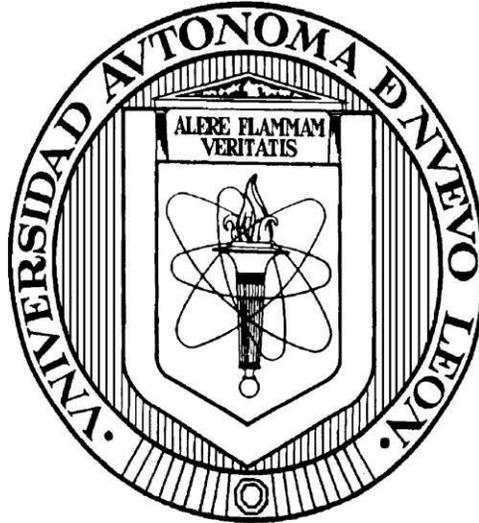


**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR  
EVALUADO POR EL GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA”**

**Por**

**DR. (A) ANALLY JAMILE SOTO GARCÍA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**OCTUBRE, 2021**

**“HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR  
EVALUADO POR EL GROSOR DE LA ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA”**

**Aprobación de la tesis:**

---

**Dr. Med. JOSÉ GERARDO GONZÁLEZ GONZÁLEZ**  
**Director de Tesis**

---

**Dr. C. ROBERTO MONTES DE OCA LUNA**  
**Comité de Tesis**

---

**Dr. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS**  
**Comité de Tesis**

---

**Dr. C. RODRIGO ENRIQUE ELIZONDO OMAÑA**  
**Comité de Tesis**

---

**Dr. Med. ADRIÁN CAMACHO ORTIZ**  
**Comité de Tesis**

---

**Dr. Med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN .....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS .....	40
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS .....	41
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	43
Capítulo VI	
6. RESULTADOS .....	49
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN .....	54
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIONES.....	68

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA..... 84

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO ..... 117

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Concordancia en la medición del espesor de la íntima media carotídea.....	69
2. Características basales de la población .....	70
3. Íntima media carotídea según nivel de hipotiroidismo primario subclínico .....	74
4. Correlaciones para íntima media carotídea en 3 grupos de población.....	75
5. Características de la población con hipotiroidismo primario subclínico. Antes y después del tratamiento con levotiroxina .....	76
6. Íntima media carotídea en hipotiroidismo primario subclínico. Antes y después del tratamiento con levotiroxina .....	79

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Cronograma de actividades .....	80
2. Íntima media carotídea. Hipotiroidismo primario subclínico versus controles.....	81
3. Íntima media carotídea. Hipotiroidismo primario clínico versus controles.....	82
4. Íntima media carotídea. Hipotiroidismo primario subclínico versus clínico.....	83

## ABREVIATURAS

**HPC:** Hipotiroidismo primario clínico

**HPS:** Hipotiroidismo primario subclínico

**TSH:** Hormona Estimulante de Tiroides.

**T4:** Tiroxina

**T3:** Triyodotironina

**DO1:** Yodotironina Desyodasa tipo 1

**DOI2:** Yodotironina Desyodasa tipo 2

**DOI3:** Yodotironina Desyodasa tipo 3

**SERCA2:** ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico / endoplásmico 2

**AKT:** Serina / treonina proteína cinasa

**PI3K:** Fosfatidilinositol 3 quinasa

**CETP:** Proteína de transferencia de éster de colesterol

**VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad

**ApoAV:** Apolipoproteína AV

**Lp(a):** Lipoproteína (a)

**RAS:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona

**PCR:** Proteína C reactiva

**IMC:** Índice de masa corporal

**ICC:** Índice cintura-cadera

**TA:** Tensión arterial

**Anti-TPO:** Anticuerpos antiperoxidasa

**BUN:** Nitrógeno uréico en sangre

**LDL:** Colesterol de baja densidad

**HDL:** Colesterol de alta densidad

**IDL:** Lipoproteínas de densidad intermedia

**sdLDL:** Colesterol de baja densidad de partículas o densidad pequeña

**ACCD:** Arteria carótida común derecha

**ACCI:** Arteria carótida común izquierda

**mm:** Milímetros

# CAPÍTULO I

## RESUMEN

**Introducción:** La asociación entre el hipotiroidismo subclínico (HPS) y el riesgo cardiovascular, particularmente con una hormona estimulante de tiroides (TSH)  $<10\mu\text{IU} / \text{ml}$ , ha sido controversial. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la asociación entre HPS y riesgo cardiovascular a través del grosor íntima-media carotídeo y, alternativamente, evaluar su cambio tras el tratamiento con levotiroxina.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 54 individuos, 18 con HPS, 18 con hipotiroidismo manifiesto o clínico (HPC) y 18 controles sanos. El grosor de la íntima-media carotídea se midió de forma fiable en cada uno de estos grupos. En el HPS, el seguimiento se realizó a los tres y seis meses después del inicio de la levotiroxina.

**Resultados:** La mediana de TSH en HPS fue de 6.5 (4,6-34  $\mu$ IU / ml). El grosor íntima-media carotídeo fue mayor en HPS en comparación con el grupo control (ACCD [mm]:  $0.486 \pm 0.106$  y  $0.413 \pm 0.075$  en HPS y controles, respectivamente,  $p = 0.01$ . ACCI [mm]:  $0.511 \pm 0.144$  y  $0.427 \pm 0.090$  en HPS y controles, respectivamente,  $p = 0.03$ ). En pacientes con HPS, hubo una disminución en el grosor de la íntima-media carotídea después del tratamiento con levotiroxina (ACCD [mm]  $0.486 \pm 0.106$ ,  $0.403 \pm 0.106$  y  $0.350 \pm 0.008$  al inicio, a los tres y seis meses;  $p = 0.03$  y  $0.02$  a los 3 y 6 meses. ACCI [mm]  $0.511 \pm 0.144$ ,  $0.421 \pm 0.125$  y  $0.370 \pm 0.010$  al inicio, tres y seis meses;  $p = 0.02$  y  $0.01$  a los 3 y 6 meses).

**Conclusiones:** Existe una asociación entre un aumento del grosor de la íntima-media carotídea en HPS en comparación con controles, incluso con una TSH  $<10$   $\mu$ IU / ml. El aumento se revirtió con la terapia con levotiroxina a los 6 meses de seguimiento. Su asociación con los resultados cardiovasculares sigue siendo incierta y debe evaluarse en estudios futuros.

## **CAPÍTULO II**

### **INTRODUCCIÓN**

#### **HORMONAS TIROIDEAS: MECANISMO DE ACCIÓN**

La glándula tiroides segrega dos hormonas yodadas principales, T3 (triyodotironina libre) y T4 (tetrayodotironina; también conocida como tiroxina libre). Ambas moléculas pueden generar actividad biológica en tejidos sensibles al unirse a los receptores de la hormona tiroidea; sin embargo, la triyodotironina se considera la hormona biológicamente activa.<sup>1</sup>

La afinidad de los receptores de hormonas tiroideas es aproximadamente diez veces mayor para triyodotironina que para tiroxina libre. La glándula tiroides secreta <20% de la triyodotironina circulante, y la mayor parte se produce a partir de la tiroxina libre en los tejidos extratiroideos mediante un proceso de desyodación de un solo átomo de yodo.<sup>2</sup>

Esta vía del metabolismo de la hormona tiroidea está regulada por tres enzimas selenocisteína denominadas desyodasas (conversión de tiroxina libre a triyodotironina libre).<sup>2</sup> Dos enzimas desyodasas, la yodotironina desyodasa tipo I (DIO1) y la yodotironina desyodasa tipo II (DIO2), conducen a la producción de triyodotironina extratiroidea.<sup>3</sup>

La DIO1 actúa principalmente en el hígado y el riñón, y produce entre el 15 y el 20% de la triyodotironina libre circulante total. La actividad de DIO2 se localiza en el tejido adiposo pardo, la glándula pituitaria, el cerebro y el corazón, y es responsable de la mayor parte (dos tercios) de la producción de triyodotironina libre. La tercera desyodasa, la tiroxina 5 desyodasa (DIO3), cataboliza tanto la triyodotironina libre como la tiroxina libre en productos inactivos, lo que lleva a la terminación de la acción de la hormona tiroidea.<sup>3</sup>

El nivel de tiroxina y triyodotironina circulantes se regula mediante un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la secreción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) por el núcleo paraventricular del hipotálamo y, de manera más directa e importante, sobre la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por las células

tirotróficas de la pituitaria. La TRH estimula la secreción de TSH por las células tirotróficas hipofisarias y la TSH estimula la secreción de hormonas tiroideas por la tiroides.<sup>4</sup>

## **HORMONAS TIROIDEAS Y SISTEMA CARDIOVASCULAR**

Las hormonas tiroideas influyen en el estado cardíaco de distintas formas:

- a. Mediante acciones genómicas directas sobre los cardiomiocitos por unión a los receptores nucleares, lo que conduce a la regulación de la expresión de genes diana.<sup>5</sup>
- b. Por acciones extranucleares, no genómicas, sobre los canales iónicos de la membrana celular del cardiomiocito.<sup>5</sup>
- c. A través de los efectos de triyodotironina libre y tiroxina libre sobre la circulación periférica, que determinan la hemodinámica cardiovascular, el llenado cardíaco y la contractilidad sistólica.<sup>6,7</sup>
- d. Influencia en factores indirectos de riesgo cardiovascular.<sup>5</sup>
- e. Influencia en marcadores de inflamación celular.<sup>5</sup>
- f. Efectos cardioprotectores directos en el sistema cardiovascular.<sup>5</sup>

## **Acciones genómicas de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular**

En el cardiomiocito, la tiroxina libre se une a los receptores de la hormona tiroidea en el núcleo, que a su vez se unen a los elementos de respuesta de la hormona tiroidea en las regiones reguladoras de los genes diana para regular la transcripción. Los dos receptores tiroideos principales son el receptor  $\alpha$  de la hormona tiroidea, que se expresa en gran medida en los cardiomiocitos<sup>8</sup> y el receptor  $\beta$  de la hormona tiroidea.<sup>9</sup>

Los receptores de la hormona tiroidea son únicos porque pueden unirse a los elementos de respuesta de la hormona tiroidea en ausencia de hormonas tiroideas, lo que lleva a la represión de la transcripción de los genes diana.<sup>9</sup>

Las hormonas tiroideas activan la expresión de genes que codifican las ATPasas transportadoras de sodio / potasio, la cadena pesada de miosina  $\alpha$  (miosina 6; codificada por MYH6) y la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico / endoplásmico 2 (SERCA2; codificada).<sup>10</sup>

## Regulación de la contractilidad del miocardio

La actividad de la hormona tiroidea en el cardiomiocito regula la contractilidad del miocardio y la función sistólica.<sup>11</sup>

Las hormonas tiroideas activan la expresión de genes que codifican las ATPasas transportadoras de sodio / potasio, la cadena pesada de miosina  $\alpha$  (miosina 6; codificada por MYH6) y la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico / endoplásmico 2 (SERCA2; codificada por ATP2A2). También regulan negativamente la transcripción de la miosina pesada cadena  $\beta$  (miosina 7; codificada por MYH7) y fosfolamban (PLN).<sup>11</sup>

Las dos cadenas pesadas de miosina son componentes importantes del aparato contráctil del cardiomiocito.<sup>12</sup> SERCA2 y su inhibidor PLN regulan la recaptación y liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, regulando así la cantidad de calcio disponible para la contracción sistólica, que puede determinar la relajación diastólica del corazón.<sup>13</sup>

Las hormonas tiroideas, al inducir niveles elevados de SERCA2 y niveles reducidos de PLN en el retículo sarcoplásmico, promueven la recaptación de calcio durante la diástole, lo que conduce a una mejor relajación ventricular.<sup>13</sup>

Las hormonas tiroideas también tienen un efecto inotrópico directo sobre el corazón al regular positivamente la expresión génica del receptor adrenérgico  $\beta$ 151.<sup>14</sup>

### **Acciones no genómicas de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular**

Los efectos no genómicos de las hormonas tiroideas sobre los cardiomiocitos y la vasculatura sistémica, incluyen efectos sobre la membrana mitocondrial y la mitocondriogénesis,<sup>15</sup> la participación en las vías de señalización de los cardiomiocitos y las células musculares del tejido vascular liso, y la activación de los canales iónicos de las membranas de sodio, potasio y calcio.<sup>16</sup>

### Acción mitocondrial

Las hormonas tiroideas influyen en la función mitocondrial cardíaca<sup>17</sup> y los cambios en los niveles circulantes de hormonas tiroideas pueden conducir a alteraciones del estado y función bioenergética del miocardio.<sup>18</sup>

### Disminución de resistencia vascular sistémica

Las hormonas tiroideas disminuyen la resistencia vascular sistémica aumentando la producción de óxido nítrico, aumentando la expresión de receptores  $\beta$  adrenérgicos y aumentando la recaptación de calcio dentro de las arteriolas, lo que conduce a la relajación del músculo liso.<sup>19,20</sup>

La producción de óxido nítrico deriva de que las hormonas tiroideas activan las vías de señalización de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) y serina / treonina proteína cinasa (AKT). La regulación a la baja de la producción de óxido nítrico vasodilatador en las formas clínicas y subclínicas de hipotiroidismo se ha relacionado con disfunción endotelial.<sup>21,22</sup>

Las hormonas tiroideas potencian la respuesta  $\beta$ -adrenérgica aumentando el número de  $\beta$ -adrenérgicos con una acción opuesta sobre los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos.<sup>23</sup> En el estado hipotiroideo, la densidad de los adrenorreceptores  $\alpha_1$  aumenta, mientras que los adrenorreceptores  $\beta$  se reducen en los lechos vasculares. Las acciones de los adrenorreceptores  $\alpha_1$  implican principalmente la contracción de las células del músculo liso, lo que provoca vasoconstricción.<sup>24</sup>

La disminución de la resistencia vascular sistémica producido por las hormonas tiroideas también es resultado de la activación de los canales iónicos de las membranas de sodio, potasio y calcio<sup>25</sup> y la represión directa de la expresión de PLN y del aumento del metabolismo tisular y la termogénesis inducida por hormonas tiroideas.<sup>26</sup> En el hipotiroidismo existe disminución en la expresión de canales de sodio, potasio y calcio, lo que conduce a vasoconstricción.

## **Efectos hemodinámicos de las hormonas tiroideas**

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) también tiene un papel importante en los efectos hemodinámicos de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas disminuyen la expresión de RAS. En el hipotiroidismo existe activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que conduce a un aumento del volumen plasmático y, por tanto, a un aumento de la precarga cardíaca, que es otra explicación del aumento del gasto cardíaco inducido por las hormonas tiroideas.<sup>27</sup>

Una reducción de los niveles de hormona tiroidea también puede modular el RAS cardíaco local. En el hipotiroidismo experimental, aunque no se han observado cambios en los niveles cardíacos o plasmáticos de Angiotensina II, los niveles de los receptores AT1 y AT2 se incrementaron en el corazón de animales hipotiroideos principalmente en el ventrículo derecho. Se desconoce si el aumento en los niveles de los receptores AT1 y AT2 observado en el hipotiroidismo corresponde a un mecanismo alternativo para compensar el estado atrófico del corazón, o si puede representar un medio potencial para la progresión de la insuficiencia cardíaca.<sup>28</sup>

Las hormonas tiroideas disminuyen también la excreción de vasopresina u hormona antidiurética. Se ha encontrado que los niveles plasmáticos de vasopresina aumentan en el hipotiroidismo, lo que sugiere un posible papel en la retención total de agua.<sup>29</sup>

## **Influencia de las hormonas tiroideas sobre factores indirectos de riesgo cardiovascular**

### Hiperlipidemia

La función tiroidea afecta significativamente al metabolismo de las lipoproteínas, así como a algunos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>30,31,32</sup> De hecho, incluso dentro del rango normal de valores de TSH, un aumento lineal en el colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL) y triglicéridos, y una disminución lineal en niveles de colesterol de alta densidad (HDL), se han observado con el aumento de TSH.<sup>33</sup>

Las hormonas tiroideas pueden influir en el metabolismo del HDL aumentando la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), que intercambia los ésteres de colesterol de

HDL2 a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los triglicéridos.<sup>34</sup> Además, las hormonas tiroideas estimulan la lipoproteína lipasa, que cataboliza las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y la lipasa hepática hepática, que hidroliza HDL2 en HDL3 y contribuye a la conversión de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) a LDL y, a su vez, LDL a LDL densa pequeña o de partículas pequeñas (sdLDL).<sup>35,36</sup>

Otro efecto de T3 es la regulación positiva de la apolipoproteína AV (ApoAV), que desempeña un papel importante en la regulación de los triglicéridos.<sup>37</sup> De hecho, los niveles elevados de ApoAV se han asociado con niveles reducidos de triglicéridos. Los mecanismos propuestos para este efecto incluyen la disminución de la producción hepática de VLDL-triglicéridos y el aumento de los niveles y actividad plasmática de lipoproteinlipasa, lo que resulta en un aumento de la generación de remanentes de lipoproteínas debido a una mayor lipólisis mediada por lipoproteinlipasa de VLDL-triglicéridos. Además, también se ha atribuido a ApoAV una mayor depuración de los restos del núcleo de lipoproteínas, causada por una mayor captación hepática, debido a una mayor afinidad por el receptor de LDL.<sup>38</sup>

Los niveles de colesterol total y LDL están aumentados en pacientes con hipotiroidismo.<sup>39,40</sup> Esto se debe a la disminución de la actividad de los receptores de LDL, lo que resulta en una disminución del catabolismo de LDL e IDL.<sup>41,42</sup>

También se encuentra una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa en el hipotiroidismo, lo que disminuye el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Por tanto, los pacientes con hipotiroidismo también pueden presentar niveles elevados de triglicéridos asociados con niveles elevados de VLDL y, en ocasiones, quilomicronemia en ayunas.<sup>43</sup>

Los pacientes hipotiroideos también pueden presentar niveles elevados de HDL, principalmente debido al aumento de la concentración de partículas HDL2.<sup>44</sup> Además, la actividad disminuida de la CETP, da como resultado una transferencia reducida de ésteres de colesterol de HDL a VLDL, lo que aumenta los niveles de HDL.<sup>45</sup>

Los pacientes hipotiroideos tienen niveles elevados de lipoproteína a [Lp (a)] que se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>46</sup>

Los ensayos que evalúan los efectos del hipotiroidismo sobre las subfracciones de LDL han mostrado resultados contradictorios. Un estudio en pacientes con hipotiroidismo recién diagnosticado (n=60), mostró que el hipotiroidismo estaba asociado con una mayor prevalencia de sdLDL.<sup>47</sup> Por otro lado, se han realizado estudios que no muestran diferencias significativas entre los pacientes con hipotiroidismo y los controles sanos con respecto a los niveles de sdLDL.<sup>48</sup>

El HPS se asocia con niveles aumentados de colesterol total y LDL.<sup>49</sup> Además, algunos estudios han demostrado que la dislipidemia en HPS también puede ir acompañada de un aumento de los triglicéridos,<sup>50</sup> y una disminución de los niveles de HDL.<sup>51</sup> Además, los sujetos con niveles normales altos de TSH (2-4 mUI /L), pero con anticuerpos antitiroideos positivos, también pueden presentar niveles elevados de colesterol.<sup>52</sup>

La mayoría de los estudios han mostrado niveles aumentados de Lp (a) relacionados con HPS.<sup>53</sup>

La autoinmunidad tiroidea también puede desempeñar un papel importante en la elevación de los niveles de Lp (a). Se ha informado que los varones eutiroideos y las mujeres posmenopáusicas con evidencia de autoinmunidad tiroidea (títulos aumentados de anti-TPO y / o autoanticuerpos de tiroglobulina) tienen niveles aumentados de Lp (a).<sup>54</sup>

Sin embargo, existe cierta controversia con respecto a la presencia o la gravedad de la dislipidemia inducida por HPS. Se han realizado estudios que indican que no hay diferencias significativas en el perfil de lípidos entre los pacientes con HPS y los controles.<sup>55</sup>

### Influencia en hemostasis

Las hormonas tiroideas influyen en la actividad plaquetaria. Las concentraciones fisiológicas de tiroxina libre activan las plaquetas humanas dando como resultado liberación (desgranulación) y agregación de trifosfato de adenosina.<sup>56</sup> La acción hormonal se inicia

de forma no genómica en la integrina avb3, una proteína estructural expresada por las plaquetas que contiene el receptor de la hormona tiroidea. Las quimiocinas como CX3CL1, cuya producción a nivel de gen la transcripción está regulada a partir de avb3 por análogos de la hormona,<sup>57</sup> pueden inducir la agregación plaquetaria y la adherencia.<sup>58</sup>

Un segundo aspecto de la función plaquetaria a examinar en el contexto de la interfase hormona tiroidea-coagulación es la interacción de las plaquetas y las células endoteliales. Esta interacción es un paso esencial en la formación de trombos arteriales. La activación de las células endoteliales por las plaquetas se logra por la interacción de una proteína de la célula endotelial, la molécula de adhesión de células endoteliales plaquetarias 1 (PECAM-1; CD31) con el dominio extracelular de la integrina avb3.<sup>59</sup>

La hormona tiroidea influye también en los factores de coagulación, aumentando la actividad del factor VIII de la coagulación

y el factor de von Willebrand.<sup>60,61</sup> En pacientes con hipotiroidismo, se encuentra incremento en los tiempos de coagulación, y decremento en la actividad del factor VIII y factor de von Willebrand.<sup>61</sup>

Por disminución en la actividad plaquetaria y de algunos factores de coagulación, el hipotiroidismo es asociado con riesgo de sangrado.<sup>62</sup> Sin embargo, algunos trabajos han encontrado en el estado tiroideo hipoactivo un posible aumento en la actividad del factor VII y VIII de la coagulación,<sup>63</sup> lo que podría explicar un estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes.

### **Influencia en marcadores de inflamación celular**

Los marcadores de inflamación permiten establecer el mecanismo de progression de enfermedad, y pueden ser usados como posibles predictors de aterosclerosis y eventos cardiovasculares.<sup>64</sup>

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador reconocido de riesgo cardiovascular en sujetos sanos y con enfermedades de

base.<sup>65</sup> La interleucina 6 es un mediador de daño tisular e infección, perpetuando la infiltración de linfocitos en los tejidos.<sup>66</sup> La homocisteína tiene una naturaleza aterogénica, estimulando la producción de citocinas inflamatorias, e induce estrés oxidativo para la disminución de antioxidantes.<sup>67</sup>

Las hormonas tiroideas tienen influencia en nivel de marcadores de inflamación. Algunos trabajos han mostrado elevación de interleucina 6, PCR y homocisteína en el hipotiroidismo.<sup>68</sup>

Un metanálisis mostró una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de homocisteína y la gravedad del hipotiroidismo. Se demostró que la hormona tiroidea modula la expresión de genes implicados en el metabolismo de la homocisteína y reduce los niveles séricos de homocisteína.<sup>68</sup>

Se informó un aumento en los niveles de PCR en suero en pacientes con hipotiroidismo manifiesto y subclínico ( $2.8 \pm 2.4$  vs  $1.8 \pm 1.9$  mg / L en el grupo con y sin hipotiroidismo,  $p < 0.05$ )<sup>44</sup>). El mecanismo molecular para la regulación de la hormona tiroidea del

nivel de PCR no está claro. Por tanto, se necesitan más estudios para aclarar la asociación de la hormona tiroidea con la PCR y sus mecanismos reguladores.<sup>68</sup>

Se ha propuesto también una elevación de interleucina 6 en pacientes con hipotiroidismo.<sup>68</sup>

### **Efectos cardioprotectores directos de las hormonas tiroideas**

#### Antiapoptosis

- Activación de PI3K / AKT y proteínas de choque térmico
- Disminución de la señalización de p53
- Disminución de la activación de p38 MAPK

#### Protección mitocondrial

- Regulación al alza de la expresión de PGC1A y TFAM
- Regulación al alza de miR-30α
- Activación del canal mitoKATP
- Disminución de la señalización de p53
- Activación de HIF1α

## Crecimiento y diferenciación celular

- Regulación al alza de la expresión mir-208a y MYH6
- Regulación negativa de la expresión mir-208b y MYH7

## Inducción de la hipertrofia miocárdica

- Activación de las vías de señalización PI3K / AKT / mTOR y GSK3 $\beta$

## Neoangiogenesis

- Activación de la señalización ERK1 / 2 y HIF1 $\alpha$

## Anti-fibrosis

- Regulación al alza de la expresión de MMP1 y MMP2
- Regulación a la baja de la expresión TIMP1 y TIMP4
- Regulación al alza de miR-29c, miR-30c y miR-133
- Inhibición de TGF $\alpha$ .

# HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

## Definición y clasificación

El hipotiroidismo primario es una condición donde se encuentra hormona tiroidea deficiente, a consecuencia de disfunción en la glándula tiroides.<sup>69</sup>

El hipotiroidismo primario se puede clasificar en hipotiroidismo primario manifiesto o clínico (HPC), e hipotiroidismo primario subclínico (HPS). En el HPC se encuentra TSH por arriba del rango de referencia ( $>4 \mu\text{UI/ml}$ ), en tanto que la concentración de tiroxina libre, se encuentra por debajo del rango establecido ( $0.7-1.6 \text{ ng/dl}$ ). En el HPS, el nivel de TSH también se encuentra elevado; sin embargo, el nivel de tiroxina libre se mantiene dentro del rango establecido.<sup>70</sup>

El HPS se categoriza en grados 1 y 2. En el grado 1 o HPS leve el nivel de TSH se encuentra entre  $4-9.9 \mu\text{UI/ml}$ , y en el grado 2, el nivel de TSH es  $\geq 10 \mu\text{UI/ml}$ .<sup>71-73</sup> Aproximadamente, 90% de los pacientes con HPS tiene niveles de TSH  $< 10 \mu\text{UI/ml}$ .<sup>74</sup> El HPS grado 1 convierte a HPC en 40% de los pacientes<sup>75</sup> y en el HPS grado 2, la conversión a HPC se ha descrito entre 40 y 80% de los pacientes.<sup>76</sup>

## Epidemiología

La prevalencia mundial de HPC e HPS oscila entre 0.2-5% 1,2 y 4.9-10% 1, respectivamente.<sup>71,72</sup>

El hipotiroidismo primario es hasta 8-9 veces más común en mujeres que en hombres, y la prevalencia aumenta con la edad, con un pico de incidencia entre las edades de 30 y 50 años. En Estados Unidos, el hipotiroidismo afecta aproximadamente al 4% de las mujeres de 18 a 24 años y al 21% de las mujeres mayores de 74 años; los valores respectivos en los hombres son el 3% y el 16%.<sup>72</sup>

El hipotiroidismo también parece ser más frecuente en personas de raza blanca que en personas de raza negra o hispanas.<sup>71,72</sup>

## **Etiología**

La causa más común de hipotiroidismo primario es la tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto) en áreas sin deficiencia de yodo. La tiroiditis de Hashimoto se caracteriza por infiltración linfocítica de la glándula tiroidea asociada con la circulación de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO).<sup>69</sup>

La enfermedad de Hashimoto se caracteriza por la infiltración difusa de la tiroides por linfocitos y la presencia de autoanticuerpos tiroideos, como los anti-TPO. La positividad de anticuerpos tiroideos es casi universal (> 95%) entre pacientes con HPC, y se presenta en aproximadamente en 50% con HPS. El 10-20% de la población sin alteración en la función tiroidea tiene anticuerpos tiroideos.<sup>69</sup>

La prevalencia de tiroiditis autoinmune aumenta en poblaciones con alto contenido de yodo en la dieta, así como en poblaciones con deficiencia grave de yodo, probablemente como resultado de la adaptación prolongada de la tiroides a la ingesta de yodo en ambos casos. Otros factores ambientales que se han implicado en

la tiroiditis autoinmune son las deficiencias de vitamina D y selenio. Los cambios inmunitarios durante el embarazo también pueden provocar la aparición de hipotiroidismo autoinmunitario, que se produce a una tasa de 92.3 por 100.000 mujeres por año según un estudio danés a nivel nacional.<sup>69,70</sup>

La presencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea en el HPS se asocia con un riesgo de progresión a HPC, con aproximación del doble del riesgo asociado con una prueba negativa de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (incidencia acumulada a los 9 años, 59% vs 23%). Los niveles séricos de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea generalmente disminuyen con el tiempo. Las pruebas repetidas de anticuerpos a la peroxidasa no contribuyen al tratamiento del HPS y no se recomiendan.<sup>69,71</sup>

## **HIPOTIROIDISMO PRIMARIO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO: ASOCIACIÓN CON RIESGO CARDIOVASCULAR**

El HPC se ha asociado con un aumento de enfermedades Cardiovasculares fatales y no fatales.<sup>77,78</sup>

El hipotiroidismo produce un aumento de la resistencia vascular, una disminución del gasto cardíaco, una disminución de la función del ventrículo izquierdo y cambios en varios otros marcadores de la contractilidad cardiovascular. Las lesiones miocárdicas y los derrames pericárdicos son más frecuentes en pacientes con hipotiroidismo que en los controles eutiroides emparejados. Además, los pacientes con hipotiroidismo tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, y a menudo tienen características de síndrome metabólico, como hipertensión, aumento de la circunferencia de la cintura y dislipidemia. El hipotiroidismo también aumenta las concentraciones de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y homocisteína.<sup>77</sup>

Sin embargo, los estudios de la asociación de HPS y riesgo cardiovascular han mostrado resultados controversiales,

particularmente en HPS leve o grado 1 (TSH <10µIU/ml)<sup>79</sup> Algunos estudios han encontrado un aumento de la enfermedad arterial coronaria,<sup>80,81</sup> mientras que otros estudios han demostrado una disminución o ausencia de correlación.<sup>82,79</sup>

El HPS se asocia con un aumento de los niveles de colesterol total y de LDL, y con medidas subclínicas de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no está claro si las asociaciones con enfermedad cardiovascular están mediadas por el metabolismo de los lípidos o por otros mecanismos.<sup>79</sup>

Los estudios que han evaluado la asociación de HPS con riesgo cardiovascular presentan algunas limitaciones: Algunos son bases de datos poblacionales que no fueron diseñados para evaluar esta

asociación, se incluyó población con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida y población con uso de medicamentos que pueden alterar el perfil tiroideo. Otros estudios han utilizado marcadores indirectos de aterosclerosis, que no han sido evaluados adecuadamente con el desenlace cardiovascular clínico.<sup>79-82</sup>

## **Tratamiento de hipotiroidismo primario clínico y subclínico**

En pacientes con HPC, si inicia la dosis de tratamiento con levotiroxina óptima es de 1.5 a 1.8  $\mu$ /kg de peso corporal. Después del inicio de tratamiento, la medición de TSH se repite después de 4 a 12 semanas, y luego cada 6 meses. Una vez estabilizada la dosis de tratamiento, se repite el examen de seguimiento anualmente. Los ajustes deben realizarse de acuerdo con los hallazgos de laboratorio. Los objetivos del tratamiento incluyen la normalización de las concentraciones de TSH y la resolución de las quejas físicas y mentales, mientras se evita el tratamiento insuficiente o excesivo.<sup>83</sup>

En el HPS grado 1 o leve, con TSH <10mUI/ml, la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinólogos

Clínicos, recomiendan el tratamiento sólo si existen síntomas sugestivos de hipotiroidismo, si hay anti-TPO positivos, o si existe evidencia de enfermedad cardiovascular, falla cardíaca o presencia de factores de riesgo cardiovasculares. La Asociación Europea de Tiroides, recomienda el tratamiento en pacientes de edad <70 años si hay síntomas sugestivos de hipotiroidismo; y pacientes de edad > 80 años, se recomienda evitar el tratamiento y dar un seguimiento.<sup>83</sup>

En el HPS grado 2 o con TSH >10 mUI/l, la Asociación Americana de Tiroides y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, recomiendan la administración de levotiroxina en todos los pacientes, debido al incremento en el riesgo de insuficiencia cardíaca y muertes por enfermedad cardiovascular. La Asociación Europea de Tiroides, recomienda que en pacientes con edad <70 años, se otorgue tratamiento con levotiroxina, aún en ausencia de síntomas. En pacientes de edad >70 años se recomienda el tratamiento si hay datos clínicos de hipotiroidismo, o si el riesgo cardiovascular es elevado.<sup>83</sup>

El objetivo del tratamiento del HPS debe ser restaurar el nivel de TSH dentro del rango de referencia. La terapia de elección con levotiroxina oral administrada una vez al día es el tratamiento de elección. No existe evidencia que apoye el uso de liotironina, ya sea sola o en combinación con levotiroxina, en pacientes con HPS. La dosis de levotiroxina que se necesita para normalizar el nivel de tirotrópina suele ser más baja para los pacientes con HPS que para aquellos con HPC.<sup>83</sup>

Dependiendo del grado de elevación del nivel de TSH, se puede considerar una dosis inicial de 25 a 75 µg de levotiroxina al día. Se recomiendan dosis iniciales más bajas (por ejemplo, 25 µg por día) en pacientes con angina de pecho estable, o en pacientes que tienen un riesgo claramente mayor de enfermedad cardiovascular. Después del inicio de la terapia o de un aumento de la dosis, se debe controlar el nivel de TSH sérica después de 4 a 8 semanas.<sup>82,83</sup>

La respuesta clínica y los niveles subsiguientes de TSH, guían posteriormente los ajustes de dosis adicionales. Si el tratamiento se inicia debido a síntomas de hipotiroidismo, el tratamiento debe

suspenderse si no se observa alivio de los síntomas después de 3 a 6 meses, o si ocurren efectos adversos. Si no se inicia ningún tratamiento, el nivel de TSH debe controlarse cada 6 a 12 meses, y el tratamiento debe iniciarse si el nivel aumenta a 10  $\mu$ UI/ml o más, o si se hacen evidentes otras indicaciones de tratamiento.<sup>82,83</sup>

## EVALUACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La evaluación de riesgo cardiovascular se puede efectuar como desenlace clínico y a través de marcadores indirectos de aterosclerosis, como la velocidad de onda de pulso,<sup>84</sup> la distensibilidad aórtica,<sup>85</sup> la dilatación mediada por flujo<sup>86</sup> y el espesor de la íntima media carotídea. En términos de predicción de riesgo cardiovascular, el marcador de aterosclerosis más ampliamente estudiado es el espesor de la íntima-media carotídea.<sup>87-93</sup>

Desde el desarrollo y validación de la medición del espesor de la íntima media carotídea en la década de 1980, muchos estudios han usado en este marcador de imagen como indicador de aterosclerosis en estudios de factores de riesgo, genética / epigenética y evaluación de terapias.<sup>94</sup>

Para el espesor de íntima media carotídea común e interna, se tienen las siguientes definiciones: Se considera engrosamiento de la íntima media carotídea a una medición  $>0.9\text{mm}$ . Se define como placa carotídea a un engrosamiento de cualquier segmento de la arteria carótida  $>1.2\text{mm}$  y  $<20\%$  de estenosis. Se define estenosis

carotídea como una reducción de la luz arterial  $\leq 30\%$ , producida por una placa de aterosclerosis. Como oclusión carotídea, se considera a la ausencia total de la luz vascular con ausencia de flujo distal.<sup>89</sup>

Lorenz et al realizaron un metanálisis, que incluyó 5 estudios, con más de 30 000 participantes en total. Evaluaron al espesor de la íntima media carotídea como predictor de eventos cardiovasculares, con seguimientos desde 2.7 hasta 7 años. Encontraron que por cada 0.1 mm de aumento en el espesor de la íntima media carotídea, el riesgo de infarto al miocardio fatal y no fatal se eleva de un 10 a un 15%, y el riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica se eleva de un 13 a 18%.<sup>89</sup>

Un estudio poblacional en Suecia evaluó la incidencia de eventos coronarios y letalidad en relación con el espesor de la íntima media de la arteria carótida común, la placa carotídea (definida en este estudio como un engrosamiento focal del espesor de la íntima media  $>1.2$  mm), y la estenosis carotídea (definido en este estudio como una reducción de la luz arterial  $>15\%$ ), durante una mediana de seguimiento de siete años. Se incluyeron en total 5163 participantes.

La medición del espesor de la íntima media carotídea común, la placa carotídea y la estenosis carotídea se relacionaron significativamente con la enfermedad cardiovascular incidente, incluso después del ajuste de factores de riesgo. No hubo asociaciones estadísticamente significativas entre el espesor de la íntima media carotídea común, la placa carotídea o la estenosis carotídea y las tasas de letalidad a corto plazo (mortalidad a los 28 días) o a largo plazo (mortalidad a los cinco años).<sup>93</sup>

En un estudio prospectivo, se evaluó el espesor de la íntima media de las arterias carótidas comunes, el área total de la placa y la ecogenicidad de la placa como predictores de un primer infarto al miocardio. Se incluyeron 6226 hombres y mujeres de 25 a 84 años. Los sujetos fueron seguidos durante 6 años. El RR ajustado (IC del 95%) en el cuartil del espesor de íntima media carotídea más alto versus el más bajo fue 1.73 (0.98 a 3.06) en hombres y 2.86 (1.07 a 7.65) en mujeres.<sup>94</sup>

La Sociedad Japonesa de Aterosclerosis propuso un programa (NIPPON DATA) para estimar el riesgo absoluto a 10 años de muerte por enfermedad arterial coronaria, y estratificar a los individuos en tres categorías para la prevención primaria de eventos cardiovasculares. El espesor de la íntima media carotídea y la placa carotídea se asociaron fuertemente con la estratificación del riesgo propuesto por las guías JAS 2012.<sup>95</sup>

El espesor de la íntima media carotídea también se ha evaluado como marcador de desenlace post intervención. Varios ensayos clínicos de fármacos hipolipemiantes han utilizado el espesor de la íntima media carotídea como criterio de valoración clínico.<sup>96-99</sup>

Amarenco y col. demostraron la existencia de una fuerte correlación entre la reducción de LDL inducida por estatinas y la reducción del espesor de íntima media carotídea en nueve estudios clínicos aleatorizados (n = 2792, r = 0.65, p = 0.004, regresión lineal ponderada por el tamaño de cada grupo).<sup>96</sup> Un metaanálisis de 21 estudios clínicos aleatorizados (6.317 pacientes) encontró que el tratamiento con estatinas se asocia con una disminución favorable del

espesor de íntima media carotídeo ( $-0.029$  mm, IC del 95%:  $-0.045$ ,  $-0.013$ ) 93).<sup>97</sup> Otros ensayos clínicos que evaluaron fármacos antihipertensivos, antidiabéticos o antitrombóticos también han evaluado el espesor de íntima media carotídea como marcador sustituto de la aterosclerosis.<sup>98,99</sup>

El aumento del espesor de la íntima media carotídea se ha incluido en la lista de afecciones de daño orgánico en las Guías europeas de hipertensión<sup>100</sup> y and the European Prevention Guidelines.<sup>101</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La asociación del HPS con riesgo vascular ha mostrado resultados controversiales en estudios previos, en especial en el HPS leve. Se requiere mayor investigación al respecto, con estudios con adecuado diseño metodológico para evaluar esta asociación, y con uso de marcadores de aterosclerosis que hayan sido correlacionados con desenlaces cardiovasculares clínicos. Se requiere también valorar el efecto del uso de levotiroxina en HPS, particularmente en el nivel leve, con la finalidad de sustentar el tratamiento.

## **CAPÍTULO III**

### **HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis nula**

El HPS no es un factor de riesgo cardiovascular demostrable por el engrosamiento de la íntima media carotídea.

#### **Hipótesis alternativa**

El HPS es un factor de riesgo cardiovascular demostrable por el engrosamiento de la íntima media carotídea.

## **CAPÍTULO IV**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo primario**

Determinar la asociación del HPS con riesgo cardiovascular, a través del espesor de la íntima media carotídea.

#### **Objetivos secundarios**

- Determinar el beneficio del tratamiento en HPS a través del cambio en el espesor de la íntima media carotídea como marcador de riesgo cardiovascular.
- Determinar la asociación del espesor de la íntima media carotídea con:
  - Anti-TPO
  - TSH
  - Perfil lípidos (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos)

- Glucosa
- Edad
- Género

## **CAPÍTULO V**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **Participantes**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con clave de registro EN18-00002.

Se incluyeron 54 participantes en total: 18 con HPS (definido como TSH  $>4$   $\mu$ IU/ml y nivel normal de tiroxina libre [0.7-1.55 ng/dl]), 18 con HPC (definido como TSH  $>4$   $\mu$ IU/ml y nivel de tiroxina libre  $< 0.7$  ng/dl) y 18 controles sanos.

Los criterios para la inclusión en este estudio fueron:

- Sujetos con edad mayor o igual a 18 años con HPS sin tratamiento, HPC sin tratamiento y controles.

Los criterios de exclusión fueron menores de 18 años de edad o mayores de 18 años con:

- Antecedente de evento vascular cerebral
- Cardiopatía isquémica
- Diabetes mellitus
- Dislipidemias primarias
- Malignidad
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Tabaquismo o exposición crónica a humo de leña activos o inactivos en tiempo menor a 10 años
- Uso de medicamentos que alteran el perfil tiroideo (amiodarona, litio, valproato de magnesio, talidomida, interferon alfa).

Los criterios de eliminación fueron:

- No acudir a realización de estudios bioquímicos y/o ultrasonidos carotídeos
- Sujetos con HPS que descontinuaron uso de levotiroxina.

## **Protocolo de estudio**

En todos los participantes (HPS, HPC y controles sanos) se llevaron a cabo las visitas 1 y 2. En la visita 1 se realizó una historia clínica completa con revisión de antecedentes, exploración física y revisión de laboratorios. En la exploración física se tomó peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cintura, cadera, índice cintura-cadera (ICC) y tensión arterial diastólica y sistólica. En los laboratorios se llevó a cabo revisión de perfil tiroideo, anti-TPO, glucosa, creatinina, nitrógeno uréico en sangre (BUN), colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL), colesterol de alta densidad (HDL) y triglicéridos.

En la visita 2, se llevó a cabo la realización del ultrasonido carotídeo para la medición del espesor de la íntima media de la arteria carótida común derecha e izquierda (ACCD y ACCI, respectivamente). Después del ultrasonido, se inició tratamiento con levotiroxina en los participantes con HPS e HP.

Las visitas 3 y 4 se llevaron a cabo únicamente en el grupo con HPS, con seguimiento 3 y 6 meses posteriores al inicio de levotiroxina. Se llevó a cabo una nueva medición de la íntima media

carotídea derecha e izquierda, para valorar cambios en el espesor después del uso de levotiroxina. Se repitieron los estudios bioquímicos y exploración física. (Figura 1)

### **Medición del espesor de íntima media carotídea**

Para el ultrasonido carotídeo (ClearVue 350, transductor L12-14), se colocó al participante en posición supina con el cuello en extensión y con desviación a 45° contralateral al lado estudiado. En proyección longitudinal, se definió la íntima media carotídea como el espacio hipoecoico entre la lumen íntima y la media adventicia, las 2 capas internas e hiperecoicas de la pared de la arteria. La medición se estableció en el sitio de mayor diámetro de la íntima media carotídea, excluyendo la presencia de una placa aterosclerótica, la cual se define como el espesor de íntima media carotídea  $\geq 2$ .<sup>89</sup>

Para validar las medidas del espesor de la íntima media carotídea, seleccionamos una muestra del 20% de la población total estudiada para su medición por un segundo evaluador. Para examinar la reproducibilidad intraobservador, el evaluador principal llevó a cabo tres estudios de referencia en el mismo participante en días

consecutivos. Para la reproducibilidad interobservador, otro operador evaluó a cada paciente. Siempre estuvieron cegados a la información clínica y de imágenes.

### **Análisis estadístico**

Tomando como base la literatura previa, se estimó una diferencia significativa de  $\geq 0.1$  mm en el grosor de la íntima media carotídea.<sup>17,20,21</sup> Con 80% de potencia y 95% de confianza, se determinó un tamaño de muestra de 18 pacientes por grupo, en una muestra calculada para tres grupos. Las variables categóricas se informan como porcentajes y frecuencias; variables continuas como medias y desviaciones estándar, o mediana y rango, según normalidad. La normalidad se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson para tablas de 2x2. Se utilizó una prueba t de Student para datos no apareados para comparar variables continuas. Cuando se compararon más de 2 grupos, se realizó ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis según la normalidad. El análisis de concordancia se realizó con el coeficiente de correlación intraclass (CCI), con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

Los niveles de concordancia se clasificaron como deficientes ( $<0.20$ ), regulares ( $0.21-0.40$ ), moderados ( $0.41-0.60$ ), buenos ( $0.61-0.80$ ) y excelentes ( $>0.81$ ). Para la correlación se utilizó una regresión lineal. Un valor de  $p \leq 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó IBM SPSS versión 22 (IBM, Armonk, NY, 2013).

## **CAPÍTULO VI**

### **RESULTADOS**

#### **Participantes**

Se incluyeron un total de 54 participantes (18 con HPS, 18 con HP y 18 controles sanos). Todos los participantes completaron el estudio. Se analizaron los coeficientes de concordancia para la evaluación del espesor de la íntima-media carotídea. La concordancia intraobservador en la medición del espesor de la íntima media carotídea fue excelente en la ACCD y ACCI (CCI 0.92 y 0.95, respectivamente). La concordancia interobservador en la medición del espesor de la íntima media carotídea se calificó de buena a excelente (CCI 0.72 en ACCD y 0.96 en ACCI). (Tabla 1)

La edad media al inicio del estudio fue de 35.8 años  $\pm$  12.5 y el 74.1% de la población fueron mujeres. La mediana de TSH en el grupo con HPS fue de 6.15 (4.6-34  $\mu$ IU/ml), 96.4 en el grupo HPC (10-

140  $\mu$ IU/ml) y 2.6 en controles (0.9-3.9  $\mu$ IU/ml) ( $p < 0.001$ ). El colesterol total fue mayor en HPC vs HPS y controles ( $204 \pm 51.7$  mg/dL en HPC,  $171 \pm 31.2$  mg/dl en HPS y  $186.2 \pm 24.3$  mg/dl en controles,  $p=0.041$ ). La glucemia sérica fue normal en todos los grupos; sin embargo, el valor fue mayor en los grupos con hipotiroidismo en comparación con el grupo de controles ( $94.7 \pm 7.0$  mg/dl en HPS,  $95.1 \pm 6.1$  mg/dl en HPC y  $87.2 \pm 8.06$  mg/dl en controles,  $p=0.048$ ). (Tabla 2)

En el subanálisis entre dos poblaciones, en el grupo con HPS frente a controles, el nivel de glucosa sérica fue estadísticamente mayor en HPS ( $94.7 \pm 7.0$  mg/dl en HPS y  $87.2 \pm 8.06$  mg /dl en controles). En la comparación entre HPC y controles, el nivel de glucosa también fue estadísticamente superior en el primer grupo ( $95.1 \pm 6.1$  mg/dl en HPC y  $87.2 \pm 8.06$  mg/dl en controles). En la comparación entre HPS e HPC, el nivel de colesterol total fue estadísticamente mayor en HPC ( $171 \pm 31.2$  mg/dl en HPS y  $204 \pm 51.7$  mg/dl en HPC), y también la dosis semanal de levotiroxina (una mediana de 350.0 mcg y 825 mcg para HPS e HPC, respectivamente). (Tabla 2)

### **Espesor de la íntima media carotídea al inicio del estudio**

El grosor de la íntima media carotídea de la ACCD y ACCI fue significativamente diferente en los grupos de HPS e HPC en comparación con controles (ACCD [mm]:  $0.486 \pm 0.106$ ,  $0.512 \pm 0.124$  y  $0.413 \pm 0.075$  en HPS, HPC y controles, respectivamente. ACCI [mm]:  $0.511 \pm 0.144$ ,  $0.500 \pm 0.096$  y  $0.427 \pm 0.090$  en HPS, HPC y controles, respectivamente. ACCD: HPS vs controles  $p=0.01$ , HPC vs controles  $p=0.01$ . ACCI: HPS vs controles  $p=0.03$ , HPC vs controles  $p=0.03$ ). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la íntima media entre los grupos con hipotiroidismo. (Figuras 2-4)

El grupo HPS incluyó a 13 pacientes con TSH  $<10 \mu\text{IU} / \text{ml}$  y 5 pacientes con TSH  $> 10 \mu\text{IU}/\text{ml}$ . No hubo diferencia significativa entre el grosor de la íntima-media carotídea en relación con el nivel de TSH (ACCD [mm]:  $0.496 \pm 0.113$  y  $0.440 \pm 0.022$  en TSH menor y mayor de  $10 \mu\text{IU}/\text{ml}$ , respectivamente. ACCI [mm]:  $0.486 \pm 0.107$  y  $0.574 \pm 0.096$  en TSH menor o mayor que  $10 \mu\text{IU} / \text{ml}$ , respectivamente). (Tabla 3)

En el análisis de regresión lineal, se encontró una correlación positiva débil entre el grosor de la íntima media carotídea y el nivel de anti-TPO ( $p=0.025$ ,  $r^2=0.123$ ). No se encontró correlación entre el grosor de la íntima media carotídea y la edad, IMC, circunferencia de la cintura, ICC, TA sistólica y diastólica, anti-TPO, glucemia en ayunas y panel lipídico. Aunque la glucosa y el colesterol total mostraron una diferencia significativa entre los grupos, no se encontró correlación con el grosor de la íntima media. (Tabla 4)

### **Monitoreo de seguimiento**

En términos de la mediana del nivel de TSH en el grupo con HPS después del tratamiento con levotiroxina, se encontró una reducción significativa (6.15  $\mu$ IU/ml basal, 2.5  $\mu$ IU/ml a los tres meses y 2.9  $\mu$ IU/ml a los seis meses,  $p=0.005$ ). Todas las demás variables clínicas y demográficas estudiadas a los 3 y 6 meses de seguimiento, no presentaron diferencia estadística. (Tabla 5)

En comparación con el valor inicial, el seguimiento de tres y seis meses mostró una disminución significativa en el grosor de la íntima media carotídea (ACCD [mm]  $0.486\pm 0.106$ ,  $0.403\pm 0.106$  y

0.350±0.008 al inicio del estudio, tres y seis meses, respectivamente. ACCI [mm] 0.511±0.144, 0.421±0.125 y 0.370 ±0.010 al inicio, a los tres y seis meses, respectivamente). (Tabla 6)

En el subgrupo con TSH <10 µIU / ml, el grosor de la íntima media carotídea también mostró una diferencia significativa después del tratamiento con levotiroxina a los tres y seis meses (ACCD [mm] 0.496±0.1060, 0.382±0.174 y 0.330±0.060 al inicio, tres y seis meses, respectivamente. ACCI [mm] 0.486±0.107, 0.410±0.079 y 0.342±0.088 al inicio, tres y seis meses, respectivamente). (Tabla 6)

## **CAPÍTULO VII**

### **DISCUSIÓN**

#### **Nuestros resultados**

En nuestro estudio encontramos aumento del espesor de la íntima media carotídea en HPS, en comparación a controles sanos. La población estudiada fue <65 años, y el 70% presentaba HPS leve (TSH<10 $\mu$ UI/ml). El espesor de la íntima media carotídea presentó disminución significativa posterior al tratamiento con levotiroxina. Por lo tanto, el estudio actual apoya el aumento de riesgo cardiovascular en HPS leve. También apoya el el tratamiento con levotiroxina en este grupo de pacientes. Otros estudios se requieren para sustentar nuestras observaciones.

## **Comparación con estudios previos: HPS leve y aumento en riesgo cardiovascular**

Algunas bases de datos poblacionales han mostrado aumento de riesgo cardiovascular en HPS leve. En Australia se evaluó como cohorte histórica a un registro poblacional de 1890 participantes. Se evaluaron como desenlaces la enfermedad cardíaca isquémica no fatal y fatal. La edad media de la población fue de 58.1 años y la media de TSH fue de 6.26  $\mu$ UI/ml. El registro se realizó por 20 años. Se encontró aumento en el riesgo cardiovascular en el HPS en comparación a controles, con RR 1.7 (IC 95% 1.2-2.4).<sup>13</sup>

En el reanálisis de la cohorte Whickham Survey en Gran Bretaña, se encontró también aumento de la enfermedad cardíaca isquémica tanto no fatal como fatal. La n total de pacientes en el registro fue de 2376 pacientes. La edad media de la población fue e 49.9 años $\pm$ 17.9 años, y la media de TSH fue 7.2  $\mu$ UI/ml. El registro se realizó por 20 años. Se econtró en el HPS aumento en el riesgo cardiovascular fatal y no fatal, con riesgo relativo de 1.76 (IC 95% 1.15-2.71).<sup>80</sup>

En Taiwan, se demostró aumento de la enfermedad cardiovascular sólo fatal. El registro poblacional fue de 115 746 personas. La edad media de la población fue de  $47.1 \pm 14.1$  años y la media de TSH fue  $7.07 \mu\text{UI/ml}$ . El registro se realizó por 10 años. Se encontró sólo aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica fatal, pero no en la no fatal, con riesgo relativo de 1.68 (IC 95% 1.02-2.7).<sup>81</sup>

Entre las limitaciones de los estudios mencionados previamente, se encuentran que al ser bases de datos poblacionales no son estudios diseñados para evaluar la asociación. Otra limitación es que se incluyó población con factores de riesgo cardiovascular, y aunque los resultados fueron ajustados, posibles confusores pueden permanecer.<sup>13,80,81.</sup>

Otros estudios han evaluado la asociación de HPS con marcadores de aterosclerosis. Masaki et al evaluaron en 100 participantes la velocidad de onda de pulso en HPS leve en comparación a controles. La media de TSH fue de  $6.89 \mu\text{UI/ml}$ . Se encontró mayor velocidad de onda de pulso en HPS leve, indicando

mayor grado de aterosclerosis y rigidez endotelial. La diferencia con nuestro estudio fue que la edad media de la población fue mayor ( $65.2 \pm 0.57$  años).<sup>102</sup>

Otro marcador de aterosclerosis que ha sugerido aumento de riesgo cardiovascular en HPS es la disminución en la dilatación mediada por flujo. En este estudio el total de participantes fue de 69, y la media de edad fue  $41.5 \pm 12.5$  años. Sin embargo, la media de TSH en este estudio fue de  $12.5 \mu\text{UI/ml} \pm 8.6$ , mayor que en el nuestro.<sup>85</sup>

Una limitación de los 2 estudios previamente mencionados, es que estos marcadores de atherosclerosis (velocidad de onda de pulso, y dilatación mediada por flujo), no han sido evaluados adecuadamente en el desenlace de enfermedad cardiovascular.<sup>85,102</sup>

Unal et al evaluaron el espesor de la íntima media carotídea en niños con HPS leve (edad  $8.1 \pm 3.6$  años). El total de participantes fue de 76, y al igual que en nuestro estudio, el espesor de la íntima media fue mayor en el HPS en comparación a controles ( $0.5 \pm 0.19$  mm y

0.4±0.0mm, respectivamente, p=0.001). Una diferencia con nuestro trabajo, es que en los niños con HPS leve, se observó también mayor nivel de colesterol total, LDL, colesterol total/HDL y LDL/HDL. Una limitación de este estudio es que no se realizó análisis de regresión para confirmar la significancia del HPS, como variable independiente, en el espesor de la íntima media carotídea.<sup>103</sup>

### **Comparación con estudios previos: HPS leve no aumenta riesgo cardiovascular**

Legrys Va et al evaluaron la asociación de la enfermedad cardíaca isquémica no fatal en HPS leve en mujeres postmenopáusicas. Realizaron el análisis de una cohorte histórica de una base de datos poblacional en EUA. El total de pacientes registrados fue de 3663. La mediana de edad de la población fue de 50 a 64 años, y la media de TSH fue de 5.85 µUI/ml. El registro se realizó por 5 años. No se encontró asociación del HPS leve con enfermedad cardiovascular no fatal, con riesgo relativo de 0.98 (IC 95% 0.52-1.83).<sup>82</sup>

Rhee et al evaluaron la asociación del HPS leve y enfermedad cardiaca isquémica fatal en población sin y con insuficiencia cardiaca, en una base de datos poblacional. La n total de la población estudiada fue de 14879 personas. La edad media de la población estudiada fue de  $59.2 \pm 19.2$  años, y la media de TSH fue  $6.3 \mu\text{UI/ml}$ . No se encontró asociación del HPS leve con riesgo cardiovascular, con riesgo relativo de 0.97 (95% 0.85-1.11).<sup>79</sup>

Selmer et al evaluaron la mortalidad por todas las causas en pacientes con HPS leve. El registro poblacional incluyó 563 700 participantes. La edad media de la población fue  $48 \pm 18.2$  años, y la mediana de TSH fue de 5 a  $10 \mu\text{UI/ml}$ . El registro poblacional fue por 5.5 años. No se encontró asociación del HPS con mortalidad por todas las causas, con RR 0.92 (IC 95% 0.86-0.98%).<sup>104</sup>

Una de las limitaciones de los 3 estudios previamente mencionados es que son bases de datos poblacionales, sin diseño establecido para evaluar la asociación. Otra limitación es que se incluyó población con factores de riesgo cardiovascular, lo cual limita el resultado de la asociación.<sup>82,79,104</sup>

Un estudio evaluó el HPS leve como factor de riesgo cardiovascular agregado a la escala de Framingham, no encontrando diferencia en riesgo cardiovascular a 10 años entre sujetos con HPS leve y controles.<sup>105</sup>

Se ha encontrado también ausencia de asociación entre el HPS con marcadores de aterosclerosis. Dogu et al. no encontraron diferencia en la distensibilidad aórtica entre el grupo de estudio y controles. La media de TSH en la población de estudio fue  $<10\mu\text{UI/ml}$ , y la n total estudiada fue de 69 participantes. La semejanza con nuestro trabajo fue que la edad media de la población fue  $<60$  años. La diferencia radica en que la distensibilidad aórtica es un marcador de aterosclerosis menos evaluado para predicción de riesgo cardiovascular, en comparación con el espesor de la íntima media carotídea.<sup>85</sup>

### **Comparación con estudios previos: Tratamiento de HPS leve**

Al igual que nuestro estudio, otros han mostrado mejoría en el sistema cardiovascular posterior al uso de levotiroxina en HPS leve. Razvi et al estudiaron el beneficio del tratamiento en el HPS en una base de datos poblacional, para evaluar la enfermedad cardiovascular como desenlace. La media de TSH al inicio del estudio fue  $<10 \mu\text{UI/ml}$ . El número de participantes en la base fue de 3043, y se dió seguimiento por 8 años posterior al inicio del tratamiento con levotiroxina. Las semejanzas con nuestro estudio fueron que la edad media de la población fue  $<65$  años, y el nivel medio de TSH posterior al tratamiento fue  $<3 \mu\text{UI/ml}$ . La diferencia con nuestro estudio además del diseño del trabajo, fue que el tratamiento se otorgó por 8 años.<sup>106</sup>

Razvi et al también evaluaron el beneficio del tratamiento en HPS, en un ensayo clínico aleatorizado. Se evaluó el cambio en la dilatación mediada por flujo, como marcador de aterosclerosis, posterior al tratamiento, encontrando beneficio de éste. La media de TSH al inicio del estudio fue  $<10 \mu\text{UI/ml}$ . El número de participantes incluidos fue de 100. La semejanza con nuestro trabajo fue que la

edad media de la población fue <65 años, la duración del tratamiento fue < 6 meses (3 meses), y el nivel medio de TSH posterior al tratamiento fue <3  $\mu$ UI/ml. Las diferencias con nuestro estudio consisten en el diseño del trabajo y el marcador de aterosclerosis analizado.<sup>107</sup>

Otro trabajo encontró también beneficio del tratamiento con levotiroxina en HPS. Se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado la función ventricular previo y posterior al uso de levotiroxina, encontrando beneficio del tratamiento. La media de TSH al inicio del estudio fue <10  $\mu$ UI/ml. El número de participantes incluidos fue de 40. Las semejanzas con nuestro trabajo fueron que la edad media de la población fue <65 años, y el nivel medio de TSH posterior al tratamiento fue <3  $\mu$ UI/ml. La diferencia con nuestro protocolo además del diseño, consiste en que la duración del tratamiento fue por 1 año.<sup>108</sup>

Nakova et al evaluaron también el beneficio del tratamiento del HPS. Realizaron un estudio de cohorte para evaluar la función ventricular antes y después del tratamiento con levotiroxina.

Encontraron beneficio del tratamiento. La media de TSH al inicio del estudio fue también  $<10 \mu\text{UI/ml}$ . El número de participantes incluidos fue 40. Las semejanzas con nuestro trabajo además del diseño consistieron en que la edad media de la población fue  $<65$  años, el tratamiento se otorgó por un periodo menor a 6 meses (5 meses) y el nivel medio de TSH posterior al tratamiento fue  $<3 \mu\text{UI/ml}$ .<sup>109</sup>

Razvi et al realizaron un trabajo donde no encontraron beneficio del tratamiento en HPS. Evaluaron en una base de datos poblacional, el desenlace clínico con enfermedad cardíaca isquémica no fatal y fatal. La media de TSH al inicio del estudio fue  $<10 \mu\text{UI/ml}$ . El número de participantes estudiados fue 1642. La semejanza con nuestro trabajo consiste en que el nivel medio de TSH posterior al tratamiento fue  $<3 \mu\text{UI/ml}$ . Las diferencias con nuestro fueron que la edad media de la población al inicio del estudio fue  $>70$  años y el tratamiento se otorgó por  $> 6$  meses (8 años).<sup>106</sup>

## **Comparación con estudios previos: Correlación de anticuerpos antiperoxidasa con riesgo cardiovascular**

En nuestro estudio, en los 3 grupos basales, obtuvimos una correlación positiva del espesor de la íntima media carotídea con el nivel de anticuerpos antiperoxidasa. Sin embargo, la asociación fue muy débil.

Un estudio evaluó el nivel de anticuerpos antiperoxidasa con la presencia de aterosclerosis en un cateterismo cardiaco. La n de la población estudiada fue 180. Las semejanzas con nuestro estudio fueron que la edad media de la población fue <60 años, y la forma de asociación fue transversal. Las diferencias con nuestro estudio fueron que el nivel de anticuepros antiperoxidasa se estudió en forma cualitativa, y los pacientes incluidos fueron eutiroideos. En este estudio no se encontró asociación de la presencia de anticuerpos antiperoxidasa con la presencia de aterosclerosis.<sup>110</sup>

Wells et al evaluaron la asociación de la presencia de anticuerpos antiperoxidasa con factores de riesgo cardiovascular, como colesterol total, colesterol LDL, PCR y homocisteína. El tamaño de

muestra de la población estudiada fue de 420 participantes. La semejanza con nuestro estudio fue la la asociación se estudió en forma transversal. Las diferencias con nuestro trabajo fueron que los anticuerpos antiperoxidasa se evaluaron sólo en forma cualitativa, los participantes no tenían alteración en la función tiroidea, se incluyeron sólo mujeres, se incluyó población con factores de riesgo cardiovascular establecidos como diabetes mellitus 2, y la edad media de la población fue mayor que en nuestro trabajo, con >60 años. En este trabajo, no encontraron asociación de la presencia de anticuerpos antiperoxidasa con factores de riesgo cardiovascular,<sup>111</sup> a diferencia del nuestro.

### **Comparación con estudios previos: Íntima media carotídea**

Del espesor de la íntima media carotídea, se considera engrosamiento una medición >0.9 mm.<sup>112,113</sup> En nuestro estudio, la media del espesor de la íntima media carotídea fue <0.9mm en las 3 poblaciones basales. A pesar de lo anterior, se encontraron diferencias significativas entre los grupos. En un estudio donde se evaluó el espesor de la íntima media carotídea en sujetos con HPC y edad <60 años, se encontró también una media <0.9 mm.<sup>39</sup> Selcan

Koç et al evaluaron el espesor de la íntima media carotídea en población de 20 a 90 años. Sólo en el grupo de >70 años, el espesor fue >0.85 mm. Se propone que el valor de cohorte para engrosamiento de la íntima media debe evaluarse de acuerdo a la edad.<sup>114</sup>

## **Fortalezas y limitaciones**

En nuestro estudio encontramos algunas limitaciones: No fue posible evaluar el tiempo de evolución con HPS o HPC en la población estudiada. Es posible que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, se presenten más cambios en el espesor de la íntima media carotídea. A pesar de lo anterior, se obtuvo diferencia significativa con el grupo control. No se dio seguimiento a los pacientes con HPS para evaluar un posible descenso o aumento en el nivel de TSH.

Entre las fortalezas se encuentran: No se incluyó población con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida. El espesor de la íntima media carotídea es un marcador de aterosclerosis que ha sido evaluado en la predicción de riesgo cardiovascular. El diseño del estudio permite evaluar la asociación predicha.

## **CAPÍTULO VIII**

### **CONCLUSIONES**

El espesor de la íntima media carotídea es mayor en HPS en comparación a controles. No se encontró diferencia en el espesor de la íntima media en HPS con TSH menor o mayor a 10  $\mu$ UI/ml. Lo anterior sugiere aumento en riesgo cardiovascular también en HPS leve, con asociación muy débil al nivel de anticuerpos antiperoxidasa. Por otra parte, el tratamiento con levotiroxina fue eficaz en la disminución del espesor de la íntima media carotídea. En base a lo anterior, nuestros resultados favorecen el tratamiento del HPS con TSH menor a 10  $\mu$ UI/ml, con beneficio de disminución de riesgo cardiovascular. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, requieren ser sustentados por mayor cantidad de trabajos.

## TABLAS

**Tabla 1. Concordancia en la medición del espesor de la íntima media carotídea.**

	Reproducibilidad intraobservador	Reproducibilidad interobservador, Observador 1 vs 2
	CCI	CCI
<b>ACCD</b>	0.92	0.72
<b>ACCI</b>	0.95	0.96

ACC=Arteria carótida común derecha; ACCI=Arteria carótida común izquierda.

ICC=Coefficiente de correlación intraclase, Alfa de Cronbach.

**Tabla 2. Características basales de la población.**

	<b>Hipotiroidismo primario subclínico n=18</b>	<b>Hipotiroidismo primario n=18</b>	<b>Eutiroideos n=18</b>	<b>p</b>
<b>Edad, media±DE (años)</b>	37 ± 12.9	33.9 ± 12.1	36.8 ± 12.7	0.718
<b>Sexo femenino, n (%)</b>	14 (63.6%)	14 (63.6%)	15 (68.2%)	0.892
<b>TSH, mediana (rango) (μUI/ml)</b>	6.15 (4.6-34)	96.4 (10-140)	2.6 (0.9-3.9)	<0.001+‡*
<b>T4 libre, mediana (rango) (ng/dl)</b>	1.01 (0.78- 1.53)	0.33 (0.09-0.5)	1.15 (0.89- 1.40)	<0.001+
<b>Anti TPO, media±DE (UI/ml)</b>	284.27 ± 98.0	345.1 ± 45.3	135.5 ± 30.3	0.211

<b>Glucosa sérica ayuno, media±DE (mg/dl)</b>	94.0 ± 7.0	95.1 ± 6.1	87.2 ± 8.06	0.048‡*
<b>BUN, media±DE (mg/dl)</b>	13.4 ± 3.2	12.0 ± 4.6	14.8 ± 8.4	0.383
<b>Creatinina, media±DE (mg/dl)</b>	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.413
<b>Colesterol total, media±DE (mg/dl)</b>	171 ± 31.2	204 ± 51.7	186.2 ± 24.3	0.041+
<b>LDL, media±DE (mg/dl)</b>	96.7 ± 25.3	116.2 ± 40.3	107.8 ± 27.6	0.194
<b>HDL, media±DE (mg/dl)</b>	47.2 ± 11.6	42.5 ± 10.5	53.5 ± 16.4	0.294

<b>Triglicéridos, media±DE (mg/dl)</b>	117.7 ± 42.7	140.4 ± 52.1	137.5 ± 52.2	0.349
<b>IMC, media±DE (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.8 ± 4.7	29.2 ± 3.8	29.6 ± 3.6	0.505
<b>Cintura, media±DE (cm)</b>	83.1 ± 11.5	85.6 ± 10.1	88.1 ± 7.8	0.190
<b>ICC, media±DE</b>	0.78 ± 0.03	0.80 ± 0.06	0.83 ± 0.01	0.146
<b>TA sistólica, media±DE (mmHg)</b>	120.7 ± 15.1	124.3 ± 13.3	115.2 ± 14.8	0.187
<b>TA diastólica, media±DE (mmHg)</b>	71.1 ± 9.3	74.1 ± 9.6	71.4 ± 8.8	0.602
<b>Dosis semanal levotiroxina, mediana</b>	350.0 (250- 700)	825 (600-1400)	0	<0.001+

<b>(rango)</b>				
<b>(mcg)</b>				

Subanálisis: +HPS versus HP: TSH  $p < 0.001$ , T4 libre  $p < 0.001$ , colesterol total  $p = 0.033$ , dosis semanal de levotiroxina  $p < 0.001$ . ‡HPS versus controles: TSH  $p = 0.003$ , glucosa  $p = 0.022$ . \*HP versus controles: TSH  $p < 0.001$ , T4L  $p < 0.001$ , glucosa  $p = 0.010$ .

TSH=Hormona Estimulante de Tiroides, ACCD=Arteria carótida común derecha, ACCI=Arteria carótida común izquierda, IMC=Índice de masa corporal, ICC=Índice cintura-cadera, TA=Tensión arterial, Anti TPO=Anticuerpos antiperoxidasa, BUN=Nitrógeno uréico en sangre, LDL=Colesterol de baja densidad, HDL=Colesterol de alta densidad. p valor se obtuvo con análisis de anova para comparación de medias con distribución normal y kruskal wallis con distribución no normal. La comparación de porcentajes se obtuvo con Chi cuadrada.

**Tabla 3. Íntima media carotídea según nivel de hipotiroidismo primario subclínico.**

	<b>TSH &lt;10 µUI/ml</b> <b>n=14</b>	<b>TSH &gt;10 µUI/ml</b> <b>n=5</b>	<b>p</b>
<b>Íntima media ACCD media±DE (mm)</b>	0.522 ± 0.053	0.440 ± 0.022	0.277
<b>Íntima media ACCI media ±DE (mm)</b>	0.544 ± 0.053	0.574± 0.096	0.832

ACCD=Arteria carótida común derecha, ACCI=Arteria carótida común

izquierda. TSH=Hormona estimulante de tiroides. p en base a T student.

**Tabla 4. Correlaciones para íntima media carotídea en 3 grupos de población (HPS, HP y controles).**

	<b>P</b>	<b>r<sup>2</sup></b>
<b>Edad</b>	0.638	0.004
<b>IMC</b>	0.377	0.015
<b>Cintura</b>	0.760	0.002
<b>ICC</b>	0.352	0.017
<b>TA sistólica</b>	0.383	0.015
<b>TA diastólica</b>	0.886	0.000
<b>Anti TPO</b>	0.025	0.123
<b>Glucosa</b>	0.153	0.039
<b>Colesterol total</b>	0.541	0.007
<b>LDL</b>	0.307	0.020
<b>HDL</b>	0.115	0.047
<b>Triglicéridos</b>	0.347	0.017

HPS=Hipotiroidismo primario subclínico, HP=Hipotiroidismo primario, IMC=Índice de masa corporal, ICC=Índice cintura-cadera, TA=Tensión arterial, anti-TPO=Anticuerpos antiperoxidasa, LDL=Colesterol de baja densidad, HDL=Colesterol de alta densidad. p y r<sup>2</sup> en base a regresión logística lineal.

**Tabla 5. Características de la población con hipotiroidismo primario subclínico. Antes y después del tratamiento con levotiroxina.**

	<b>Características Basales</b>	<b>3 meses con levotiroxina</b>	<b>6 meses con levotiroxina</b>	<b>P</b>
<b>TSH, mediana (rango)</b>	6.1 (4.6-34)	2.5 (0.4-4.2)	2.9 (0.5-3.6)	.005+†*
<b>T4 libre, media± DE (ng/dl)</b>	1.05 ± 0.18	1.09 ± 0.22	1.2 ± 0.33	.141
<b>Anti TPO, media± DE (UI/ml)</b>	284.2 ± 404.8	344.56 ± 280.1	344.5 ± 580.6	.449
<b>Glucosa sérica ayuno, media±DE (mg/dl)</b>	94.0 ± 7.0	93.2 ± 6.6	83.5 ± 9.3	.083
<b>BUN, media± DE (mg/dl)</b>	13.4 ± 3.2	13.6 ± 2.5	10.9 ± 3.0	.346
<b>Creatinina, media± DE (mg/dl)</b>	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.17	0.6 ± 0.2	.550

<b>Coles- terol total, media± DE (mg/dl)</b>	171 ± 31.2	179.9 ± 26.5	167.3 ± 34.4	.611
<b>LDL, media±DE (mg/dl)</b>	96.7 ± 25.3	104.5 ± 19.1	103.9 ± 18.0	.559

<b>HDL, media± DE (mg/dl)</b>	47.2 ± 11.6	46.2 ± 7.5	52.8 ± 14.7	.589
<b>Triglicéridos, media±DE (mg/dl)</b>	117.7 ± 42.7	110.1 ± 37.9	139.5 ± 61.7	.459
<b>IMC, media±DE (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.8 ± 4.7	27.6 ± 4.7	31.7 ± 8.9	.062
<b>Cintura, media± DE (cm)</b>	81.1 ± 11.5	82.05 ± 11.8	87.5 ± 17.0	.331
<b>ICC, media±DE</b>	0.77 ± 0.03	0.78 ± 0.05	0.81 ± 0.10	.173
<b>TA sistólica, media±DE</b>	120.7 ± 15.1	119.8 ± 14.6	110.5 ± 13.5	.840

<b>(mmHg)</b>				
<b>TA diastólica, media± DE (mmHg)</b>	71.1 ± 9.3	74.8 ± 8.2	74.6 ± 11.1	.277

Subanálisis: +TSH basal versus 3 meses seguimiento p=0.011, ‡TSH basal versus 6 meses seguimiento p=0.05, \*TSH 3 meses versus 6 meses seguimiento p=0.589.

TSH=Hormona estimulante de tiroides, IMC=Índice de masa corporal, ICC=Índice cintura-cadera, TA=Tensión arterial, Anti TPO=Anticuerpos antiperoxidasa, BUN=Nitrógeno uréico en sangre, LDL=Colesterol de baja densidad, HDL=Colesterol de alta densidad. p se obtuvo con Anova de un factor.

**Tabla 6. Íntima media carotídea en hipotiroidismo primario subclínico.**

**Antes y después del tratamiento con levotiroxina.**

	<b>Basal</b>	<b>3 meses de seguimiento con levotiroxina</b>	<b>P</b>	<b>6 meses de seguimiento con levotiroxina</b>	<b>P</b>
<b>Población total con hipotiroidismo primario subclínico (n=18)</b>					
<b>ACCD íntima-media</b>	0.486 ± 0.106	0.403 ± 0.106	0.03	0.350 ± 0.008	0.02
<b>ACCI íntima-media</b>	0.511 ± 0.144	0.421 ± 0.125	0.02	0.370 ± 0.010	0.01
<b>Población con hipotiroidismo primario subclínico con TSH &lt;10 µUI/ml (n=13)</b>					
<b>ACCD íntima-media</b>	0.496 ± 0.106	0.382 ± 0.174	0.03	0.330 ± 0.060	0.02
<b>ACCI íntima-media</b>	0.486 ± 0.107	0.410 ± 0.079	0.005	0.342 ± 0.088	0.02

Los datos son en mm, media ± DE

ACCD=Arteria carótida común derecha; LCCA=Arteria carótida común

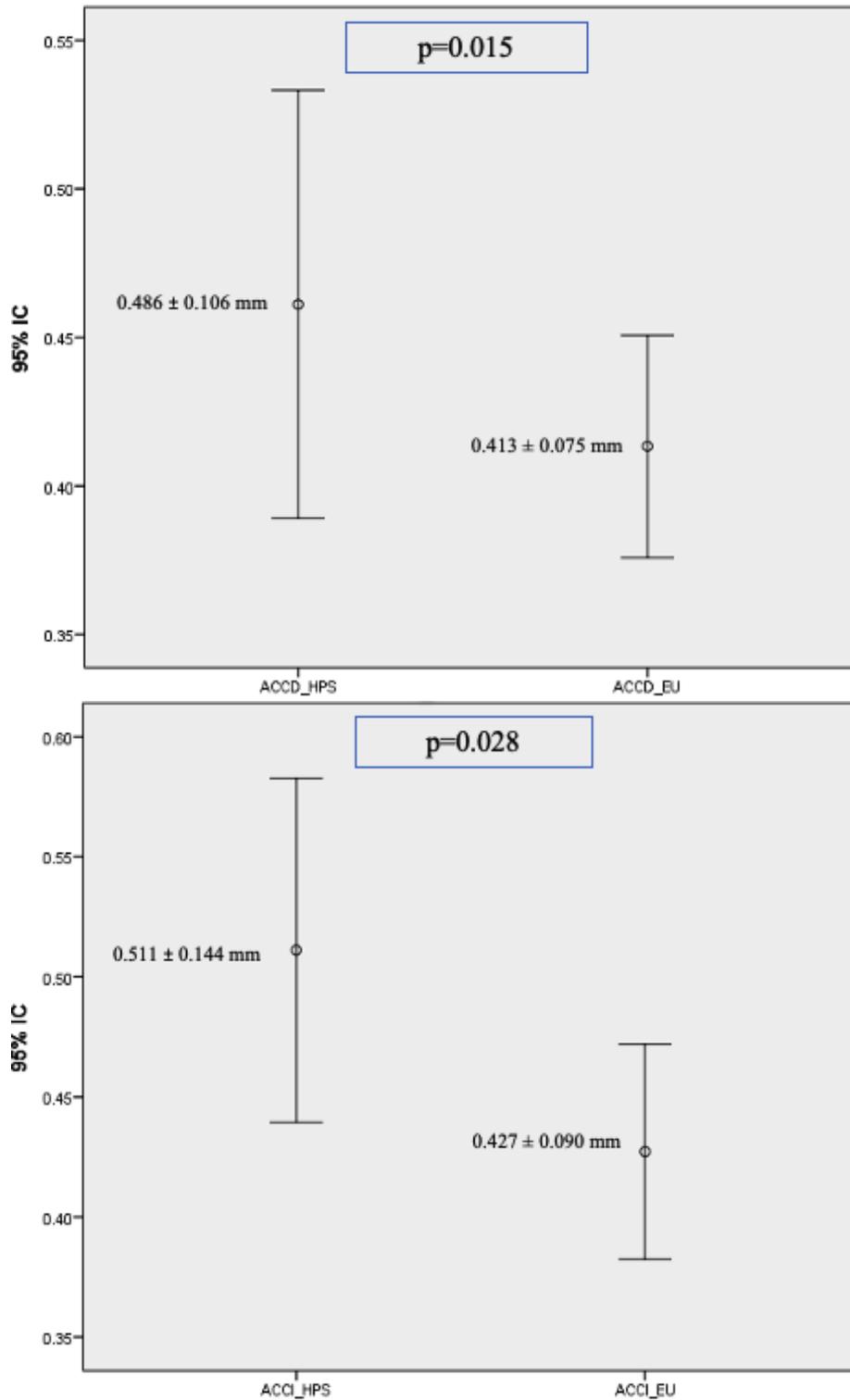
izquierda. p es en base a T student.

## FIGURAS

Figura 1. Cronograma de actividades.

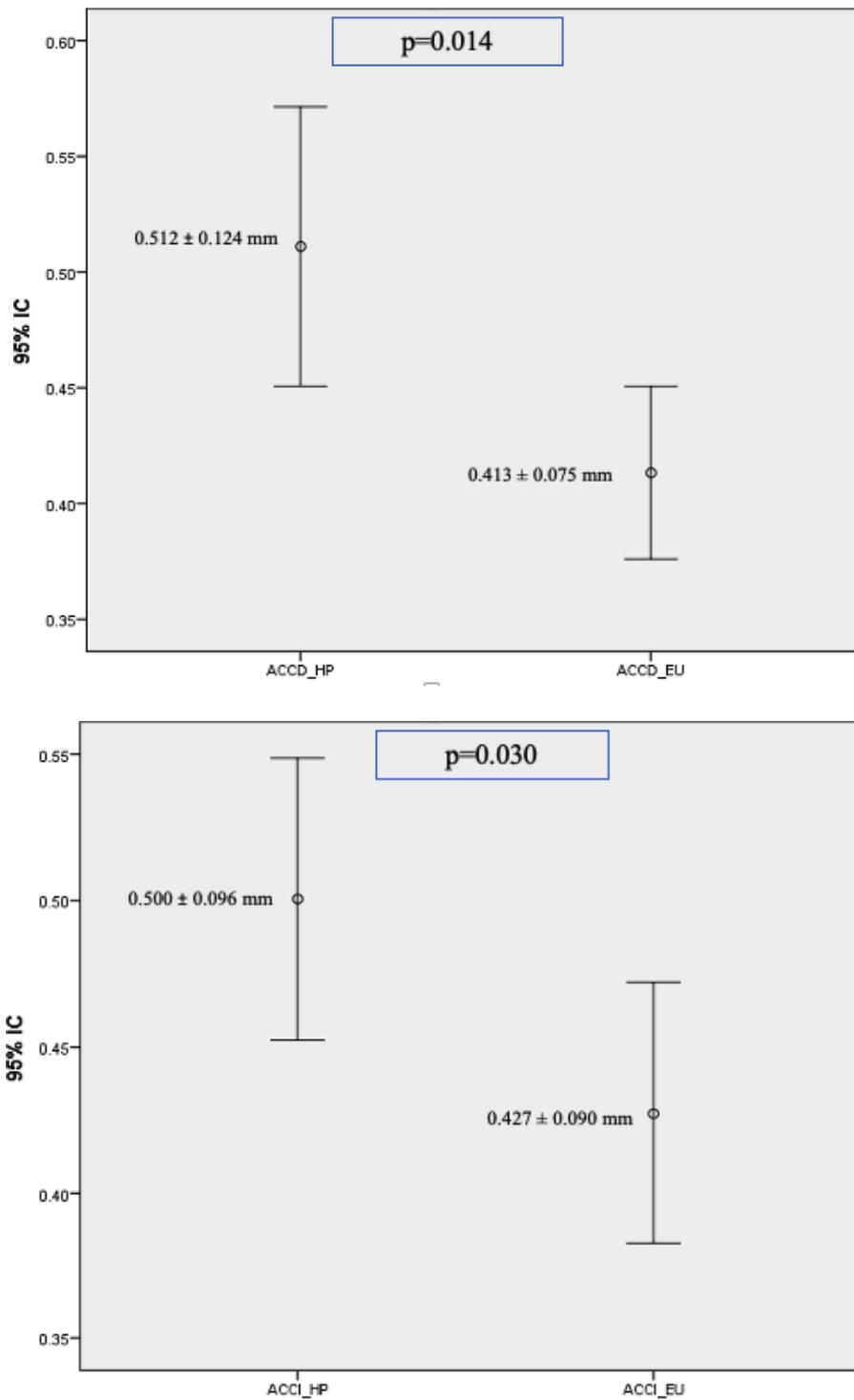
<b>Cronograma de actividades</b>			
	<b>Hipotiroidismo primario subclínico</b>	<b>Hipotiroidismo primario</b>	<b>Eutiroides</b>
<b>Visita 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selección de participantes</li> <li>• Exploración                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Peso</li> <li>Índice de Masa Corporal (IMC)</li> <li>Cintura</li> <li>Índice cintura cadera (ICC)</li> <li>Tensión arterial</li> </ul> </li> <li>• Bioquímicos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Perfil tiroideo</li> <li>Anticuerpos antiperoxidasa</li> <li>Química sanguínea</li> <li>Perfil lípidos</li> </ul> </li> </ul>	✓	✓	✓
<b>Visita 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrasonido carotídeo</li> <li>• Inicio levotiroxina (hipotiroidismo primario y primario subclínico)</li> </ul>	✓	✓	✓
<b>Visita 3 (seguimiento a 3 meses)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrasonido carotídeo</li> <li>• Exploración</li> <li>• Bioquímicos</li> </ul>	✓		
<b>Visita 4 (seguimiento a 6 meses)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrasonido carotídeo</li> <li>• Exploración</li> <li>• Bioquímicos</li> </ul>	✓		

**Figura 2. Íntima media carotídea. Hipotiroidismo primario subclínico versus controles.**



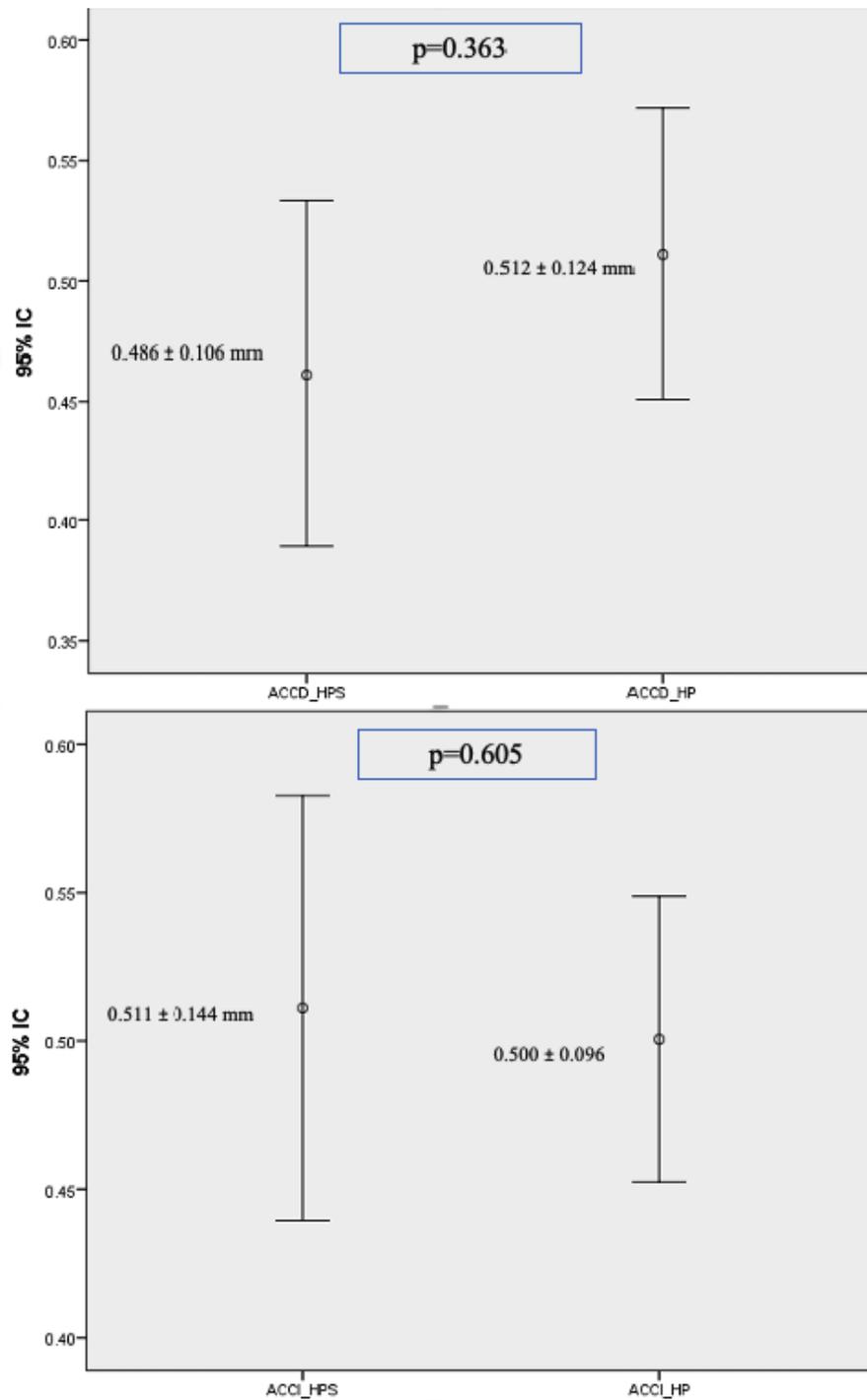
p se basa en T student.

**Figura 3. Íntima media carotídea. Hptiroidismo primario clínico versus controles.**



p se basa en T student.

**Figura 4. Íntima media carótidea. Hipotiroidismo primario subclínico versus hipotiroidismo primario clínico**



p se basa en T student.

## CAPÍTULO IX

### BIBLIOGRAFÍA

- 1) Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. *Am Fam Physician*. 1998 Feb 15;57(4):776-80. PMID: 9491000.
- 2) Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med*. 1990 Apr;150(4):785-7. PMID: 2109585
- 3) Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for Mild Thyroid Failure at the Periodic Health Examination: A Decision and Cost-effectiveness Analysis. *JAMA*. 1996;276(4):285–292. doi:10.1001/jama.1996.03540040029029.
- 4) Duggal, J., Singh, S., Barsano, C. P., & Arora, R. (2007). Cardiovascular Risk With Subclinical Hyperthyroidism and Hypothyroidism: Pathophysiology and Management. *Journal of*

the CardioMetabolic Syndrome, 2(3), 198–206. doi:10.1111/j.1559-4564.2007.06583.x

- 5) Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jan;14(1):39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27811932.
- 6) Klein, I. & Ojamaa, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 344, 501–509 (2001).
- 7) Cooper, D. S. & Biondi, B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 379, 1142–1154 (2012).
- 8) Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012 Sep;122(9):3035-43. doi: 10.1172/JCI60047. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945636; PMCID: PMC3433956
- 9) Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):139-70. doi: 10.1210/er.2009-0007. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20051527; PMCID: PMC2852208.
- 10) He H, Giordano FJ, Hilal-Dandan R, Choi DJ, Rockman HA, McDonough PM, Bluhm WF, Meyer M, Sayen MR, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the rat

sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase gene in the heart of transgenic mice accelerates calcium transients and cardiac relaxation. *J Clin Invest.* 1997 Jul 15;100(2):380-9. doi: 10.1172/JCI119544. PMID: 9218515; PMCID: PMC508201.

Holt E, Sjaastad I, Lunde PK, Christensen G, Sejersted OM. Thyroid hormone control of contraction and the Ca(2+)-ATPase/phospholamban complex in adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1999 Mar;31(3):645-56. doi: 10.1006/jmcc.1998.0900. PMID: 10198194.

10) Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Molecular basis of cardiac performance. Plasticity of the myocardium generated through protein isoform switches. *J Clin Invest.* 1989;84(6):1693-1700. doi:10.1172/JCI114351.

11) Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005 Nov 28;165(21):2467-72. doi: 10.1001/archinte.165.21.2467. PMID: 16314542.

12) Kaasik A, Paju K, Vetter R, Seppet EK. Thyroid hormones increase the contractility but suppress the effects of beta-

adrenergic agonist by decreasing phospholamban expression in rat atria. *Cardiovasc Res.* 1997 Jul;35(1):106-12. doi: 10.1016/s0008-6363(97)00069-2. PMID: 9302353.

- 13) Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev.* 2010;31(2):139-170. doi:10.1210/er.2009-0007.
- 14) Ojamaa, K., Klemperer, J. D. & Klein, I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 6, Oct 1996.505-512.
- 15) Marín-García J. Thyroid hormone and myocardial mitochondrial biogenesis. *Vascul Pharmacol.* 2010 Mar-Apr;52(3-4):120-30. doi: 10.1016/j.vph.2009.10.008. Epub 2009 Oct 24. PMID: 19857604
- 16) Madathil A, Hollingsworth KG, Blamire AM, Razvi S, Newton JL, Taylor R, Weaver JU. Levothyroxine improves abnormal cardiac bioenergetics in subclinical hypothyroidism: a cardiac magnetic resonance spectroscopic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):E607-10. doi: 10.1210/jc.2014-2942. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25541742.

- 17) Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, Alevizaki M. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2005 Aug 3;103(1):1-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.068. PMID: 16061115.
- 18) Owen PJ, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid disease and vascular function. *Thyroid.* 2007 Jun;17(6):519-24. doi: 10.1089/thy.2007.0051. PMID: 17614771.
- 19) Barreto-Chaves ML, Carrillo-Sepúlveda MA, Carneiro-Ramos MS, Gomes DA, Diniz GP. The crosstalk between thyroid hormones and the Renin-Angiotensin System. *Vascul Pharmacol.* 2010 Mar-Apr;52(3-4):166-70. doi: 10.1016/j.vph.2009.10.009. Epub 2009 Oct 24. PMID: 19857605.
- 20) Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3731-7. doi: 10.1210/jc.2003-030039. PMID: 12915662.

- 21) Gunasekera RD, Kuriyama H. The influence of thyroid states upon responses of the rat aorta to catecholamines. *Br J Pharmacol.* 1990;99(3):541-547. doi:10.1111/j.1476-5381.1990.tb12965.x
- 22) Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V. Hypothyroidism and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Nov;8(11):1559-65. doi: 10.1586/erc.10.141. PMID: 21090931.
- 23) Kuzman JA, Gerdes AM, Kobayashi S, Liang Q. Thyroid hormone activates Akt and prevents serum starvation-induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2005 Nov;39(5):841-4. doi: 10.1016/j.yjmcc.2005.07.019. Epub 2005 Sep 19. PMID: 16171808.
- 24) Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid.* 1995 Dec;5(6):481-92. doi: 10.1089/thy.1995.5.481. PMID: 8808101.
- 25) Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):501- 9. doi: 10.1056/NEJM200102153440707. PMID: 11172193
- 26) Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Almeida J, Vieira RL, Pinheiro SV, Santos RA, Barreto-Chaves ML. Cardiac

angiotensin II type I and type II receptors are increased in rats submitted to experimental hypothyroidism. *J Physiol*. 2007 Aug 15;583(Pt 1):213-23. doi: 10.1113/jphysiol.2007.134080. Epub 2007 May 31. PMID: 17540701; PMCID: PMC2277238.

- 27) Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med*. 1978 Apr;64(4):613-21. doi: 10.1016/0002-9343(78)90581-8. PMID: 645727.
- 28) Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002 Apr;12(4):287-93. doi: 10.1089/10507250252949405. PMID: 12034052.
- 29) Friis T, Pedersen LR. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment. *Clin Chim Acta*. 1987 Jan 30;162(2):155-63. doi: 10.1016/0009-8981(87)90447-5. PMID: 2435434.
- 30) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526-34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526. PMID: 10695693.

- 31) Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007 Feb;156(2):181-6. doi: 10.1530/eje.1.02333. Erratum in: *Eur J Endocrinol.* 2007 Jun;156(6):707. PMID: 17287407.
- 32) Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: review of in vitro and in vivo studies. *Biochim Biophys Acta.* 1994 Dec 8;1215(3):209-36. doi: 10.1016/0005-2760(94)90047-7. PMID: 7811705.
- 33) Kuusi T, Saarinen P, Nikkilä EA. Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoprotein<sub>2</sub> in man. *Atherosclerosis.* 1980 Aug;36(4):589-93. doi: 10.1016/0021-9150(80)90251-8. PMID: 7417375.
- 34) Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, Wagner E, Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Oct;24(10):1750-4. doi:

10.1161/01.ATV.0000140818.00570.2d. Epub 2004 Jul 29.  
PMID: 15284087.

35) Prieur X, Huby T, Coste H, Schaap FG, Chapman MJ, Rodríguez JC. Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5. *J Biol Chem.* 2005 Jul 29;280(30):27533-43. doi: 10.1074/jbc.M503139200. Epub 2005 Jun 7. PMID: 15941710.

36) Rensen PC, van Dijk KW, Havekes LM. Apolipoprotein AV: low concentration, high impact. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Dec;25(12):2445-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000193889.65915.f9. PMID: 16306435.

37) Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasan RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):888-94. doi: 10.1210/jc.2007-1987. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18073305; PMCID: PMC2266946.

38) Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, Doi SA. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. *Endocr J.* 2008 May;55(2):381-

9. doi: 10.1507/endocrj.k07e-065. Epub 2008 Apr 2. PMID: 18385530.

- 39) Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, et al. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1981 Apr;78(4):2591-2595. DOI: 10.1073/pnas.78.4.2591.
- 40) Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J*. 2002 Apr;143(4):718-24. doi: 10.1067/mhj.2002.120766. PMID: 11923811.
- 41) Nikkilä EA, Kekki M. Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. *J Clin Invest*. 1972;51(8):2103-2114. doi:10.1172/JCI107017
- 42) Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction--effects of treatment. *Q J Med*. 1986 May;59(229):513-21. PMID: 3763814.

- 43) Dullaart RP, Hoogenberg K, Groener JE, Dikkeschei LD, Erkelens DW, Doorenbos H. The activity of cholesteryl ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: a possible contribution to alterations in high-density lipoproteins. *Eur J Clin Invest.* 1990 Dec;20(6):581-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.1990.tb01904.x. PMID: 2127747.
- 44) Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid.* 2000 Sep;10(9):803-8. doi: 10.1089/thy.2000.10.803. PMID: 11041458.
- 45) Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, Doi SA. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. *Endocr J.* 2008 May;55(2):381-9. doi: 10.1507/endocrj.k07e-065. Epub 2008 Apr 2. PMID: 18385530.
- 46) Roscini AR, Lupattelli G, Siepi D, Pagliaricci S, Pirro M, Mannarino E. Low-density lipoprotein size in primary hypothyroidism. Effects of hormone replacement therapy. *Ann*

Nutr Metab. 1999;43(6):374-9. doi: 10.1159/000012806. PMID: 10725771.

47) Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Dec;63(6):670-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02399.x. PMID: 16343102.

48) Milionis HJ, Tambaki AP, Kanioglou CN, et al. Thyroid substitution therapy induces high-densitylipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect. Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association. 2005 May;15(5):455-460. DOI: 10.1089/thy.2005.15.455.

49) Erdem TY, Ercan M, Ugurlu S, Balci H, Acbay O, Gundogdu S. Plasma viscosity, an early cardiovascular risk factor in women with subclinical hypothyroidism. Clin Hemorheol Microcirc. 2008;38(4):219-25. PMID: 18334776.

50) Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperingos G, Mitsibounas D, Mantzos E, Adamopoulos P, Koutras DA. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels:

should one extend the definition of subclinical hypothyroidism?

Eur J Endocrinol. 1998 Feb;138(2):141-5. doi: 10.1530/eje.0.1380141. PMID: 9506856.

51) Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, Tsatsoulis A. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? Eur J Endocrinol. 2001 Dec;145(6):705-10. doi: 10.1530/eje.0.1450705. PMID: 11720894.

52) Lotz H, Salabè GB. Lipoprotein(a) increase associated with thyroid autoimmunity. Eur J Endocrinol. 1997 Jan;136(1):87-91. doi: 10.1530/eje.0.1360087. PMID: 9037132.

53) Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, Sinay I, Schreier L. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T(4) treatment. Thyroid. 2007 May;17(5):453-60. doi: 10.1089/thy.2006.0302. PMID: 17542675.

54) Mousa SS, Davis FB, Davis PJ, Mousa SA. Human platelet aggregation and degranulation is induced in vitro by L-thyroxine, but not by 3,5,3'-triiodo-L-thyronine or diiodothyropropionic acid (DITPA). Clin Appl Thromb Hemost.

2010 Jun;16(3):288-93. doi: 10.1177/1076029609348315. Epub  
2009 Nov 10. PMID: 19903697.

55) Davis PJ, Glinsky GV, Lin HY, Mousa SA. Actions of Thyroid  
Hormone Analogues on Chemokines. *J Immunol Res*.

2016;2016:3147671. doi: 10.1155/2016/3147671. Epub 2016  
Jul 17. PMID: 27493972; PMCID: PMC4967430.

56) Kubota T, Fukuya Y, Hashimoto R, Kanda T, Suzuki H,  
Okamura Y, Nanki T, Miyasaka N, Umezawa K. Possible

involvement of chemokine-induced platelet activation in  
thrombophilic diathesis of antiphospholipid syndrome. *Ann N Y  
Acad Sci*. 2009 Sep;1173:137-45. doi: 10.1111/j.1749-  
6632.2009.04648.x. PMID: 19758142.

57) Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. New Interfaces of  
Thyroid Hormone Actions With Blood Coagulation and

Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Oct;24(7):1014-  
1019. doi: 10.1177/1076029618774150. Epub 2018 May 9.  
PMID: 29742907; PMCID: PMC6714741.

58) Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment  
on biochemical and hemostasis parameters in

patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):355-61. doi: 10.1530/eje.1.01857. PMID: 15757851.

59) Yango J, Alexopoulou O, Eeckhoudt S, Hermans C, Daumerie C. Evaluation of the respective influence of thyroid hormones and TSH on blood coagulation parameters after total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):599-603. doi: 10.1530/EJE-10-0837. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21257724.

60) Stuijver DJ, Piantanida E, van Zaane B, Galli L, Romualdi E, Tanda ML, Meijers JC, Büller HR, Gerdes VE, Squizzato A. Acquired von Willebrand syndrome in patients with overt hypothyroidism: a prospective cohort study. *Haemophilia.* 2014 May;20(3):326-32. doi: 10.1111/hae.12275. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24118466.

61) Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest.* 2001 Feb;31(2):131-7. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00777.x. PMID: 11168451.

62) Naseem Z, Iqbal MA, Ahmad S, Roohi N. Inflammatory markers as prognosticators of cardiovascular dysfunction in

hypothyroid patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 Nov-Dec;33(6):1891-1895. doi: 10.23812/19-334-L. PMID: 31823594.

- 63) Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):501- 9. doi: 10.1056/NEJM200102153440707. PMID: 11172193
- 64) Allahabadia A, Razvi S, Abraham P, Franklyn J. Diagnosis and treatment of primary hypothyroidism. *BMJ*. 2009 Mar 26;338:b725. doi: 10.1136/bmj.b725. PMID: 19325179.
- 65) Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):270-8. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004. PMID: 10681281.
- 66) Gupta G, Sharma P, Kumar P, Itagappa M. Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):BC04-BC6. doi:10.7860/JCDR/2015/14640.6806

- 67) Rapoport B. Pathophysiology of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *Annu Rev Med.* 1991;42:91-6. doi: 10.1146/annurev.me.42.020191.000515. PMID: 2035997.
- 68) Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28336049; PMCID: PMC6619426.
- 69) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526. PMID: 10695693.
- 70) Asvold BO, Vatten LJ, Bjørro T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 1;169(5):613-20. doi: 10.1530/EJE-13-0459. PMID: 23975540.
- 71) Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29;376(26):2556-2565. doi: 10.1056/NEJMc1611144. PMID: 28657873.
- 72) Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH,

Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361. PMID: 20858880; PMCID: PMC3923470.

73) Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 23;167(14):1533-8. doi: 10.1001/archinte.167.14.1533. PMID: 17646608.

74) Díez JJ, Iglesias P. 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 Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89(10):4890-7. doi: 10.1210/jc.2003-032061. PMID: 15472181.

75) Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1725-35. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326. Erratum in:  
Circulation. 2008 Jan 22;117(3):e18. PMID: 17923583.

- 76) Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JD, Cao ZY, Zheng WP, Zhang TS, Han HJ, Yang ZY, Zhang Y, Wang FL, Pan RY, Huang JL, WuLL, Zhang M, Wei YX. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. BMC Med. 2017 Feb 2;15(1):21. doi: 10.1186/s12916-017-0777-9. PMID: 28148249; PMCID: PMC5289009.
- 77) Rhee CM, Curhan GC, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. Subclinical hypothyroidism and survival: the effects of heart failure and race. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):2326-36. doi: 10.1210/jc.2013-1039. Epub 2013 May 29. PMID: 23720788; PMCID: PMC3667266.
- 78) Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;95(4):1734-40. doi: 10.1210/jc.2009-1749. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20150579.

- 79) Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, Huang KC. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21;60(8):730-7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.047. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22726629.
- 80) LeGrys VA, Funk MJ, Lorenz CE, Giri A, Jackson RD, Manson JE, Schectman R, Edwards TL, Heiss G, Hartmann KE. Subclinical hypothyroidism and risk for incident myocardial infarction among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2308-17. doi: 10.1210/jc.2012-4065. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23539723; PMCID: PMC3667262.
- 81) Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019 Jul 9;322(2):153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052. PMID: 31287527.
- 82) Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, Henmi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):154-8. doi: 10.1210/jc.2005-1342. Epub 2005 Oct 18. PMID: 16234303.

- 83) Kilic ID, Tanriverdi H, Fenkci S, Akin F, Uslu S, Kaftan A. Noninvasive indicators of atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):271-275. doi:10.4103/2230-8210.109708
- 84) Evrengul H, Tanriverdi H, Kilic ID, Dursunoglu D, Ozcan EE, Kaftan A, Kilic M. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. *Cardiol Young.* 2012 Aug;22(4):451-6. doi: 10.1017/S104795111200008X. Epub 2012 Feb 21. Erratum in: *Cardiol Young.* 2012 Aug;22(4):491. PMID: 22348859.
- 85) Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Aug 22;308(8):796-803. doi: 10.1001/jama.2012.9630. Erratum in: *JAMA.* 2013 Oct 23;310(16):1739. PMID: 22910757.
- 86) Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engström G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH,

Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Wittteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803. doi: 10.1001/jama.2012.9630. Erratum in: *JAMA*. 2013 Oct 23;310(16):1739. PMID: 22910757.

87) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242284.

88) Polak JF, O'Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD. *Glob Heart*. 2016 Sep;11(3):295-312.e3. doi: 10.1016/j.gheart.2016.08.006. PMID: 27741977.

89) Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005

May;257(5):430-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01485.x.  
PMID: 15836659.

90) Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, Njølstad I, Arnesen E. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2873-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487264. Epub 2007 Sep 27. PMID: 17901390.

91) Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005 May;257(5):430-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01485.x. PMID: 15836659.

92) Spence JD. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. *Int J Stroke*. 2006 Nov;1(4):216-21. doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00068.x. PMID: 18706019.

93) Kadota A, Miura K, Okamura T, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Kadowaki T, Takashima N, Hisamatsu T, Nakamura Y, Kasagi

F, Maegawa H, Kashiwagi A, Ueshima H; SESSA Research Group; NIPPON DATA80/90 Research Group. Carotid intima-media thickness and plaque in apparently healthy Japanese individuals with an estimated 10-year absolute risk of CAD death according to the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines 2012: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(10):755-66. doi: 10.5551/jat.17244. Epub 2013 Jul 5. PMID: 23831585.

94) Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004 Dec;35(12):2902-9. doi: 10.1161/01.STR.0000147965.52712.fa. Epub 2004 Oct 28. PMID: 15514180.

95) Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb.*

2013;20(1):108-21. doi: 10.5551/jat.14001. Epub 2012 Oct 25.

PMID: 23095240.

- 96) Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1721-6. doi: 10.1161/01.cir.103.13.1721. PMID: 11282901.
- 97) Lonn EM, Gerstein HC, Sheridan P, Smith S, Diaz R, Mohan V, Bosch J, Yusuf S, Dagenais GR; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) and STARR Investigators. Effect of ramipril and of rosiglitazone on carotid intima-media thickness in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: STARR (STudy of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 2;53(22):2028-35. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.072. PMID: 19477351.
- 98) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE,

Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European

Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eht151. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23771844.

99) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD);

International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Sep;14 Suppl 2:E1-40. doi: 10.1097/01.hjr.0000277984.31558.c4. PMID: 17726406.

- 100) Masaki M, Komamura K, Goda A, Hirotsu S, Otsuka M, Nakabo A, Fukui M, Fujiwara S, Sugahara M, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Koshihara M, Masuyama T. Elevated arterial stiffness and diastolic dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Circ J.* 2014;78(6):1494-500. doi: 10.1253/circj.cj-13-1556. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24694766.

- 101) Unal E, Akın A, Yıldırım R, Demir V, Yıldız İ, Haspolat YK. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(2):144-149. doi:10.4274/jcrpe.3719.
- 102) Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, Pedersen OD, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul;99(7):2372-82. doi: 10.1210/jc.2013-4184. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24654753
- 103) Nair SN, Kumar H, Raveendran M, Menon VU. Subclinical Hypothyroidism and Cardiac Risk: Lessons from a South Indian Population Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Mar-Apr;22(2):217-222. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_298\_17. PMID: 29911035; PMCID: PMC5972478.
- 104) Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012

May 28;172(10):811-7. doi: 10.1001/archinternmed.2012.1159.

PMID: 22529180.

- 105) Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1715-23. doi: 10.1210/jc.2006-1869. Epub 2007 Feb 13. PMID: 17299073.
- 106) Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1110-5. doi: 10.1210/jcem.86.3.7291. PMID: 11238494.
- 107) Nakova VV, Krstevska B, Kostovska ES, Vaskova O, Ismail LG. The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Aug;62(4):392-398. doi: 10.20945/2359-3997000000052. PMID: 30304103.

- 108) Piziak VK, Litman GI, Bratcher T. Relationship of circulating thyroid antibodies to coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 1984 Feb;7(2):86-9. doi: 10.1002/clc.4960070203. PMID: 6705296.
- 109) Wells BJ, Hueston WJ. Are thyroid peroxidase antibodies associated with cardiovascular disease risk in patients with subclinical hypothyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 May;62(5):580-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02262.x. PMID: 15853828.
- 110) Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.

- 111) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.
- 112) Koç AS, Sümbül HE. Age should be considered in cut-off values for increased carotid intima-media thickness. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019 Jun;47(4):301-311. English. doi: 10.5543/tkda.2018.94770. PMID: 31219455.
- 113) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C,

Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23. PMID: 27222591; PMCID: PMC4986030.

114) Koç AS, Sümbül HE. Age should be considered in cut-off values for increased carotid intima-media thickness. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019 Jun;47(4):301-311. English. doi: 10.5543/tkda.2018.94770. PMID: 3121945.

## **CAPÍTULO X**

### **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Soy la Dra. Anally Jamile Soto García.

Relicé mis estudios de Nivel Medio Superior en la Preparatoria 7 Oriente de la UANL, siendo integrante del Programa de Talentos. El Nivel Superior lo relicé en la Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, en la Facultad de Medicina de la UANL. Obtuve el Testimonio de Desempeño Sobresaliente en el Examen CENEVAL al término de la Licenciatura, así como el Reconocimiento de Mención Honorífica.

Cursé el Servicio Social de Medicina en el Programa Nacional de Investigación en Salud, con sede en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de la UANL.

Relicé la Especialidad en Medicina Interna (2011-2015) y la Subespecialidad en Endocrinología (2015-2017) en el Hospital Universitario de la UANL, con reconocimiento como Estudiante Distinguido de Posgrado.

Actualmente presento este documento de tesis como requisito para obtener el grado de Doctor en Medicina, con posgrado 2017-2021 (en curso).

Cuento con publicaciones científicas en revistas indexadas y no indexadas, así como autorías de capítulos de libros.

Actualmente ejerzo profesionalmente como médico Endocrinólogo.