.2)	0.71
Diabetes mellitus	35 (17.3)	9 (13.2)	14 (13.7)	4 (7.1)	0.18
Síndrome metabólico	89 (39.4)	24 (35.3)	44 (43.1)	21 (37.5)	0.56
Obesidad	71 (31.4)	15 (22.1)	39 (38.2)	17 (30.4)	0.45
Hipertensión arterial	39 (17.3)	15 (22.1)	16 (15.7)	8 (14.3)	0.18
Tabaquismo	31 (13.8)	6 (8.8)	12 (11.9)	11 (19.6)	0.05
TPOAb positivos	51 (22.6)	12 (17.6)	19 (18.6)	20 (35.7)	0.025

Valores expresados en porcentaje (%).EU; (Eutiroidismo), HSC; (Hipotiroidismo Subclínico), HM; (Hipotiroidismo Manifiesto), CT; (Colesterol Total), C-LDL; (Colesterol de Lipoproteína de Baja Densidad),TG; (Triglicéridos), DM; (Diabetes Mellitus), SM; (Síndrome Metabólico, Criterios de ATP III), Obesidad; (Criterios de la OMS), Hipertensión Arterial Sistémica, Criterios AHA), Tabaquismo; (antecedente de Tabaquismo positivo, Tabaquismo activo), TPOAb positivos; (Anticuerpos Antiperoxidasa Tiroidea, >35UI/ml). Los valores se compararon con Chi cuadrada.

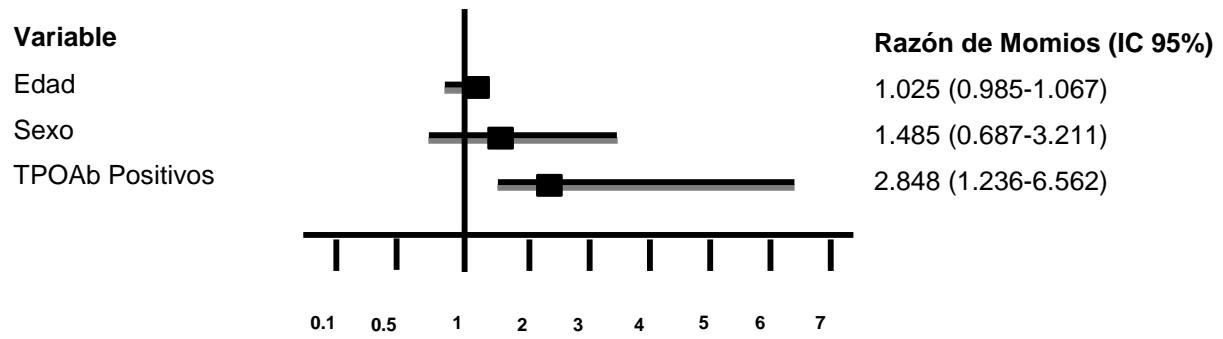
**Gráfica 1. Evolución de Sujetos con HSC a HM
Estratificados por TPOAb**



Gráfica 2. Prevalencia de TPOAb Positivos en Sujetos con HSC Estratificados por Estatus Tiroideo y Sexo



Gráfica 3. Análisis Multivariado de los Factores de Riesgo Asociados con la evolución a HM



Ajustado por GAT; (Grasa Abdominal Total), Relación Hígado/Bazo y Tabaquismo.