

## Efectos del tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo subclínico en el grosor intima-media carotideo

Effects of replacement therapy for subclinical hypothyroidism on carotid intima-media thick

Elisabeth Bernal de Lázaro<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9987-8475>

Georgia Díaz-Perera Fernández<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7843-4755>

<sup>1</sup>Hospital Docente Clínico Quirúrgico “10 de octubre”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [elisabethbernaldezlaro@gmail.com](mailto:elisabethbernaldezlaro@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** El hipotiroidismo subclínico se relaciona con alteraciones cardiovasculares como la aterosclerosis carotídea subclínica por daños endoteliales como consecuencia de varios factores siendo el grosor intima-media carotideo (GIMC) un marcador reconocido, cuya elevación se menciona con frecuencia asociada a esta disfunción tiroidea.

**Objetivo:** Determinar los efectos del tratamiento sustitutivo de pacientes con hipotiroidismo subclínico en el GIMC.

**Métodos:** Se realizó un estudio de intervención que incluyó 94 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico sin tratamiento sustitutivo, que acudieron a la consulta de Endocrinología del hospital 10 de octubre a los cuales se les realizó determinación de TSH, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y se les realizó US carotideo al inicio del estudio y al año de logrado el estado eutiroides con tratamiento sustitutivo, para establecer diferencias en los parámetros evaluados antes y después del tratamiento sustitutivo.

**Resultados:** Previo al tratamiento se encontró hipercolesterolemia en el 87,2 % de los pacientes e hipertrigliceridemia en y 38,3 %, mientras que, que valores elevados de colesterol LDL y disminuidos de colesterol HDL fueron hallados en el 55,3 % y 19,3 % de los mismos, el GIMC se mostró dentro del rango de normalidad. Tras el tratamiento con levotiroxina todos los valores medios de los parámetros estudiados se modificaron excepto en el caso de los triglicéridos

**Conclusiones:** El tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo subclínico tiene efectos beneficiosos sobre el GIMC, lo que pudiera ser secundario, entre otros factores, a la mejoría del perfil lipídico.

**Palabras clave:** hipotiroidismo subclínico; grosor intima-media carotideo; aterosclerosis carotídea subclínica; tratamiento sustitutivo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Subclinical hypothyroidism is related to cardiovascular alterations such as subclinical carotid atherosclerosis due to endothelial damage as a consequence of various factors, carotid intima-media thickness (CIMT) being a recognized marker, whose elevation is frequently mentioned in association with this thyroid dysfunction.

**Objective:** To determine the effects of replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism in CIMT.

**Methods:** An intervention study was carried out in 94 patients diagnosed with subclinical hypothyroidism, who did not have substitutive treatment. They were treated in Endocrinology consultation at 10 de Octubre hospital. These subjects underwent determination of TSH, total cholesterol, LDL cholesterol, cholesterol HDL, triglycerides. They got carotid ultrasound at the beginning of the study and one year after achieving euthyroid status with replacement treatment, to establish differences in the parameters evaluated before and after replacement treatment.

**Results:** Prior to treatment, hypercholesterolemia was found in 87.2% of patients and hypertriglyceridemia in 38.3%, while elevated LDL cholesterol and decreased HDL cholesterol values were found in 55.3% and 19.3% of them, CIMT was within the normal range. After treatment with levothyroxine, all the mean values of the parameters studied were modified, except in the case of triglycerides.

**Conclusions:** Subclinical hypothyroidism replacement therapy has beneficial effects on CIMT, which could be secondary, among other factors, to the improvement of the lipid profile.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism; carotid intima-media thickness; subclinical carotid atherosclerosis; substitutive treatment.

Recibido: 12/04/2021

Aprobado: 12/05/2021

## Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es una disfunción tiroidea caracterizada por niveles elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH) en presencia de niveles séricos normales de hormonas tiroideas.<sup>(1,2)</sup> La prevalencia de esta enfermedad se reporta entre un 4 % y 10 %, aumentando estas cifras con la edad (7 %-26 %), es más frecuente en el sexo femenino y del 2 %-5 % de los pacientes evolucionan a un hipotiroidismo manifiesto.<sup>(3)</sup>

Aunque los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico generalmente son asintomáticos, en algunos casos, pueden estar presentes algunos signos y síntomas del hipotiroidismo manifiesto<sup>(2)</sup> y algunas alteraciones hemodinámicas

como hipertensión arterial diastólica y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.<sup>(4)</sup>

En los últimos años se plantea cada vez más, una posible relación del HSC con daño cardiovascular y con un mayor riesgo de mortalidad.<sup>(5)</sup> Este fenómeno puede deberse a múltiples causas, en primer lugar, la presencia de un perfil lipídico aterogénico donde la hipercolesterolemia juega un papel primordial y cuyo mecanismo fisiopatológico se basa en una disminución del catabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) como consecuencia de la reducción tanto en el número como en la actividad de sus receptores, aumento de los triglicéridos endógenos y disminución del colesterol asociado a proteínas de alta densidad (c HDL), todo lo cual, favorece la aparición de aterosclerosis.<sup>(6)</sup>

Hoy se conoce que además, el HSC cursa con alteraciones endoteliales dependientes no solo del perfil lipídico desfavorable, sino también del estrés oxidativo y la disminución de la sensibilidad a la insulina que intrínsecamente se relacionan con un aumento de los niveles séricos de TSH, lo que ocasiona un incremento en la rigidez arterial y disfunción endotelial.<sup>(3,7,8,9,10)</sup>

En la actualidad existen diferentes métodos a través de los cuales se puede determinar la presencia de daño endotelial como es el caso del ultrasonido carotídeo, a partir del cual se puede medir la rigidez arterial y el grosor de la íntima media carotídea (GIMC),<sup>(1)</sup> reconocido marcador de aterosclerosis subclínica<sup>(2)</sup> y cuya elevación se menciona frecuentemente asociada al HSC.<sup>(11,12,13)</sup>

Entre las razones que plantean algunos autores para el tratamiento hormonal del hipotiroidismo subclínico se encuentran: mejoría del perfil lipídico,<sup>(14)</sup> mejoría en la función cardíaca, prevención de la progresión al hipotiroidismo manifiesto y efectos beneficiosos de esta terapéutica sobre estadios precoces de la aterosclerosis entre otros,<sup>(6)</sup> sin embargo los estudios que muestran una disminución de eventos cardiovasculares post tratamiento con levotiroxina son limitados<sup>(1)</sup> y presentan resultados contradictorios pues mientras unos indican la mejoraría de algunos parámetros lipídicos<sup>(10,14)</sup> y del GIMC, sobre todo cuando la duración del tratamiento sustitutivo es superior a 6 meses,<sup>(9,10)</sup> otros no encontraron diferencias significativas.<sup>(3)</sup>

Todo esto ha generado una gran controversia en cuanto a los beneficios concretos de este tratamiento y a los criterios que deben tomarse en cuenta para iniciarlo, pues el mismo no está desprovisto de inconvenientes; entre otros, se puede generar un hipertiroidismo iatrogénico en hasta un 21 % de casos.<sup>(6)</sup>

Diversos grupos de consenso (*American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists*) sugieren tratar con cifras de TSH superiores a 10  $\mu$ U/ml, pues existen pocos datos sobre si tratar con cifras entre 4,5 y 10  $\mu$ U/ml reporta beneficio.<sup>(1)</sup> En nuestro país se utiliza el tratamiento sustitutivo en el HSC cuando existen anticuerpos positivos, dislipidemia, valores de TSH > 10  $\mu$ U/ml o de existir incremento progresivo de la TSH.<sup>(15)</sup>

Si bien a través del tiempo se han realizado múltiples investigaciones sobre el hipotiroidismo subclínico, las que se refieren a los efectos beneficiosos del

tratamiento sustitutivo son escasas y presentan resultados contradictorios tanto en la literatura nacional como internacional por todo lo cual el presente estudio se propuso determinar el efecto de este en el GIMC como marcador de aterosclerosis carotídea subclínica.

## Métodos

Se realizó un estudio de intervención durante el periodo comprendido entre enero del 2018 y enero del 2021 donde se siguió una cohorte de 94 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (confirmado con al menos dos determinaciones hormonales) sin tratamiento sustitutivo que acudieron a la consulta de endocrinología del Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de octubre y cumplieron con los criterios de inclusión.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con hipotiroidismo subclínico sin tratamiento sustitutivo, de 18 a 50 años de edad, de ambos sexos, de más de un año de evolución, que presentaron algunos de los parámetros para iniciar tratamiento establecidos en el Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides de nuestro país (anticuerpos positivos, dislipidemia, o valores de TSH > 10µIU/ml o de existir incremento progresivo de la TSH).<sup>15</sup>

**Criterios de exclusión:** antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, hepatopatía, diabetes mellitus u otra enfermedad crónica que favorezca la aparición o el desarrollo de aterosclerosis.

**Criterios de salida:** Inasistencia a las consultas de seguimiento, interrupción del tratamiento por más de dos semanas, aparición de efectos adversos importantes atribuidos al tratamiento, abandono voluntario del tratamiento.

Se incluyeron variables sociodemográficas (edad y sexo), hemoquímicas (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos), hormonales (TSH) y ultrasonografías (GIMC). Al asistir por primera vez a consulta, se le realizó a cada paciente el programa de estudio completo. Las concentraciones de TSH se determinaron mensualmente para el ajuste de dosis hasta lograr el estado eutiroides, posteriormente se determinaron con frecuencia trimestral y al año de logrado el estado de eutiroidismo se repitió nuevamente el programa de estudio completo.

### Adquisición de los parámetros hemoquímicos y hormonales

Se realizó la extracción (10 mL) por punción en la vena cubital depositándose la sangre en un tubo con EDTA, un tubo con heparina y un tubo con gel seco para suero. Para la determinación del colesterol total (CT) y los triglicéridos se emplearon los reactivos Colestest y Monotriglitest respectivamente, producidos en la empresa “Carlos J. Finlay”, La Habana, Cuba. El CT y los triglicéridos se procesaron en un equipo Hitachi 7170 A, Tokyo, Japan. Para las variables

colesterol HDL (c-HDL) y colesterol LDL (c-LDL), se emplearon los reactivos C HDL InmunoFS, LDL-C Select FS, respectivamente, mediante determinación cuantitativa in vitro en suero o plasma en equipos fotométricos (test inmunturbidimétrico), fabricados por DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Alemania. Se consideró dislipidemia ante la presencia de valores de CT > 5,1 mmol/l (200 mg/dl), c-LDL > 2,6 mmol/L (100mg/dl), c-HDL < 1 mmol/l (40 mg/dl) y de triglicéridos >1,7 mmol/l (150 mg/dl). La TSH se determinó por ensayo inmunoradiométrico (IRMA) en el Centro de Isotopos (CENTIS) con un rango de normalidad de 0,3-3,5  $\mu$ IU/ml.

### **Adquisición de los parámetros ultrasonográficos**

El examen ultrasonográfico se realizó en un equipo de ultrasonidos Aloka, Alfa -10 (MitakaShi -Tokio, Japón), con transductor S5-1 provisto de imagen armónica se realizaron las siguientes mediciones: Grosor íntima-media carotídeo: Se colocó el paciente en decúbito supino con ligera laterización del cuello, ubicándose un transductor lineal con frecuencia de 7,5 MHZ en posición longitudinal con respecto a la arteria carótida común (posición laterosuperior del cuello por dentro del músculo esternocleidomastoideo), con la señal del electrocardiograma activada para obtener imágenes vasculares al final de la diástole, visualizándose con una profundidad de 4 cm. Para la determinación del GIMC se examinaron ambas arterias carótidas comunes en un segmento de 10 mm distal a la emergencia del bulbo carotídeo y se realizaron las mediciones a nivel de la pared posterior, con un programa semiautomático de detección de bordes. El valor de GIMC considerado como normal fue el de 1 mm.

### **Análisis estadístico**

Para las variables cualitativas se utilizaron la frecuencia absoluta y porcentajes, mientras que para las cuantitativas continuas se emplearon además la media y la desviación estándar con intervalos de confianza de 95 % (IC=95 %). Se estimó por intervalos de confianza los RR (RR: tasa de incidencia de expuestos/ tasa de incidencia de no expuestos) considerando que si  $RR > 1$ - la exposición es un posible factor de riesgo,  $RR < 1$ - la exposición es un posible factor de protección,  $RR = 1$ - no hay asociación causal y el riesgo atribuible (RA: tasa de incidencia de expuestos-tasa de incidencia de no expuestos) para determinar el impacto del tratamiento. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos. Para el análisis estadístico se aplicó el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA).

### **Aspectos éticos**

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Los pacientes aceptaron voluntariamente su incorporación al estudio mediante la firma del consentimiento informado.

## Resultados

Hubo un predominio del sexo femenino con un 92,6 % perteneciendo la mayoría de los pacientes a los grupos comprendidos entre 27-32 años (31,9 %) y 39-44 años (28,7 %), ningún paciente fue menor de 21 años (Tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de pacientes según grupos de edad y sexo

Grupos de edades	Femenino		Masculino	
	Nº	%	Nº	%
21-26	5	5,3	-	-
27-32	28	29,8	2	2,1
33-38	18	19,2	5	5,3
39-44	27	28,7	-	-
45-50	9	9,6	-	-
Total	87	92,6	7	7,4

Antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica más de la mitad de la cohorte mostró hipercolesterolemia (87,2 %) mientras el incremento del valor del c-LDL y los triglicéridos se encontró en el 55,3 % y 38,3 % de los pacientes respectivamente, el 19,1 % de los mismos exhibieron valores bajos de c-HDL. Tras un año de mantener el estado eutiroides a partir del tratamiento sustitutivo solo el 47,9 % de los pacientes mantuvieron el valor del CT elevado, encontrándose una disminución del número de pacientes con cifras elevadas de c-LDL (34 %) y con cifras bajas de c-HDL (16 %) así como también un incremento en el número de pacientes con hipertrigliceridemia (52,1 %) (Tabla 2). En relación a este último parámetro es válido señalar que del total de pacientes en los que se hallaron cifras elevadas post tratamiento (49), el 65,3 % (32) ya presentaba esta alteración desde el inicio del estudio mientras que en el 34,7 % (17) la hipertrigliceridemia se reportó tras el año de eutiroidismo. En ningún sujeto el GIMC fue superior a 1mm ni antes ni tras el tratamiento sustitutivo.

Tabla 2 - Distribución de pacientes según valores de GIMC y parámetros lipídicos antes y tras un año de control con tratamiento sustitutivo

Parámetro	Antes del tratamiento				Al año de control			
	Normal	%	Alterado	%	Normal	%	Alterado	%
GIMC (mm)	94	100	0	0	94	100	0	0
CT (mmol/L)	12	12,8	82	87,2	49	52,1	45	47,9
Triglicéridos (mmol/L)	58	61,7	36	38,3	45	47,9	49	52,1
c-HDL (mmol/L)	76	80,9	18	19,1	79	84	15	16
c-LDL (mmol/L)	42	44,7	52	55,3	62	66	32	34

GIMC: Grosor Intima-Media Carotídeo, CT: Colesterol total c-LDL: Colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad, c-HDL: Colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad. En el caso del CT, c-LDL y Triglicéridos el valor alterado expresado en la tabla se refiere al incremento mientras que para el c-HDL se refiere a la disminución.

Después de un año de eutiroidismo todos los valores medios de los parámetros estudiados (excepto los triglicéridos y el c-HDL) experimentaron modificaciones consistentes en el descenso de los mismos lo que fue más evidente en el caso del CT (de  $7,38 \pm 1,84$  a  $5,21 \pm 0,80$ ) y el c-LDL (de  $2,79 \pm 1,11$  a  $2,03 \pm 0,99$ ), también se encontró un incremento en el valor de la media del c-HDL (de  $1,29 \pm 0,27$  a  $1,39 \pm 0,34$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3** - Modificación de los valores medios de los parámetros estudiados tras un año de control con tratamiento sustitutivo

Parámetros	Antes del tratamiento		Al año de control	
	X ± DS	IC 95 % (V inf, V sup)	X ± DS	IC 95 % (V inf, V sup)
CT(mmol/L)	7,38±1,84	(7,01; 7,76)	5,21±0,80	(5,05; 5,37)
Triglicéridos (mmol/L)	1,57±1,03	(1,36; 1,78)	1,58±0,31	(1,01; 2,13)
c-HDL (mmol/L)	1,29±0,27	(1,23; 1,34)	1,39±0,34	(1,32; 1,46)
c-LDL (mmol/L)	2,79±1,11	(2,57; 3,02)	2,03±0,99	(1,83; 2,24)
GIMC (mm)	0,70±0,78	(0,69; 0,72)	0,55±0,08	(0,53; 0,57)

V inf: Valor inferior o mínimo, V sup: Valor superior o máximo, CT: Colesterol total, c-LDL: Colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad, c-HDL: Colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad, GIMC: Grosor Intima-Media Carotídeo.

Los pacientes con HSC que no recibieron tratamiento sustitutivo tuvieron 3,28 y 1,38 probabilidades más de presentar hipercolesterolemia y niveles elevados de c-LDL respectivamente que los pacientes que lo reciben (Tabla 4).

**Tabla 4** - Estimación por intervalos de confianza del riesgo relativo

Parámetro	Riesgo relativo	Intervalo de confianza
CT	3,28	1.9450 RR 5.5385
Triglicéridos	0,75	0.5568 RR 1.0160
c-LDL	1,53	1.1498 RR 2.0435
c-HDL	1,11	0.7836 RR 1.5792

CT: Colesterol total, c-LDL: Colesterol asociado a Lipoproteína de baja densidad, c-HDL: Colesterol asociado a Lipoproteína de alta densidad.

El cálculo del riesgo atribuible como medida para expresar el impacto del tratamiento sustitutivo mostró como resultados más notables una reducción del CT y el c-LDL en un 39 % y 21 % de los pacientes respectivamente, así como también una elevación de los triglicéridos en el 11 % (Tabla 5).

**Tabla 5** - Riesgo atribuible del tratamiento sustitutivo

Parámetro	Riesgo atribuible
CT	0,39
Triglicéridos	-0,11
c-LDL	0,21
c-HDL	0,03

CT: Colesterol total, c-LDL: Colesterol asociado a Lipoproteína de baja densidad, c-HDL: Colesterol asociado a Lipoproteína de alta densidad.

## Discusión

El hipotiroidismo subclínico se asocia a un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y mortalidad<sup>(6,16)</sup> secundario a la disfunción endotelial que provoca como consecuencia, entre otros factores, de un perfil aterogénico<sup>(6,8)</sup> y una disminución de la sensibilidad a la insulina,<sup>(3,8)</sup> a pesar de todo esto, su tratamiento es un tema que en la actualidad genera gran polémica entre los investigadores en relación a si su instauración tiene efectos beneficiosos o no sobre algunos de los elementos antes planteados.

Si bien la presencia de un perfil lipídico alterado es una manifestación bien conocida de disfunción tiroidea, los resultados de los estudios relacionados con este tema en pacientes con HSC son contradictorios, en este estudio al igual que en el realizado por Hueston WJ<sup>(17)</sup> se encontraron valores medios elevados de CT y c-LDL, sin embargo otras investigaciones han reportado conjuntamente valores medios incrementados de triglicéridos y disminuidos de c-HDL,<sup>(18)</sup> aumento solo del CT y los triglicéridos<sup>(19)</sup> o incremento únicamente de los valores medios de este último parámetro.<sup>(1)</sup>

Un fenómeno similar ocurre con las investigaciones que se refieren a los efectos del tratamiento sustitutivo sobre los lípidos en el HSC donde los resultados paradójicos han sido atribuidos a la influencia de otras variables como edad, sexo, raza, etnias, índice de masa corporal, tabaquismo, valores lipídicos previos al tratamiento y duración del mismo diferentes entre las poblaciones en estudio, aunque algunos autores no han reportado ninguna modificación de los valores lipídicos tras el tratamiento con levotiroxina,<sup>(3,20)</sup> de forma general se describen efectos beneficiosos de este.

Mientras *Mulec*<sup>(21)</sup> en su estudio de 51 pacientes encontró que los valores medios de CT, c-LDL y triglicéridos disminuyeron y los de c-HDL aumentaron tras el tratamiento por 8 semanas con levotiroxina resultados similares a los referidos por *Saxena*,<sup>(22)</sup> *Maurya*<sup>(23)</sup> no halló modificaciones de los valores medios de c-LDL y *Pala*<sup>(24)</sup> no reportó disminución de los triglicéridos lo que concuerda con este estudio donde los valores medios de este lípido no se modificaron y sin embargo, aumentó el número de pacientes que tras el tratamiento presentaron hipertrigliceridemia.

Este resultado podría parecer contradictorio, pero si analizamos un poco las características individuales de los pacientes que mostraron valores incrementados de triglicéridos al finalizar el estudio veremos que el 65,3 % (32) de los mismos presentaba valores elevados previos al tratamiento por lo que en ellos el mismo no ejerció efecto alguno. No es posible explicar la causa exacta de este resultado, sin embargo, pudiera estar relacionada con la influencia de otras variables que no se

tuvieron en consideración como la presencia de una dieta rica en azúcares refinados y la ingestión de bebidas alcohólicas en estos pacientes.

La relación entre el HSC y la disfunción del endotelio considerada uno de los primeros pasos en el desarrollo y evolución de la aterosclerosis ha sido estudiada desde hace varios años<sup>(11)</sup> empleándose con frecuencia el GIMC como marcador no solo de enfermedad aterosclerótica subclínica<sup>(10,13)</sup> útil en el diagnóstico temprano de la enfermedad cardiovascular<sup>(25)</sup> sino también como marcador de progresión o regresión una vez establecida la presencia de aterosclerosis.<sup>(26,27)</sup>

Diferentes autores han demostrado la presencia de un GIMC mayor en pacientes con HSC en relación con controles eutiroideos, como es el caso de *Yao*<sup>(13)</sup> en un metaanálisis de 13 estudios con 494 pacientes con esta disfunción tiroidea y 390 controles y una heterogeneidad significativa del 82,4 %, *Beralkar*<sup>(12)</sup> y *Saif*<sup>(11)</sup> sin sobrepasar el rango de normalidad resultado similar al apreciado en esta investigación donde además tras la administración del tratamiento sustitutivo se encontró una disminución del mismo lo que no coincide con lo reportado por algunos autores como *Yasar*<sup>(3)</sup> y *Vijayan*<sup>(28)</sup> los cuales administraron levotiroxina sódica durante periodos de tiempos inferiores al de esta investigación (3 y 4 meses respectivamente) pero concuerda con los resultados de 2 metaanálisis recientes, el de *Aziz*<sup>(29)</sup> con 11 ensayos clínicos, un total de 314 pacientes y una duración del tratamiento que oscilo entre 2 y 24 meses y el de *Zhao*<sup>(10)</sup> que englobó 12 estudios controlados aleatorizados con un total de 364 pacientes.

El tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo subclínico tiene efectos beneficiosos sobre el GIMC expresados a través de la reducción del mismo lo que pudiera ser secundario a la mejoría del perfil lipídico y podría retardar la aparición de la aterosclerosis carotídea subclínica en estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. López Rubio MA, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, Frías López MC, Solera Albero J, Bermejo López P. Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2015[acceso: 10/07/2019];31(5):2095-102. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/8740.pdf>
2. Hennessey JV, Espaillat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *Int J Clin Pract*. 2015[acceso: 09/07/2019];69(7):771-82. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ijcp.12619>
3. Yasar Yilmaz H, Demirpence M, Colak A, Yurdakul L, Zeytinli M, Turkon H, *et al*. Serum irisin and apelin levels and markers of atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2019[acceso: 10/07/2019];63(1). Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2359-39972019000100016&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972019000100016&lng=en)
4. Rhee SS, Pearce EN. Sistema endocrino y corazón: una revisión. *Rev Esp Cardiol*. 2011[acceso: 31/07/2019];64(3):220-31. Disponible en:

<https://www.revespcardiol.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0300893210000813>

5. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JDS, Cao ZY, Zheng WP, *et al.* 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[acceso: 05/08/2019];15(21):1-15. Disponible en:

<https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-017-0777-9>

6. López Rubio MA. Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular [Tesis Doctoral]. España: Universidad autónoma de Madrid; 2014[acceso: 10/07/2019]:138. Disponible en:

[http://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/663391/lopez\\_rubio\\_maria\\_antonia.pdf?sequence=1](http://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/663391/lopez_rubio_maria_antonia.pdf?sequence=1)

7. Jiménez Álvarez G. Tratamiento del hipotiroidismo subclínico en la reducción de la enfermedad cardiovascular. Una síntesis narrativa de la evidencia [Tesis de grado]. Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2015[acceso: 10/07/2019]:49. Disponible en:

<https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/448/TRATAMIENTO%20DEL%20HIPOTIROIDISMO%20SUBCLINICO%20EN%20LA%20REDUCCION%20DE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

8. Lu M, Yang CB, Gao L, Zhao JJ. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction (Review). *Exp Ther Med.* 2015[acceso: 10/07/2019];9(1):3-10. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4247316/pdf/etm-09-01-0003.pdf>

9. del Busto Mesa A, Cabrera Rego JO, Carrero Fernández L, Hernández Roca CV, González Valdés JL, de la Rosa Pazos. Modificaciones de la rigidez arterial, el grosor íntima-media carotídeo y la grasa epicárdica con tratamiento sustitutivo en el hipotiroidismo. *Endocrinol Nutr.* 2015[acceso: 29/07/2019];62(6):270-6. Disponible en:

<https://pdfs.semanticscholar.org/ab82/f1552e5e89686af2ea28722539e2c06618bb.pdf>

10. Zhao T, Chen B, Zhou Y, Wang X, Zhang Y, Wang H, *et al.* Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017[acceso: 10/07/2019];7(10):1-10. Disponible en:

<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/10/e016053.full.pdf>

11. Saif A, Mousa S, Assem M, Tharwat N, Abdelhamid A. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Connect.* 2018[acceso: 05/05/2019];7(10):1075-80. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198186/pdf/ec-7-1075.pdf>

12. Beralkar A, Acharya S, Gagneja S, Shukia S, Kumar S, Wanjari A. Carotid intima-media thickness (C-IMT) in hypothyroidism-early assessment of subclinical atherosclerosis. *J Evid Based Med Healthc.* 2018[acceso: 03/08/2019];5(52):3539-44. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/329921590\\_CAROTID\\_INTIMA-MEDIA\\_THICKNESS\\_C-IMT\\_IN\\_HYPOTHYROIDISM-  
EARLY\\_ASSESSMENT\\_OF\\_SUBCLINICAL\\_ATHEROSCLEROSIS](https://www.researchgate.net/publication/329921590_CAROTID_INTIMA-MEDIA_THICKNESS_C-IMT_IN_HYPOTHYROIDISM-EARLY_ASSESSMENT_OF_SUBCLINICAL_ATHEROSCLEROSIS)

13. Yao K, Zhao T, Zeng L, Yang J, Liu Y, He Q, *et al.* Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. *Sci Rep.* 2018[acceso: 21/10/2020];8(1):4579. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-22897-3.pdf>
14. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol.* 2017[acceso: 03/08/2019];87(1):1-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cen.13338>
15. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones del tiroides. *Rev Cuba Endocrinol.* 2004[acceso: 10/07/2019];15(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532004000100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000100013)
16. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JDS, Cao ZY, Zheng WP, *et al.* 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[acceso: 05/08/2019];15(21):1-15. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-017-0777-9>
17. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004[acceso: 22/03/2021];2(4):351-5. Disponible en: <https://www.annfammed.org/content/annalsfm/2/4/351.full.pdf>
18. Nikhil RA, Samir S, Kanwar JB, Subhashree R. Effect of subclinical hypothyroidism on serum lipid profile. *IJAST.* 2020[acceso: 23/03/2021];29(8s):2644-67. Disponible en: <http://serisc.org/journals/index.php/IJAST/article/download/15180/7707>
19. Humerah S, Siddiqui A, Khan HF. Pattern of altered lipip profile in patients with subclinical and Clinical hypothyroidism and its correlation with body mass index. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016[acceso: 23/03/2021];26(6):463-6. Disponible en: <https://www.jcpsp.pk/archive/2016/Jun2016/04.pdf>
20. Shahebrahimi K, Nazeri R, Kalantarian TS, Rahimi M, Najafi F, Derakhshandeh K, *et al.* Effects of levothyroxine treatment on lipid profile in subclinical hypothyroidism: a randomized Clinical trial. *GMJ.* 2015[acceso: 24/03/2021];4(2). Disponible en: [https://www.gmj.ir/index.php/gmj/article/view/214/html\\_76](https://www.gmj.ir/index.php/gmj/article/view/214/html_76)
21. Mulic M, Halo O, Skrijelj F, Mulic B. Beneficial effects of levothyroxine in the treatment of subclinical hypothyroidism. *SANAMED.* 2016[acceso: 25/03/2021];1(3):203-9. Disponible en: <https://www.sanamed.rs/OPJ/index.php/Sanamed/article/download/130/70>
22. Saxena A, Kapoor P, Saxena S, Kapoor AK. Effect of levothyroxine therapy on dislipidemia in hypothyroidism patient. *Internet J Medical Update.* 2013[acceso:

- 23/03/2021];8(2):39-49. Disponible en:  
<https://www.ajol.info/index.php/ijmu/article/download/93198/82611>
23. Maurya DR, Borthakur S, Nyaharkar N. Impat of levothyroxine therapy on lipid profile value in patients of subclinical hypothyroidism. J Med Sci. 2019[acceso: 23/03/2021];5(2):39-42. Disponible en:  
<https://www.jmedsciences.com/doi/JMEDS/pdf/10.5005/jp-journals-10045-00119>
24. Pala NA, Ashraf M, Bhoughal B. Pattern of lipid alterations in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement. Int J Med Res Rev. 2017[acceso: 25/03/2021];5(9):865-71. Disponible en:  
<https://ijmrr.medresearch.in/index.php/ijmrr/article/view/922>
25. Lorenz MW, Gao L, Ziegelbaur K, Norata GD, Empana JP, Schmidtman I, *et al.* Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk- Results from the PROG-IMT collaboration. Plos ONE. 2018[acceso: 21/10/2020];13(4):0191172. Disponible en:  
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0191172&type=printable>
26. Castellano Vázquez JM. De las escalas de riesgo poblacional a la cuantificación de la aterosclerosis subclínica: hacia un nuevo paradigma en la predicción cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2017[acceso: 19/10/2020];70(7):532-4. Disponible en:  
<https://www.revespcardiol.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0300893217300246>
27. Verdugo Rosas A, Rochín Terán JL, Zataráin Bayliss L. Medición ecográfica del grosor intima media carotideo en pacientes jóvenes sanos con diferentes índices de masa corporal. Rev Med UAS. 2018[acceso: 21/10/2020];8(2):66-73. Disponible en: <http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/pdf/v8/n2/medicionecografica.pdf>
28. Vijayan V, Jayasingh K, Jayaraman G, Green SR, Deyagarasan E. Assessment of carotid intima-media thickness in hypothyroidism and the effect of thyroid replacement therapy. IJAM. 2018[acceso: 03/03/2021];5(2):281-88. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/323564422\\_Assessment\\_of\\_carotid\\_intima-media\\_thickness\\_in\\_hypothyroidism\\_and\\_the\\_effect\\_of\\_thyroid\\_replacement\\_therapy](https://www.researchgate.net/publication/323564422_Assessment_of_carotid_intima-media_thickness_in_hypothyroidism_and_the_effect_of_thyroid_replacement_therapy)
29. Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, Saxena A, Das S, Younos A, *et al.* Effect of thyroxin treatment on carotid intima- media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. J Atheroscler Thromb. 2017[acceso: 21/10/2020];24(7):643-59. Disponible en:  
<https://pdfs.semanticscholar.org/2769/3656639673d20b44b657105fe124b687af6a.pdf?ga=2.5587248.2080105984.1603304987-344604657.1593806623>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Planificó y organizó la investigación, realizó revisión bibliográfica, redactó el informe de investigación:* Elisabeth Bernal de Lázaro.

*Planificó y organizó la investigación, realizó el análisis de los datos, revisó el informe de investigación:* Georgia Díaz-Perera Fernández.

---